FACHINFORMATION/
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml Injektionslösung für Rinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoffe:
Tulathromycin 100 mg
Ketoprofen 120 mg

Sonstige Bestandteile:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	**Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist**
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronensäure (E 330)	
Salzsäure 36% (zur pH-Einstellung)	
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)	
Pyrrolidon	
Wasser für Injektionszwecke	

Klare, farblose bis gelbe / grün-gelbe Lösung. Frei von sichtbaren Partikeln.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind.

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Rind (BRD) in Verbindung mit Fieber, hervorgerufen durch Tulathromycin-empfindliche *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
Nicht gleichzeitig mit anderen Makroliden oder Lincosamiden anwenden (siehe Abschnitt 3.4).

Nicht anwenden bei Tieren, die an gastrointestinalen Läsionen, hämorrhagischer Diathese, Blutdyskrasie oder Leber-, Nieren- oder Herzerkrankungen leiden.

3.4 Besondere Warnhinweise

Kreuzresistenzen können bei Anwendung mit anderen Makroliden auftreten.
Nicht gleichzeitig mit antimikrobiellen Mitteln verabreichen, die einen ähnlichen Wirkmechanismus besitzen, wie z.B. andere Makrolide oder Lincosamide.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Tierarzneimittel enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einer Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielpathogene beruhen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf epidemiologischen Informationen und Kenntnissen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien auf Betriebsebene oder lokaler / regionaler Ebene beruhen und in Übereinstimmung mit offiziellen, nationalen und regionalen Antibiotika-Richtlinien erfolgen.

Eine von den Anweisungen in der Fachinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Tulathromycin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden sowie Streptograminen der Gruppe B aufgrund des Potenzials für Kreuzresistenzen (MLSB-Resistenz) verringern.

Da viele NSAIDs Magen-Darm-Geschwüre auslösen können, insbesondere bei älteren Rindern und jungen Kälbern, sollte die gleichzeitige Anwendung des Tierarzneimittels mit anderen entzündungshemmenden Tierarzneimitteln (NSAIDs) oder steroidalen entzündungshemmenden Tierarzneimitteln (z.B. Kortikosteroide) innerhalb der ersten 24 Stunden der Behandlung vermieden werden. Anschließend sollte eine gleichzeitige Behandlung mit NSAIDs und steroidalen entzündungshemmenden Tierarzneimitteln engmaschig überwacht werden. Die Verwendung des Tierarzneimittels (welches Ketoprofen enthält) bei älteren Tieren oder Tieren unter 6 Wochen sollte auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung des zuständigen Tierarztes beruhen.

Die Anwendung bei dehydrierten, hypovolämischen oder hypotensiven Tieren, bei denen eine parenterale Rehydratation erforderlich ist, sollte vermieden werden, da möglicherweise das Risiko einer Nierenintoxikation besteht.

Eine intraarterielle und intravenöse Injektion sollte vermieden werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

- Dieses Tierarzneimittel kann zu einer Überempfindlichkeit (Allergie) führen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tulathromycin, Ketoprofen oder nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Bei versehentlichem Verschütten auf die Haut diese sofort mit Wasser und Seife abwaschen.
- Dieses Tierarzneimittel kann nach Hautexposition und nach Selbstinjektion Nebenwirkungen verursachen. Achten Sie darauf, Hautkontakt und versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden. Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.
- NSAIDs, wie z.B. Ketoprofen, können die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und für ein ungeborenes Kind schädlich sein. Schwangere Frauen, Frauen, die schwanger werden möchten, und Männer, die noch Kinder haben möchten, sollten dieses Tierarzneimittel mit größtmöglicher Vorsicht handhaben.

- Das Tierarzneimittel reizt die Augen, vermeiden Sie daher jeden Kontakt mit den Augen. Bei versehentlicher Exposition der Augen diese sofort mit klarem Wasser spülen. Bei anhaltender Reizung sollte ärztlicher Rat eingeholt und dem Arzt die Packungsbeilage vorgezeigt werden.
- Nach Gebrauch Hände waschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rind:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Schmerz an der Injektionsstelle [1] Schwellung an der Injektionsstelle [1,2] Reaktion an der Injektionsstelle [2] Ödem an der Injektionsstelle [2] Fibrose an der Injektionsstelle [2] Blutung an der Injektionsstelle [2]
Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Störung des Verdauungstraktes Nierenfunktionsstörung Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Dyspnoe, Kollaps)[3]

[1] Kann bis zu 32 Tage nach der Injektion bestehen bleiben

[2] Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle sind bis ca. 32 Tage nach der Injektion vorhanden.

[3] Im Falle einer solchen allergischen oder anaphylaktischen Reaktion sollte unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) oder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter zu senden. Die Kontaktdaten sind im Abschnitt „Kontaktangaben“ der Packungsbeilage angegeben. Meldebögen und Kontaktdaten des BVL sind auf der Internetseite https://www.vet-uaw.de/ zu finden oder können per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung auf der oben genannten Internetseite.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit und Laktation:

Laboruntersuchungen mit Tulathromycin an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen. Studien mit Ketoprofen an Labortieren (Ratten, Mäuse und Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, es wurden jedoch Effekte auf die Fertilität, maternale Toxizität und Embryotoxizität beobachtet. Nebenwirkungen auf

die Trächtigkeit und/oder die embryofetale Entwicklung sind bei der Klasse der NSAIDs und anderer Prostaglandin-Inhibitoren bekannt. Die Verträglichkeit der Kombination von Tulathromycin und Ketoprofen wurde bei der Zieltierart während Trächtigkeit und Laktation nicht untersucht, daher sollte das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den zuständigen Tierarzt angewendet werden.

3.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht gleichzeitig anwenden mit anderen Diuretika, nephrotoxischen Tierarzneimitteln oder Antikoagulanzien.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Zur subkutanen Anwendung.
2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht und 3 mg Ketoprofen/kg Körpergewicht (entspricht 1 ml/40 kg Körpergewicht) einmalig subkutan verabreichen. Bei der Behandlung von Rindern über 400 kg Körpergewicht die Dosis so aufteilen, dass nicht mehr als 10 ml an einer Stelle injiziert werden. Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden.

Bei Atemwegserkrankungen wird empfohlen, Tiere bereits im Frühstadium der Erkrankung zu behandeln und das Ansprechen auf die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion zu evaluieren. Wenn die klinischen Anzeichen einer Atemwegserkrankung anhalten oder gar zunehmen oder wenn ein Rückfall auftritt, sollte die Behandlung geändert und mit einem anderen Antibiotikum fortgesetzt werden, bis die klinischen Symptome abgeklungen sind. Wenn 24 Stunden nach Beginn der Behandlung eine anhaltend erhöhte Körpertemperatur vorliegt, muss der zuständige Tierarzt die Notwendigkeit einer weiteren antipyretischen Behandlung beurteilen.

Der Gummistopfen der Injektionsflasche kann bis zu 20 Mal sicher durchstochen werden. Verwenden Sie zur Behandlung von Tiergruppen in einem Durchgang eine Mehrfachentnahmekanüle, die in den Verschluss-Stopfen eingesetzt wird, oder eine automatische Impfpistole, um ein übermäßiges Durchstechen des Gummistopfens zu vermeiden. Die Mehrfachentnahmekanüle sollte nach der Behandlung wieder entfernt werden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Bei Dosierungen vom 3- und 5-fachen der empfohlenen Dosis traten vorübergehend Schmerzen und/oder Schwellungen an der Injektionsstelle auf, die in einigen Fällen bis zum 32. Tag andauerten. Außerdem wurden vorübergehende Symptome beobachtet, die auf Unbehagen an der Injektionsstelle (Schmerzen) zurückzuführen waren, einschließlich Unruhe, Kopfschütteln, Bodenscharren sowie kurzzeitig Verminderung der Futteraufnahme. Mikroskopische Erosionen der Schleimhaut des Pylorus des Labmagens wurden nach Verabreichung des 3- und 5-fachen der empfohlenen Dosis beobachtet. Wiederholte Verabreichung kann zu Magentoxizität führen. Bei Rindern, die das 5- bis 6-fache der empfohlenen Dosis erhielten, wurde eine leichte myokardiale Degeneration beobachtet.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeit(en)

Essbare Gewebe: 50 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.
Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

4. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

4.1 **ATCvet-Code**: QJ01FA99.

4.2 Pharmakodynamik

Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolidantibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt synthetisiert wird. Es unterscheidet sich von anderen Makroliden durch seine langanhaltende Wirkung, die zum Teil auf seine 3 Aminogruppen zurückgeführt wird. Darum wird diese Wirkstoffklasse auch als “Triamilid“ bezeichnet.

Makrolide sind bakteriostatisch wirksame Antibiotika, welche die essentielle Proteinbiosynthese durch ihre selektive Bindung an die ribosomale RNA der Bakterien hemmen. Sie wirken durch Stimulation der Dissoziation der Peptidyl-t RNA an den Ribosomen während des Übertragungsprozesses.

Tulathromycin ist in vitro wirksam gegenüber *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*, den am häufigsten mit bovinen Atemwegserkrankungen assoziierten bakteriellen Pathogenen. In einigen Isolaten von *Histophilus somni* wurden erhöhte Werte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) gefunden.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die MHK als klinische Grenzwerte für Tulathromycin gegen *M. haemolytica, P. multocida* und *H. somni* mit bovinem respiratorischen Ursprung festgelegt als ≤ 16 µg/ml empfindlich und ≥ 64 µg/ml resistent. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agargeldiffusionsmethode basieren (CLSI-Dokument VET08, 4th ed, 2018). Weder EUCAST noch CLSI haben Standardmethoden für Tests auf antibakterielle Wirkstoffe gegen veterinärmedizinisch relevante Mykoplasma-Arten entwickelt, daher wurden hier keine Interpretationskriterien definiert.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Eiweiße kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe der B Streptogramine (MLSB-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch enzymatische Inaktivierung oder durch Makrolid-Abbau. MLSB Resistenz kann natürlich oder erworben sein. Die Resistenz bei BRD-Pathogenen kann Chromosomen- oder Plasmid-kodiert sein und übertragen werden, wenn sie mit Transposonen, Plasmiden, integrativen und konjugativen Elementen assoziiert ist. Zusätzlich wird die genomische Plastizität von *Mycoplasma* durch horizontalen Transfer von großen chromosomalen Fragmenten gesteigert.

Zusätzlich zu seinen antimikrobiellen Eigenschaften zeigt Tulathromycin in experimentellen Studien immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkungen. In polymorphkernigen Zellen (PMN; Neutrophile) von Rindern fördert Tulathromycin die Apoptose (programmierter Zelltod) sowie die Clearance von apoptotischen Zellen durch Makrophagen. Es senkt die Produktion der pro-inflammatorischen Mediatoren Leukotrien B4 und CXCL-8 und induziert die Produktion des antiinflammatorischen und Lyse-fördernden Lipids Lipoxin A4.

Ketoprofen ist eine Substanz aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs). Ketoprofen hat entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Eigenschaften. Nicht alle Aspekte seines Wirkmechanismus sind bekannt. Die Effekte werden durch Ketoprofen teilweise über eine Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese erzielt, welches auf die Cyclooxygenase

bzw. Lipoxygenase einwirkt. Die Bildung von Bradykinin wird ebenfalls gehemmt. Ketoprofen hemmt die Thrombozytenaggregation.

4.2 Pharmakokinetik

Bei gleichzeitiger subkutaner Verabreichung in der Kombinationsformulierung betrug die maximale Plasma-Konzentration (C_{max}) bei 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht ca. 0,4 µg/ml, diese wurde ca. 3 Stunden nach der Anwendung (T_{max}) erreicht. Auf die Spitzenkonzentrationen folgte ein langsamer Rückgang der systemischen Exposition mit einer scheinbaren Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 85 Stunden im Plasma.

Darüber hinaus wurde nach subkutaner Injektion der Tulathromycin-Ketoprofen-Kombination gezeigt, dass die AUC_{0-t} von Tulathromycin der AUC_{0-t} von Tulathromycin 100 mg/ml für Rinder nach subkutaner Injektion bioäquivalent ist. Die Kombination hatte eine etwas geringere Tulathromycin-C_{max} und die Absorptionsrate war im Vergleich zur getrennten Verabreichung der Verbindungen verringert.

In Hinsicht auf Ketoprofen wird die Pharmakokinetik von Ketoprofen nach Verabreichung des Kombinationspräparats bei 3 mg Ketoprofen/kg Körpergewicht durch eine Flip-Flop-Kinetik bestimmt. Die mittlere C_{max} im Plasma betrug 2 µg/ml, was durchschnittlich nach 4 Stunden erreicht wurde. Die terminale Halbwertszeit von Ketoprofen wird von der langsamen Absorption dominiert und wird auf 6,8 Stunden geschätzt.

Darüber hinaus trat nach subkutaner Injektion der Tulathromycin-Ketoprofen-Kombination eine Verzögerung der Absorption mit einer niedrigeren Ketoprofen-Spitzenkonzentration und einer längeren Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu der alleinigen Verbindung auf.

Ketoprofen im Kombinationsprodukt ist eine razemische Mischung aus zwei Enantiomeren, S(+) und R(-). In-vitro-Modelle legen nahe, dass das S(+) - Enantiomer 250-mal wirksamer ist als das R(-) - Enantiomer. Es wurde berichtet, dass die Inversion von R-Ketoprofen zu S-Ketoprofen bei Rindern nach intravenöser Gabe von R-Ketoprofen 31% betrug.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

5.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 56 Tage.

5.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht einfrieren.

5.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Typ I – bernsteingelbe Glasflasche mit einem Fluorpolymer beschichteten Chlorobutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelung.

<u>Packungsgrößen:</u>
Umkarton mit jeweils einer Flasche à 50 ml.
Umkarton mit jeweils einer Flasche à 100 ml.

Umkarton mit jeweils einer Flasche à 250 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

5.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Zoetis Deutschland GmbH

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr.: 402682.00.00

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erteilung der Erstzulassung: 09.06.2020

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Dezember 2022

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

ANHANG III

KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTONSCHACHTEL für 50 ml, 100 ml und 250 ml

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml Injektionslösung

2. WIRKSTOFF(E)

Tulathromycin 100 mg/ml
Ketoprofen 120 mg/ml

33. PACKUNGSGRÖSSE(N)

50 ml
100 ml
250 ml

4. ZIELTIERART(EN)

Rind.

5. ANWENDUNGSGEBIET(E)

6. ARTEN DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.

7. WARTEZEIT(EN)

Wartezeit(en):
Essbare Gewebe: 50 Tage.
Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.
Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

8. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 56 Tage.
Nach Anbrechen verwendbar bis:…..

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht einfrieren.

10. VERMERK „LESEN SIE VOR DER ANWENDUNG DIE PACKUNGSBEILAGE.“

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

11. VERMERK „NUR ZUR BEHANDLUNG VON TIEREN“

Nur zur Behandlung von Tieren.

12. KINDERWARNHINWEIS "ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

13. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Zoetis Deutschland GmbH

14. ZULASSUNGSNUMMERN

Zul.-Nr.: 402682.00.00

15. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETTEN FÜR 100 ml und 250 ml

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml Injektionslösung

2. WIRKSTOFF(E)

Tulathromycin 100 mg/ml
Ketoprofen 120 mg/ml

3. ZIELTIERART(EN)

Rind.

4. ARTEN DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

5. WARTEZEITEN

Wartezeit:
Essbare Gewebe: 50 Tage.
Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.
Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

6. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

Nach Anbrechen innerhalb von 56 Tagen zu verbrauchen, bis: …….

7. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Nicht einfrieren.

8. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Zoetis Deutschland GmbH

9. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT FÜR 50 ml

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml Injektionslösung

2. MENGENANGABEN ZU DEN WIRKSTOFFEN

Tulathromycin 100 mg/ml
Ketoprofen 120 mg/ml

3. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot {Nummer}

4. VERFALLDATUM

Exp. {MM/JJJJ}

Nach Anbrechen innerhalb von 56 Tagen zu verbrauchen, bis: ……..

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml Injektionslösung für Rinder

2. ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoffe:
Tulathromycin 100 mg
Ketoprofen 120 mg

Sonstige(r) Bestandteil(e):
Monothioglycerol 5 mg

Klare, farblose bis gelbe / grün-gelbe Lösung. Frei von sichtbaren Partikeln.

3. ZIELTIERART(EN)

Rind.

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Zur Behandlung von Atemwegserkrankungen beim Rind (BRD) in Verbindung mit Fieber, hervorgerufen durch Tulathromycin-empfindliche *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
Nicht gleichzeitig mit anderen Makroliden oder Lincosamiden anwenden.
Nicht anwenden bei Tieren, die an Dehydration, gastrointestinalen Läsionen, hämorrhagischer Diathese, Blutdyskrasie oder Leber-, Nieren- oder Herzerkrankungen leiden.

6. BESONDERE WARNHINWEISE

Dieses Tierarzneimittel enthält kein antimikrobielles Konservierungsmittel.

Besondere Warnhinweise:
Kreuzresistenzen können bei Anwendung mit anderen Makroliden auftreten. Nicht gleichzeitig mit antimikrobiellen Mitteln verabreichen, die eine ähnliche Wirkungsweise besitzen, wie z.B. andere Makrolide oder Lincosamide.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:
Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf einer Identifizierung und Empfindlichkeitsprüfung der Zielpathogene beruhen. Sofern dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf epidemiologischen Informationen und Kenntnissen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien auf Betriebsebene oder

lokaler / regionaler Ebene beruhen und in Übereinstimmung mit offiziellen, nationalen und regionalen Antibiotika-Richtlinien erfolgen.

Eine von den Anweisungen in der Gebrauchsinformation abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Tulathromycin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden sowie Streptograminen der Gruppe B aufgrund des Potenzials für Kreuzresistenzen (MLSB-Resistenz) verringern.

Da viele NSAIDs Magen-Darm-Geschwüre auslösen können, insbesondere bei älteren Rindern und jungen Kälbern, sollte die gleichzeitige Anwendung des Tierarzneimittels mit anderen entzündungshemmenden Tierarzneimitteln (NSAIDs) oder steroidalen entzündungshemmenden Tierarzneimitteln (z.B. Kortikosteroide) innerhalb der ersten 24 Stunden der Behandlung vermieden werden. Anschließend sollte eine gleichzeitige Behandlung mit NSAIDs und steroidalen entzündungshemmenden Tierarzneimitteln engmaschig überwacht werden. Die Verwendung des Tierarzneimittels (welches Ketoprofen enthält) bei älteren Tieren oder Tieren unter 6 Wochen sollte auf einer Nutzen-Risiko-Bewertung des zuständigen Tierarztes beruhen.

Die Anwendung bei dehydrierten, hypovolämischen oder hypotensiven Tieren, bei denen eine parenterale Rehydratation erforderlich ist, sollte vermieden werden, da möglicherweise das Risiko einer Nierenintoxikation besteht.

Eine intraarterielle und intravenöse Injektion sollte vermieden werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:
Dieses Tierarzneimittel kann zu einer Überempfindlichkeit (Allergie) führen. Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Tulathromycin, Ketoprofen oder nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel vermeiden. Bei versehentlichem Verschütten auf die Haut diese sofort mit Wasser und Seife abwaschen.

Dieses Tierarzneimittel kann nach Hautexposition und nach Selbstinjektion Nebenwirkungen verursachen. Achten Sie darauf, Hautkontakt und versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden. Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

NSAIDs, wie z.B. Ketoprofen, können die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und für ein ungeborenes Kind schädlich sein. Schwangere Frauen, Frauen, die schwanger werden möchten, und Männer, die noch Kinder haben möchten, sollten dieses Tierarzneimittel mit größtmöglicher Vorsicht handhaben. Diese Nebenwirkungen können sowohl nach Hautexposition als auch nach Selbstinjektion auftreten.

Das Tierarzneimittel reizt die Augen, vermeiden Sie daher jeden Kontakt mit den Augen. Bei versehentlicher Exposition der Augen diese sofort mit klarem Wasser spülen. Bei anhaltender Reizung sollte ärztlicher Rat eingeholt und dem Arzt die Packungsbeilage vorgezeigt werden.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:
Keine.

Trächtigkeit und Laktation:
Laboruntersuchungen mit Tulathromycin an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen. Studien mit Ketoprofen an Labortieren (Ratten, Mäuse und Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen, es wurden jedoch Effekte auf die Fertilität, maternale Toxizität und Embryotoxizität beobachtet. Nebenwirkungen auf die Trächtigkeit und/oder die embryofetale Entwicklung sind bei der Klasse der NSAIDs und anderer Prostaglandin-Inhibitoren bekannt. Die Verträglichkeit der Kombination von Tulathromycin und Ketoprofen wurde bei der Zieltierart während Trächtigkeit und Laktation nicht untersucht, daher sollte

das Tierarzneimittel nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den zuständigen Tierarzt angewendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:
Nicht gleichzeitig anwenden mit anderen Diuretika, nephrotoxischen Tierarzneimitteln oder Antikoagulanzien.

Überdosierung:
Bei Dosierungen vom 3- und 5-fachen der empfohlenen Dosis traten vorübergehend Schmerzen und/oder Schwellungen an der Injektionsstelle auf, die in einigen Fällen bis zum 32. Tag andauerten. Außerdem wurden vorübergehende Symptome beobachtet, die auf Unbehagen an der Injektionsstelle (Schmerzen) zurückzuführen waren, einschließlich Unruhe, Kopfschütteln, Bodenscharren sowie kurzzeitig Verminderung der Futteraufnahme. Mikroskopische Erosionen der Schleimhaut des Pylorus des Labmagens wurden nach Verabreichung des 3- und 5-fachen der empfohlenen Dosis beobachtet. Wiederholte Verabreichung kann zu Magentoxizität führen. Bei Rindern, die das 5- bis 6-fache der empfohlenen Dosis erhielten, wurde eine leichte myokardiale Degeneration beobachtet.

Wesentliche Inkompatibilitäten:
Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

7. NEBENWIRKUNGEN

Rind:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Schmerz an der Injektionsstelle [1] Schwellung an der Injektionsstelle [1,2] Reaktion an der Injektionsstelle [2] Ödem an der Injektionsstelle [2] Fibrose an der Injektionsstelle [2] Blutung an der Injektionsstelle [2]
Sehr selten (< 1 Tier/10 000 behandelte Tiere, einschließlich Einzelfallberichte):	Störung des Verdauungstraktes Nierenfunktionsstörung Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie, Dyspnoe, Kollaps) [3]

[1] Kann bis zu 32 Tage nach der Injektion bestehen bleiben

[2] Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle sind bis ca. 32 Tage nach der Injektion vorhanden.

[3] Im Falle einer solchen allergischen oder anaphylaktischen Reaktion sollte unverzüglich eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte zuerst Ihrem Tierarzt mit. Sie können Nebenwirkungen auch an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers unter Verwendung der Kontaktdaten am Ende dieser Packungsbeilage oder über Ihr nationales Meldesystem melden. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt an das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) zu senden. Meldebögen und Kontaktdaten des

BVL sind auf der Internetseite https://www.vet-uaw.de/ zu finden oder können per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung auf der oben genannten Internetseite.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Zur subkutanen Anwendung.
2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht und 3 mg Ketoprofen/kg Körpergewicht (entspricht 1 ml/40 kg Körpergewicht) einmalig subkutan verabreichen. Bei der Behandlung von Rindern über 400 kg Körpergewicht die Dosis so aufteilen, dass nicht mehr als 10 ml an einer Stelle injiziert werden.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Für eine korrekte Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden.
Bei Atemwegserkrankungen wird empfohlen, Tiere bereits im Frühstadium der Erkrankung zu behandeln und das Ansprechen auf die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion zu evaluieren. Wenn die klinischen Anzeichen einer Atemwegserkrankung anhalten oder gar zunehmen oder wenn ein Rückfall auftritt, sollte die Behandlung geändert und mit einem anderen Antibiotikum fortgesetzt werden, bis die klinischen Symptome abgeklungen sind.
Wenn 24 Stunden nach Beginn der Behandlung eine anhaltend erhöhte Körpertemperatur vorliegt, muss der zuständige Tierarzt die Notwendigkeit einer weiteren antipyretischen Behandlung beurteilen.

Verwenden Sie zur Behandlung von Tiergruppen in einem Durchgang eine Mehrfachentnahmekanüle, die in den Verschluss-Stopfen eingesetzt wird, oder eine automatische Impfpistole, um ein übermäßiges Durchstechen des Gummistopfens zu vermeiden. Die Mehrfachentnahmekanüle sollte nach der Behandlung wieder entfernt werden.
Der Gummistopfen der Injektionsflasche kann bis zu 20 Mal sicher durchstochen werden.

10. WARTEZEITEN

Essbare Gewebe: 50 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.
Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht einfrieren.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nach dem {Exp:} nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.
Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 56 Tage.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

Fragen Sie Ihren Tierarzt oder Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind.

13. Einstufung von Tierarzneimitteln

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

14. Zulassungsnummern und Packungsgrößen

Zul.-Nr.: 402682.00.00

Packungsgrößen:
Umkarton mit jeweils einer Flasche à 50 ml.
Umkarton mit jeweils einer Flasche à 100 ml.
Umkarton mit jeweils einer Flasche à 250 ml.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

15. Datum der letzten Überarbeitung der Packungsbeilage

Juli 2025

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktangaben

Zulassungsinhaber:
Zoetis Deutschland GmbH
Leipziger Platz 18
10117 Berlin

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.
Ctra. Camprodón s/n "Finca La Riba"
17813 Vall de Bianya (Girona)
SPANIEN

Kontaktdaten zur Meldung vermuteter Nebenwirkungen:
Zoetis Deutschland GmbH
Leipziger Platz 18
10117 Berlin
Tel: +49 30 2020 0049
E-Mail: tierarzneimittelsicherheit@zoetis.com

17. WEITERE ANGABEN

Pharmakodynamik:
Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolidantibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt synthetisiert wird. Es unterscheidet sich von anderen Makroliden durch seine langanhaltende Wirkung, die zum Teil auf seine 3 Aminogruppen zurückgeführt wird. Darum wird diese Wirkstoffklasse auch als "Triamilid" bezeichnet.

Makrolide sind bakteriostatisch wirksame Antibiotika, welche die essentielle Proteinbiosynthese durch ihre selektive Bindung an die ribosomale RNA der Bakterien hemmen. Sie wirken durch Stimulation der Dissoziation der Peptidyl-t RNA an den Ribosomen während des Übertragungsprozesses.

Tulathromycin ist in vitro wirksam gegenüber *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*, den am häufigsten mit bovinen Atemwegserkrankungen assoziierten bakteriellen Pathogenen. In einigen Isolaten von *Histophilus somni* wurden erhöhte Werte für die minimale Hemmkonzentration (MHK) gefunden.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die MHK als klinische Grenzwerte für Tulathromycin gegen *M. haemolytica, P. multocida* und *H. somni* mit bovinem respiratorischen Ursprung festgelegt als ≤ 16 µg/ml empfindlich und ≥ 64 µg/ml resistent. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agargeldiffusionsmethode basieren (CLSI-Dokument VET08, 4th ed, 2018). Weder EUCAST noch CLSI haben Standardmethoden für Tests auf antibakterielle Wirkstoffe gegen veterinärmedizinisch relevante Mykoplasma-Arten entwickelt, daher wurden hier keine Interpretationskriterien definiert.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Eiweiße kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und der Gruppe der B Streptogramine (MLSB-Resistenz). Des Weiteren entwickelt sich eine Resistenz durch enzymatische Inaktivierung oder durch Makrolid-Abbau. MLSB Resistenz kann natürlich oder erworben sein. Die Resistenz bei BRD-Pathogenen kann Chromosomen- oder Plasmid-kodiert sein und übertragen werden, wenn sie mit Transposonen, Plasmiden, integrativen und konjugativen Elementen assoziiert ist. Zusätzlich wird die genomische Plastizität von *Mycoplasma* durch horizontalen Transfer von großen chromosomalen Fragmenten gesteigert.

Zusätzlich zu seinen antimikrobiellen Eigenschaften zeigt Tulathromycin in experimentellen Studien immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkungen. In polymorphkernigen Zellen (PMN; Neutrophile) von Rindern fördert Tulathromycin die Apoptose (programmierter Zelltod) sowie die Clearance von apoptotischen Zellen durch Makrophagen. Es senkt die Produktion der pro-inflammatorischen Mediatoren Leukotrien B4 und CXCL-8 und induziert die Produktion des antiinflammatorischen und Lyse-fördernden Lipids Lipoxin A4.

Ketoprofen ist eine Substanz aus der Gruppe der nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAIDs). Ketoprofen hat entzündungshemmende, analgetische und antipyretische Eigenschaften. Nicht alle Aspekte seines Wirkmechanismus sind bekannt. Die Effekte werden durch Ketoprofen teilweise über eine Hemmung der Prostaglandin- und Leukotriensynthese erzielt, welches auf die Cyclooxygenase bzw. Lipoxygenase einwirkt. Die Bildung von Bradykinin wird ebenfalls gehemmt. Ketoprofen hemmt die Thrombozytenaggregation.

Pharmakokinetik:
Bei gleichzeitiger subkutaner Verabreichung in der Kombinationsformulierung betrug die maximale Plasma-Konzentration (C_{max}) bei 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht ca. 0,4 µg/ml, diese wurde ca. 3 Stunden nach der Anwendung (T_{max}) erreicht. Auf die Spitzenkonzentrationen folgte ein langsamer Rückgang der systemischen Exposition mit einer scheinbaren Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von 85 Stunden im Plasma.

Darüber hinaus wurde nach subkutaner Injektion der Tulathromycin-Ketoprofen-Kombination gezeigt, dass die AUC_{0-t} von Tulathromycin der AUC_{0-t} von Tulathromycin 100 mg/ml für Rinder nach subkutaner Injektion bioäquivalent ist. Die Kombination hatte eine etwas geringere Tulathromycin-C_{max} und die Absorptionsrate war im Vergleich zur getrennten Verabreichung der Verbindungen verringert.

In Hinsicht auf Ketoprofen wird die Pharmakokinetik von Ketoprofen nach Verabreichung des Kombinationspräparats bei 3 mg Ketoprofen/kg Körpergewicht durch eine Flip-Flop-Kinetik bestimmt. Die mittlere C_{max} im Plasma betrug 2 µg/ml, was durchschnittlich nach 4 Stunden erreicht wurde. Die terminale Halbwertszeit von Ketoprofen wird von der langsamen Absorption dominiert und wird auf 6,8 Stunden geschätzt.

Darüber hinaus trat nach subkutaner Injektion der Tulathromycin-Ketoprofen-Kombination eine Verzögerung der Absorption mit einer niedrigeren Ketoprofen-Spitzenkonzentration und einer längeren Eliminationshalbwertszeit im Vergleich zu der alleinigen Verbindung auf.

Ketoprofen im Kombinationsprodukt ist eine razemische Mischung aus zwei Enantiomeren, S(+) und R(-). In-vitro-Modelle legen nahe, dass das S(+) - Enantiomer 250-mal wirksamer ist als das R(-) - Enantiomer. Es wurde berichtet, dass die Inversion von R-Ketoprofen zu S-Ketoprofen bei Rindern nach intravenöser Gabe von R-Ketoprofen 31% betrug.

Verschreibungspflichtig