FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml solución inyectable para bovino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Sustancias activas:
Tulatromicina 100 mg
Ketoprofeno 120 mg

Excipientes:
Monotioglicerol 5 mg

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable
Solución transparente de incolora a amarillo / amarillo-verdoso. Libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Bovino.

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Tratamiento de la enfermedad respiratoria bovina (ERB) asociada con pirexia producida por *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* sensibles a tulatromicina.

4.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún excipiente.
No usar simultáneamente con otros macrólidos o lincosamidas (véase la sección 4.4).
No administrar a animales que sufran lesiones gastrointestinales, diátesis hemorrágica, discrasia sanguínea o afecciones hepáticas, renales o cardíacas.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Se produce resistencia cruzada con otros macrólidos. No administrar simultáneamente con antimicrobianos con un modo de acción similar como otros macrólidos o lincosamidas.

4.5 Precauciones especiales de uso

Este medicamento no contiene ningún conservante antimicrobiano.

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso del medicamento veterinario debe basarse en la identificación y la prueba de susceptibilidad de los patógenos de destino. Si esto no es posible, la terapia debe basarse en la información epidemiológica y en el conocimiento de la susceptibilidad de las bacterias de destino a nivel de la granja, o a nivel local/regional.

El uso del medicamento veterinario debe estar de acuerdo con las políticas antimicrobianas oficiales, nacionales y regionales.

El uso del medicamento veterinario que se desvíe de las instrucciones dadas en el RCP podría aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la tulatromicina y podría disminuir la eficacia del tratamiento con otros macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B debido a la potencial resistencia cruzada (resistencia MLSB).

Dado que muchos AINES poseen el potencial de inducir ulceración gastrointestinal, especialmente en bovino de edad avanzada y en terneros jóvenes, debe evitarse el uso concomitante del medicamento veterinario con otros medicamentos antiinflamatorios, (AINES) o medicamentos antiinflamatorios esteroideos (por ejemplo, corticoesteroides) dentro de las primeras 24 horas de tratamiento. Posteriormente se debe vigilar estrechamente el tratamiento simultáneo con AINES y antiinflamatorios esteroideos. El uso del medicamento veterinario (que contiene ketoprofeno) en animales de edad avanzada o en animales de menos de 6 semanas debe basarse en una evaluación de beneficio / riesgo del veterinario responsable.

Evitar su uso en animales deshidratados, hipovolémicos o hipotensos que requieran rehidratación parenteral, ya que puede haber un riesgo potencial de toxicidad renal.

Debe evitarse la inyección intraarterial e intravenosa.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

- Este medicamento veterinario puede causar hipersensibilidad (alergia). Las personas con hipersensibilidad conocida a la tulatromicina, al ketoprofeno o a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) deben evitar el contacto con el medicamento veterinario. En caso de derrame accidental sobre la piel, lávela inmediatamente con agua y jabón.

- Este medicamento veterinario puede causar efectos adversos después de la exposición dérmica y la autoinyección. Tenga cuidado de evitar el contacto con la piel y la autoinyección accidental. En caso de autoinyección accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta.

- Los AINEs, como el ketoprofeno, pueden afectar a la fertilidad y ser perjudiciales para el feto. Las mujeres embarazadas, las mujeres con intención de concebir y los hombres que planean tener hijos deben tener extrema precaución al manipular este medicamento veterinario.
- Este medicamento veterinario es irritante para los ojos. Evite el contacto con los ojos. En caso de exposición accidental a los ojos, lávelos inmediatamente con agua limpia. Si la irritación persiste, consulte a su médico y muéstrele el prospecto.

- Lávese las manos después de su uso.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

La administración subcutánea causa muy frecuentemente reacciones de dolor pasajero e inflamaciones locales en el punto de inyección que pueden persistir hasta 32 días. Las reacciones patomorfológicas en el punto de inyección (incluyendo cambios reversibles de congestión, edema, fibrosis y hemorragia) están presentes durante aproximadamente 32 días después de la inyección.
Al igual que todos los AINES, debido a su acción de inhibición de la síntesis de prostaglandinas, en ciertos individuos puede existir la posibilidad de intolerancia gástrica o renal.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:
- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Los estudios de laboratorio efectuados con tulatromicina en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, tóxicos para el feto o tóxicos para la madre. Los estudios con Ketoprofeno en especies de laboratorio (ratas, ratones y conejos) no han producido ninguna evidencia de efectos teratogénicos, pero han sido observados efectos en la fertilidad, la toxicidad materna y la toxicidad para el embrión. Hay efectos adversos conocidos de clase de los AINES y otros inhibidores de la prostaglandina durante la gestación y/o el desarrollo embriofetal. No se ha establecido la seguridad de la combinación de tulatromicina y ketoprofeno en las especies de destino durante la gestación y la lactancia. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

4.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No utilizar simultáneamente con otros diuréticos, medicamentos veterinarios nefrotóxicos o anticoagulantes.

4.9 Posología y vía de administración

Vía subcutánea.
Una única inyección subcutánea de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo y 3 mg de ketoprofeno/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo). Para tratamiento de bovino con un

peso vivo superior a 400 kg, dividir la dosis de manera que no se inyecten más de 10 ml en el mismo sitio.
Debe determinarse el peso vivo lo más exactamente posible para garantizar una correcta dosificación y evitar infradosificaciones.

Para cualquier enfermedad respiratoria, se recomienda tratar los animales en las fases tempranas de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento durante las 48 horas después de la inyección. Si persisten o aumentan los signos clínicos de enfermedad respiratoria, o si se produce una recidiva, debe cambiarse el tratamiento, utilizando otro antibiótico y continuar hasta que los signos clínicos hayan desaparecido.
Si hay temperatura corporal elevada persistente 24 horas después del inicio del tratamiento, el veterinario responsable debe evaluar la necesidad de un tratamiento antipirético adicional.

El tapón puede ser perforado hasta 20 veces de forma segura. Cuando se traten grupos de animales de una sola vez, utilice una aguja de extracción que se haya colocado en el tapón del vial o una jeringa automática para evitar que el tapón se perfore en exceso. La aguja de extracción debe retirarse después del tratamiento.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos), en caso necesario

A dosis de 3 y 5 veces la dosis recomendada se han observado signos transitorios de dolor y/o hinchazón en el lugar de la inyección que en algunos casos duraron hasta el día 32. Además, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias (dolor) en el sitio de inyección y se incluye inquietud, movimiento de la cabeza, pataleo y breve disminución de la ingesta de alimento. Se observaron erosiones microscópicas de la mucosa del píloro del abomaso a 3 y 5 veces la dosis recomendada. La administración repetida puede producir toxicidad gástrica. Se ha observado una leve degeneración del miocardio en bovino que recibió de 5 a 6 veces la dosis recomendada.

4.11 Tiempo(s) de espera

Carne: 50 días.
Su uso no está autorizado en bovino cuya leche se utiliza para el consumo humano.
No usar en animales gestantes cuya leche se utiliza para consumo humano en los dos meses anteriores a la fecha prevista para el parto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Macrólidos, combinaciones con otras sustancias.
Código ATC vet: QJ01FA99

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tulatromicina es un agente antimicrobiano macrólido semisintético que se origina a partir de un producto de fermentación. Difiere de muchos otros macrólidos en que tiene una acción de larga duración, en parte debida a sus tres grupos amino; por tanto, se le ha dado la designación química de subclase triamilida.

Los macrólidos son antibióticos bacteriostáticos e inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales por medio de su unión selectiva al ARN ribosómico bacteriano. Actúan estimulando la disociación del peptidil-tARN del ribosoma durante los procesos de traslocación.

La tulatromicina posee actividad in vitro frente a *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* bacterias patógenas más comúnmente asociadas a la enfermedad respiratoria bovina. Se han encontrado valores incrementados de concentración mínima inhibitoria (CMI) en algunos aislados de *Histophilus somni*.

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio CLSI ha establecido los puntos de corte clínicos de CMI para tulatromicina frente a *M. haemolytica*, *P. multocida*, e *H. somni* de origen respiratorio bovino, como ≤16 µg/ml susceptible y ≥ 64 µg/ml resistente. El CLSI también ha publicado puntos de corte clínicos para la tulatromicina basados en un método de difusión en disco (documento del CLSI VET08, 4ª ed., 2018). Ni el EUCAST ni el CLSI han desarrollado métodos estándar para probar los agentes antibacterianos frente a las especies veterinarias de *Mycoplasma* y por lo tanto no se han establecido criterios interpretativos.

La resistencia a los macrólidos se puede desarrollar por mutaciones en genes que codifican el ARN ribosómico (rARN) o algunas proteínas ribosómicas; por modificación enzimática (metilación) del sitio diana del rARN 23S, dando lugar generalmente a un aumento de la resistencia cruzada con lincosamidas y estreptograminas del grupo B (resistencia MLSB); mediante la inactivación enzimática; o por eflujo del macrólido. La resistencia MLSB puede ser constitutiva o inducible. La resistencia entre los patógenos de la ERB puede estar codificada en los cromosomas o en los plásmidos y puede ser transferible si se asocia con transposones, plásmidos, elementos integradores y conjugados. Además, la plasticidad genómica de *Mycoplasma* es mejorada por la transferencia horizontal de los grandes fragmentos cromosómicos.

Además de sus propiedades antimicrobianas, la tulatromicina demuestra tener acciones inmuno moduladora y anti-inflamatoria en estudios experimentales. En células polimorfonucleares bovinas (PMNs; neutrófilos), la tulatromicina promueve la apoptosis (muerte celular programada) y el aclaramiento de las células apoptóticas por los macrófagos. Disminuye la producción de los mediadores pro-inflamatorios leucotrieno B4 y CXCL-8 e induce la producción de lipoxina lipídica A4 antiinflamatoria y pro-resolución.

El ketoprofeno es una sustancia perteneciente al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES). El ketoprofeno tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. No se conocen todos los aspectos de su mecanismo de acción. Los efectos se obtienen parcialmente por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos por el ketoprofeno, que actúa sobre la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa respectivamente. La formación de bradiquinina también se inhibe. El ketoprofeno inhibe la agregación de trombocitos.

5.2 Datos farmacocinéticos

Cuando se coadministra subcutáneamente en la formulación combinada, a 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo, la concentración máxima (Cmáx) en plasma fue de aproximadamente 0,4 µg/ml, que se alcanzó aproximadamente 3 horas después de la administración (Tmáx). Las concentraciones máximas fueron seguidas de una lenta disminución de la exposición sistémica con una aparente vida media de eliminación (t1/2) de 85 horas en plasma.

Además, tras la inyección subcutánea de la combinación tulatromicina-ketoprofeno, el AUC0-t de tulatromicina ha demostrado ser bioequivalente al AUC0-t tras la inyección subcutánea de tulatromicina 100 mg/ml para bovino. La combinación tenía una Cmax de tulatromicina ligeramente inferior y la tasa de absorción se redujo en comparación con la administración de los compuestos por separado.

En lo que respecta al ketoprofeno, tras la administración del medicamento combinado, a 3 mg de ketoprofeno/kg de peso vivo, la farmacocinética del ketoprofeno es impulsada por una cinética variable. La Cmax media en plasma fue de 2 µg/ml, que se alcanzó en un promedio de 4 horas. La vida media terminal del ketoprofeno está dominada por la lenta absorción y se estimó en 6,8 horas.

Además, tras la inyección subcutánea de la combinación tulatromicina-ketoprofeno, se produjo un retraso en la absorción, con una menor concentración máxima de ketoprofeno y una eliminación de vida media más prolongada, en comparación con el compuesto solo.
El ketoprofeno en el medicamento veterinario combinado es una mezcla racémica de dos enantiómeros, S(+) y R(-). Los modelos in vitro sugieren que el enantiómero S(+) es 250 veces más potente que el enantiómero R(-). Se ha descrito que la inversión de R-ketoprofeno a S-ketoprofeno en bovino es del 31% después de la administración intravenosa de R-ketoprofeno.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Monotioglicerol
Propilenglicol
Ácido cítrico (E-330)
Ácido clorhídrico concentrado (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)
Pirrolidona
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades principales

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.
Período de validez después de abierto el envase primario: 56 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No congelar.

6.5 Naturaleza y composición del envase primario

Vial de vidrio ámbar Tipo I con un tapón de goma de clorobutilo recubierto de fluoropolímero y una cápsula de aluminio.

Formatos:
Caja de cartón que contiene 1 vial de 50 ml
Caja de cartón que contiene 1 vial de 100 ml
Caja de cartón que contiene 1 vial de 250 ml

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zoetis Spain, S.L.
Parque Empresarial Vía Norte
Edificio nº 1
c/ Quintanavides nº 13
28050 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3904 ESP

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: junio 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Encontrará información detallada sobre este medicamento en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (http://www.ema.europa.eu/).

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

Condiciones de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.
Condiciones de administración: Administración bajo control o supervisión del veterinario.