

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

### Učinkovina:

tulatromicin 100 mg

### Pomožna snov:

monotioglicerol 5 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči in ovce.

### 4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

#### Govedo

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj goveda (BRD), ki jih povzročajo bakterije *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis*, občutljive na tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

Zdravljenje infektivnega govejega keratokonjunktivitisa (IBK), ki ga povzroča bakterija *Moraxella bovis*, občutljiva na tulatromicin.

#### Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), ki jih povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljive na tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

#### Ovce

Zdravljenje zgodnjih faz nalezljive šepavosti ovac, povezane z virulentno bakterijo *Dichelobacter nodosus*, ki zahteva sistemsko zdravljenje.

### 4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov. Ne uporabite skupaj z drugimi makrolidnimi antibiotiki ali linkozamidi (glejte poglavje 4.8).

#### **4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto**

##### Ovce

Učinkovitost protimikrobnega zdravljenja nalezljive šepavosti ovac je lahko zmanjšana zaradi drugih dejavnikov, kot sta vlažno okolje ali neprimerno upravljanje farm. Za zdravljenje nalezljive šepavosti ovac je treba upoštevati vsa merila dobrega upravljanja s čredo, kot npr. zagotavljanje suhega okolja.

Antibiotično zdravljenje benigne oblike nalezljive šepavosti ovac ni primerno. Tulatromicin je pokazal omejeno učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki ali pri kronični obliki nalezljive šepavosti ovac, zato ga lahko dajemo le v zgodnjih fazah bolezni.

#### **4.5 Posebni previdnostni ukrepi**

##### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni možno, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljne bakterije. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti tulatromicinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba takoj uvesti ustrezno zdravljenje.

##### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom prizadeto oko nemudoma sperite s čisto vodo.

Tulatromicin lahko pri stiku s kožo povzroči senzibilizacijo. V primeru nenamernega razlitja po koži le-to nemudoma sperite z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

#### **4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)**

Pri govedu subkutano dajanje zdravila zelo pogosto povzroči prehodno bolečino in lokalno oteklino na mestu dajanja, ki lahko traja tudi do 30 dni. Teh reakcij pri prašičih in ovcah po intramuskularnem dajanju ni bilo opaziti.

Pri govedu in prašičih so patomorfološke reakcije na mestu dajanja (vključno z reverzibilnimi spremembami, kot so kongestija, edem, fibroza in krvavitev) zelo pogoste še približno 30 dni po dajanju.

Pri ovcah so po intramuskularnem dajanju zelo pogosti prehodni znaki neugodja (stresanje glave, drgnjenje mesta dajanja, umikanje). Ti znaki izginejo v nekaj minutah.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri)

#### **4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti**

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

#### **4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pojavlja se navzkrižna odpornost z drugimi makrolidi. Ne uporabite hkrati z drugimi protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

#### **4.9 Odmerjanje in pot uporabe**

##### Govedo

Subkutana uporaba.

Enkratno subkutano dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase). Za govedo s telesno maso nad 300 kg je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgate več kot 7,5 ml zdravila.

##### Prašiči

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) v področje vratu.

Za prašiče s telesno maso nad 80 kg je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgate več kot 2 ml zdravila.

Pri vseh boleznih dihal se priporoča zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja v roku 48 ur po dajanju zdravila. V kolikor klinični znaki bolezni dihal ne pojenjajo oziroma se okrepijo ali pa če se pojavi recidiva, je treba spremeniti zdravljenje, tako da uporabite drug antibiotik. Zdravljenje nadaljujte vse do odprave kliničnih znakov.

##### Ovce

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) v področje vratu.

Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. V kolikor zdravite več živali, se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete večkratnemu prebadanju zamaška. Zamašek se lahko varno prebode do 40-krat.

#### **4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)**

Pri govedu so bili pri dajanju trikratnega, petkratnega ali desetkratnega priporočenega odmerka opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, vključevali so nemir, stresanje glave, udarjanje z nogo po tleh in kratkotrajno zmanjšanje zauživanja krme. Pri govedu, ki je dobilo 5- do 6-kratni priporočen odmerek, je bila opažena rahla degeneracija miokarda.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratni oziroma petkratni priporočen odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, in so vključevali glasno oglašanje in nemir. V primeru dajanja v zadnjo nogo je bilo opaženo tudi šepanje.

Pri jagnjetih (starih približno 6 tednov), ki so prejeli trikratni oziroma petkratni priporočen odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, in so vključevali hojo nazaj, stresanje glave, drgnjenje mesta dajanja, leganje in vstajanje, blejanje.

## 4.11 Karenca

Govedo (meso in organi): 22 dni.

Prašiči (meso in organi): 13 dni.

Ovce (meso in organi): 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki.

Oznaka ATCvet: QJ01FA94

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translukacije.

Tulatromicin kaže *in vitro* aktivnost proti bakterijam *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis* ter proti bakterijam *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri govedu in prašičih. Pri nekaterih izolatih bakterij *Histophilus somni* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC). Dokazano je bilo *in vitro* delovanje proti bakteriji *Dichelobacter nodosus (vir)*, patogenu, ki je najpogosteje povezan z nalezljivo šepavostjo ovac.

Tulatromicin kaže tudi *in vitro* aktivnost proti bakteriji *Moraxella bovis*, patogeni bakteriji, ki je najpogostejša povzročiteljica infekcijskega govejega keratokonjunktivitisa (IBK).

Odpornost na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) ali nekatere ribosomalne proteine, z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne odpornosti z linkozamidi in skupino B streptograminov (MLS<sub>B</sub> odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS<sub>B</sub> odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni ali plazmidi.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti kaže tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri obeh, govejih in prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN, nevtrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirano celično smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje provnetnih mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8, ter povzroči nastajanje protivnetnega in netopnega lipida lipoksina A4.

### 5.2 Farmakokinetični podatki

Pri govedu je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim subkutanim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi (C<sub>max</sub>) je bila okoli 0,5 µg/ml,

dosežena pa je bila približno 30 minut po vnosu ( $T_{max}$ ). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tularomicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tularomicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ ) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je bila nizka, le okoli 40 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenoznem vnosu, je bil 11 l/kg. Biorazpoložljivost tularomicina po subkutanem vnosu pri govedu je bila približno 90 %.

Pri prašičih je bila za farmakokinetični profil tularomicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) je bila okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je bila približno 30 minut po vnosu ( $T_{max}$ ). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tularomicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tularomicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ ) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je bila nizka, le okoli 40 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenoznem vnosu, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tularomicina po intramuskularnem vnosu pri prašičih je bila približno 88 %.

Pri ovcah je farmakokinetični profil tularomicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim odmerkom 2,5 mg/kg telesne mase, dosegel najvišjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) okoli 1,19 µg/ml v približno 15 minutah po vnosu ( $T_{max}$ ); razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) je bil 69,7 ur. Vezava na beljakovine plaze je bila približno 60–75 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenoznem vnosu, je bil 31,7 l/kg. Biorazpoložljivost tularomicina po intramuskularnem vnosu pri ovcah je bila 100 %.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

monotioglicerol  
propilenglikol  
citronska kislina  
klorovodikova kislina, razredčena (za uravnavo pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Glavne inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.  
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklena viala tipa I s klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluoropolimerom, in aluminijasto zaporko.

### Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla z eno vialo po 20 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 500 ml.

500 ml viala se ne smejo uporabljati za prašiče in ovce.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil**

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

## **7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann-Str. 4

27472 Cuxhaven

Nemčija

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/001 (20 ml)

EU/2/20/258/002 (50 ml)

EU/2/20/258/003 (100 ml)

EU/2/20/258/004 (250 ml)

EU/2/20/258/005 (500 ml)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 17.09.2020

## **10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

## **PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE**

Ni smiselno.

## 1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Increxxa 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

### Učinkovina:

tulatromicin 25 mg

### Pomožna snov:

monotioglicerol 5 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči.

### 4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), ki jih povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljive na tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

### 4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov. Ne uporabite skupaj z drugimi makrolidnimi antibiotiki ali linkozamidi (glejte poglavje 4.8).

### 4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Jih ni.

### 4.5 Posebni previdnostni ukrepi

#### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni možno, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljne bakterije. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti tulatromicinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi zaradi možne navzkrižne odpornosti.



Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba takoj uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom prizadeto oko nemudoma sperite s čisto vodo.

Tulatromicin lahko pri stiku s kožo povzroči senzibilizacijo. V primeru nenamernega razlitja po koži le-to nemudoma sperite z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

#### **4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)**

Patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami, kot so kongestija, edem, fibroza in krvavitev) so prisotne še približno 30 dni po dajanju.

#### **4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti**

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

#### **4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pojavlja se navzkrižna odpornost z drugimi makrolidi. Ne uporabite hkrati z drugimi protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

#### **4.9 Odmerjanje in pot uporabe**

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 10 kg telesne mase) v področje vratu. Za prašiče s telesno maso nad 40 kg je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgate več kot 4 ml zdravila.

Priporoča se zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja v roku 48 ur po dajanju zdravila. V kolikor klinični znaki bolezni dihal ne pojenjajo oziroma se okrepijo ali pa če se pojavi recidiva, je treba spremeniti zdravljenje, tako da uporabite drug antibiotik. Zdravljenje nadaljujte vse do odprave kliničnih znakov.

Da bi zagotovili pravi odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. V kolikor zdravite več živali, se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete večkratnemu prebadanju zamaška. Zamašek se lahko varno prebode do 40-krat.

#### **4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi), (če je potrebno)**

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, in so vključevali glasno oglašanje in nemir. V primeru dajanja v zadnjo nogo je bilo opaženo tudi šepanje.

#### **4.11 Karenca**

Meso in organi: 13 dni.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, makrolidni antibiotiki.

Oznaka ATCvet: QJ01FA94

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translukacije.

Tulatromicin kaže *in vitro* aktivnost proti bakterijam *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri prašičih. Pri nekaterih izolatih bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

Odpornost na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) ali nekatere ribosomalne proteine, z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne odpornosti z linkozamidi in skupino B streptograminov (MLS<sub>B</sub> odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS<sub>B</sub> odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni ali plazmidi.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti kaže tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri obeh, govejih in prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN, nevtrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirano celično smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje provnetnih mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8, ter povzroči nastajanje protivnetnega in netopnega lipida lipoksina A4.

### 5.2 Farmakokinetični podatki

Pri prašičih je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) je bila okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je bila približno 30 minut po vnosu ( $T_{max}$ ). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ ) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je bila nizka, le okoli 40 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenoznem vnosu, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri prašičih je bila približno 88 %.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

monotioglicerol  
propilenglikol  
citronska kislina  
klorovodikova kislina, razredčena (za uravnavo pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavo pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Glavne inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 2 leti.  
Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklena viala tipa I s klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluoropolimerom, in aluminijasto zaporko.

#### Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.  
Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.  
Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil**

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

## **7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

**8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/006 (50 ml)  
EU/2/20/258/007 (100 ml)  
EU/2/20/258/008 (250 ml)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum pridobitve dovoljenja za promet: DD/MM/LLLL

**10. DATUM REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

**PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE**

Ni smiselno.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)**
- D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## A. PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca zdravila, odgovornega za sproščanje serij

FAREVA Amboise  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Francija

## B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Na veterinarski recept. Rp-Vet.

## C. NAVEDBA NAJVIŠJIH DOVOLJENIH KOLIČIN OSTANKOV ZDRAVILA (MRL)

Učinkovina v zdravilu Increxxa je dovoljena učinkovina, kot je navedena v tabeli 1 (dovoljene snovi) priloge Uredbe Komisije (EU) št. 37/2010:

Farmakološko aktivna snov	Marker ostanek	Živalska vrsta	MRL	Ciljna tkiva	Druge določbe	Terapevtske indikacije
Tulatromicin	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-on, izraženi kot ekvivalent tulatromicina	Ovce Koze	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Mišice Maščoba Jetra Ledvice	Ni za uporabo pri živalih v laktaciji, katerih mleko je namenjen o za prehrano ljudi.	Antiinfekcijski/ Antibiotik
		Govedo	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Mišice Maščoba Jetra Ledvice		
		Prašiči	800 µg/kg 300 µg/kg	Mišice Koža in maščoba v naravnih razmerjih  Jetra Ledvice		

Pomožne snovi, navedene v poglavju 6.1 SPC so dovoljenje snovi, za katere tabela 1 priloge Uredbe Komisije (EU) št. 37/2010 določa, da MRL ni potreben ali pa ne spadajo v področje uporabe Uredbe (ES) št. 470/2009, kadar so uporabljene tako kot v tem zdravilu za uporabo v veterinarski medicini.

## **D. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Posebne farmakovigilančne zahteve:

Cikel rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) naj bo usklajen in oddan v enakih intervalih kot je za referenčno zdravilo.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



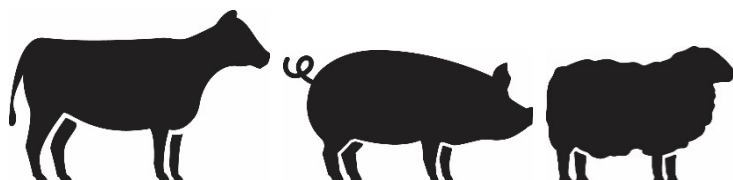
## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Kartonska škatla (20 ml/50 ml/100 ml/250 ml)**

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce  
tulatromicin



**2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 100 mg/ml

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje.

**4. VELIKOST PAKIRANJA**

20 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Govedo, prašiči in ovce.

**6. INDIKACIJA(E)**

**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Govedo: subkutana uporaba.  
Prašiči in ovce: intramuskularna uporaba.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA**

Karenca:

Meso in organi:

Govedo: 22 dni.

Prašiči: 13 dni.

Ovce: 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri bregih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}

Odrpno zdravilo uporabite v 28 dnevih.

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

**13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

**14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/001 (20 ml)  
EU/2/20/258/002 (50 ml)  
EU/2/20/258/003 (100 ml)  
EU/2/20/258/004 (250 ml)

**17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska št.: {številka}

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Kartonska škatla (500 ml)**

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo  
tulatromicin



**2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 100 mg/ml

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje.

**4. VELIKOST PAKIRANJA**

500 ml

**5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Govedo.

**6. INDIKACIJA(E)**

**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Subkutana uporaba.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA**

Karenca: meso in organi: 22 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.  
Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}

Odperto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

**13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

**14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/005

**17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska številka: {številka}

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**Kartonska škatla (50 ml/100 ml/250 ml)**

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče  
tulatromicin



**2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 25 mg/ml

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje.

**4. VELIKOST PAKIRANJA**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Prašiči.

**6. INDIKACIJA(E)**

**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Intramuskularna uporaba.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA**

Karenca: meso in organi: 13 dni.

**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}

Odperto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

**13. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI” IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

**14. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/006 (50 ml)  
EU/2/20/258/007 (100 ml)  
EU/2/20/258/008 (250 ml)

**17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Serijska številka: {številka}

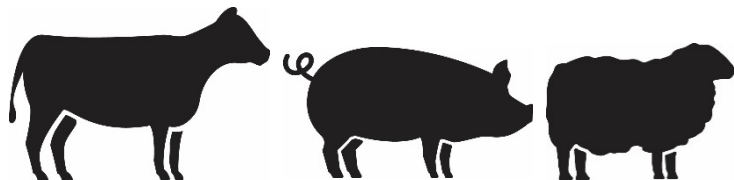


**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**

Viala (steklena - 100 ml/250 ml)

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce  
tulatromicin

**2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 100 mg/ml

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje.

**4. VELIKOST PAKIRANJA**

100 ml  
250 ml

**5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Govedo, prašiči in ovce.

**6. INDIKACIJA(E)****7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Govedo: s.c.  
Prašiči in ovce: i.m.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA**

Karenca:  
Meso in organi:  
Govedo: 22 dni.  
Prašiči: 13 dni.  
Ovce: 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.  
Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}

Odrpno zdravilo uporabite v 28 dnevih.

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

**13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

**14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"**

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/003 (100 ml)

EU/2/20/258/004 (250 ml)

**17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**

Viala (steklena - 500 ml)

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo  
tulatromicin

**2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 100 mg/ml

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje.

**4. VELIKOST PAKIRANJA**

500 ml

**5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Govedo.

**6. INDIKACIJA(E)****7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Subkutana uporaba.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA**

Karenca: meso in organi: 22 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.  
Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}

Odprto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

**13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

**14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM"**

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/005

**17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**PODATKI NA STIČNI OVOJNINI**

Viala (steklena - 100 ml/250 ml)

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče  
tulatromicin



**2. NAVEDBA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 25 mg/ml

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Raztopina za injiciranje.

**4. VELIKOST PAKIRANJA**

100 ml  
250 ml

**5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Prašiči.

**6. INDIKACIJA(E)**

**7. NAČIN IN POT(I) UPORABE**

Intramuskularna uporaba.  
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**8. KARENCA**

Karenca: meso in organi: 13 dni.

**9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)**

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

**10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}

Odprto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

**11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

**13. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI” IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO**

Samo za živali. Rp-Vet.

**14. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”**

**15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

**16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET**

EU/2/20/258/007 (100 ml)

EU/2/20/258/008 (250 ml)

**17. PROIZVAJALČEVA ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Viala (steklena - 20 ml/50 ml)

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce  
tulatromicin



**2. KOLIČINA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 100 mg/ml

**3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV**

20 ml  
50 ml

**4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Govedo: s.c.  
Prašiči in ovce: i.m.

**5. KARENCA**

Karenca:  
Meso in organi:  
Govedo: 22 dni.  
Prašiči: 13 dni.  
Ovce: 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

**6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}  
Odprto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

## **8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"**

Samo za živali.



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

Viala (steklena - 50 ml)

**1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče  
tulatromicin



**2. KOLIČINA UČINKOVIN(E)**

tulatromicin 25 mg/ml

**3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ODMERKOV**

50 ml

**4. POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

i.m.

**5. KARENCA**

Karenca: meso in organi: 13 dni.

**6. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot: {številka}

**7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP: {mesec/leto}  
Odrto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

**8. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI"**

Samo za živali.

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

**Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce**

### **1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

FAREVA Amboise  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Francija

### **2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje za govedo, prašiče in ovce  
tulatromicin

### **3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SESTAVIN**

Vsak ml vsebuje:

**Učinkovina:**

tulatromicin 100 mg

**Pomožna snov:**

monotioglicerol 5 mg

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

### **4. INDIKACIJA(E)**

Govedo

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj goveda (BRD), ki jih povzročajo bakterije *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis*, občutljive na tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

Zdravljenje infektivnega govejega keratokonjunktivitisa (IBK), ki ga povzroča bakterija *Moraxella bovis*, občutljiva na tulatromicin.

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), ki jih povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljive na tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

## Ovce

Zdravljenje zgodnjih faz nalezljive šepavosti ovac, povezane z virulentno bakterijo *Dichelobacter nodosus*, ki zahteva sistemsko zdravljenje.

## **5. KONTRAINDIKACIJE**

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov. Ne uporabite skupaj z drugimi makrolidnimi antibiotiki ali linkozamidi (glejte poglavje »Posebno(a) opozorilo(a)«).

## **6. NEŽELENI UČINKI**

Pri govedu subkutano dajanje zdravila zelo pogosto povzroči prehodno bolečino in lokalno oteklino na mestu dajanja, ki lahko traja tudi do 30 dni. Teh reakcij pri prašičih in ovcah po intramuskularnem dajanju ni bilo opaziti.

Pri govedu in prašičih so patomorfološke reakcije na mestu dajanja (vključno z reverzibilnimi spremembami, kot so kongestija, edem, fibroza in krvavitev) zelo pogoste še približno 30 dni po dajanju.

Pri ovcah so po intramuskularnem dajanju zelo pogosti prehodni znaki neugodja (stresanje glave, drgnjenje mesta dajanja, umikanje). Ti znaki izginejo v nekaj minutah.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri)

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

## **7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Govedo, prašiči in ovce.



## **8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA**

### Govedo

Subkutana uporaba.

Enkratno subkutano dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase). Za govedo s telesno maso nad 300 kg je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgate več kot 7,5 ml zdravila.

### Prašiči

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) v področje vratu. Za prašiče s telesno maso nad 80 kg je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgate več kot 2 ml zdravila.

### Ovce

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 40 kg telesne mase) v področje vratu.

## **9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA**

Priporoča se zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja v roku 48 ur po dajanju zdravila. V kolikor klinični znaki bolezni dihal ne pojenjajo oziroma se okrepijo ali pa če se pojavi recidiva, je treba spremeniti zdravljenje, tako da uporabite drug antibiotik. Zdravljenje nadaljujte vse do odprave kliničnih znakov.

Da bi zagotovili pravi odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. V kolikor zdravite več živali, se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete večkratnemu prebadanju zamaška. Zamašek se lahko varno prebode do 40-krat.

## **10. KARENCA**

Govedo (meso in organi): 22 dni.

Prašiči (meso in organi): 13 dni.

Ovce (meso in organi): 16 dni.

Ni dovoljena uporaba pri živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi.

Ne uporabite pri brejih živalih, katerih mleko je namenjeno prehrani ljudi, v obdobju 2 mesecev pred pričakovanim porodom.

## **11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini po »EXP«.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

## **12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)**

Posebna opozorila za uporabo pri ovcah:

Učinkovitost protimikrobnega zdravljenja nalezljive šepavosti ovac je lahko zmanjšana zaradi drugih dejavnikov, kot sta vlažno okolje ali neprimerno upravljanje farm. Za zdravljenje nalezljive šepavosti ovac je treba upoštevati vsa merila dobrega upravljanja s čredo, kot npr. zagotavljanje suhega okolja. Antibiotično zdravljenje benigne oblike nalezljive šepavosti ovac ni primerno. Tulatromicin je pokazal omejeno učinkovitost pri ovcah s hudimi kliničnimi znaki ali pri kronični obliki nalezljive šepavosti ovac, zato ga lahko dajemo le v zgodnjih fazah bolezni.

#### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni možno, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljne bakterije. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz tega Navodila za uporabo, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti tulatromicinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba takoj uvesti ustrezno zdravljenje.

#### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom prizadeto oko nemudoma sperite s čisto vodo.

Tulatromicin lahko pri stiku s kožo povzroči senzibilizacijo. V primeru nenamernega razlitja po koži le-to nemudoma sperite z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

#### Brejest in laktacija:

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

#### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Ne uporabite hkrati z drugimi protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

#### Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Pri govedu so bili pri dajanju trikratnega, petkratnega ali desetkratnega priporočenega odmerka opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, vključevali so nemir, stresanje glave, udarjanje z nogo po tleh in kratkotrajno zmanjšanje zauživanja krme. Pri govedu, ki je dobilo 5- do 6-kratni priporočen odmerek, je bila opažena rahla degeneracija miokarda.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratni oziroma petkratni terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, in so vključevali glasno oglašanje in nemir. V primeru dajanja v zadnjo nogo je bilo opaženo tudi šepanje.

Pri jagnjetih (starih približno 6 tednov), ki so prejeli trikratni oziroma petkratni priporočen odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, in so vključevali hojo nazaj, stresanje glave, drgnjenje mesta dajanja, leganje in vstajanje, blejanje.

#### Inkompatibilnosti:

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

### **13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

#### 14. DATUM ZADNJE ODOBRITEVE NAVODIL ZA UPORABO

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

#### 15. DRUGE INFORMACIJE

##### Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla z eno vialo po 20 ml.  
Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.  
Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.  
Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.  
Kartonska škatla z eno vialo po 500 ml.

500 ml viala se ne smejo uporabljati za prašiče in ovce.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translukacije.

Tulatromicin kaže *in vitro* aktivnost proti bakterijam *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis* ter proti bakterijam *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri govedu in prašičih. Pri nekaterih izolatih bakterij *Histophilus somni* in *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC). Dokazano je bilo *in vitro* delovanje proti bakteriji *Dichelobacter nodosus* (*vir*), patogenu, ki je najpogosteje povezan z nalezljivo šepavostjo ovac.

Tulatromicin kaže tudi *in vitro* aktivnost proti bakteriji *Moraxella bovis*, patogeni bakteriji, ki je najpogostejša povzročiteljica infekcijskega govejega keratokonjunktivitisa (IBK).

Odpornost na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) ali nekatere ribosomalne proteine, z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne odpornosti z linkozamidi in skupino B streptograminov (MLS<sub>B</sub> odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS<sub>B</sub> odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni ali plazmidi.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti kaže tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri obeh, govejih in prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN, nevtrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirano celično smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje provnetnih mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8, ter povzroči nastajanje protivnetnega in netopnega lipida lipoksina A4.

Pri govedu je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim subkutanim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi (C<sub>max</sub>) je bila okoli 0,5 µg/ml, dosežena pa je bila približno 30 minut po vnosu (T<sub>max</sub>). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan

tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ ) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je bila nizka, le okoli 40 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenoznem vnosu, je bil 11 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po subkutanem vnosu pri govedu je bila približno 90 %.

Pri prašičih je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, prav tako značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi ( $C_{max}$ ) je bila okoli 0,6  $\mu\text{g/ml}$ , dosežena pa je bila približno 30 minut po vnosu ( $T_{max}$ ). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ( $t_{1/2}$ ) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je bila nizka, le okoli 40 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenoznem vnosu, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri prašičih je bila približno 88 %.

Pri ovcah je farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim odmerkom 2,5 mg/kg telesne mase, dosegel najvišjo koncentracijo v plazmi ( $C_{max}$ ) okoli 1,19  $\mu\text{g/ml}$  v približno 15 minutah po vnosu ( $T_{max}$ ); razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) je bil 69,7 ur. Vezava na beljakovine plaze je bila približno 60–75 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije ( $V_{ss}$ ), določen po intravenoznem vnosu, je bil 31,7 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri ovcah je bila 100 %.



## NAVODILO ZA UPORABO

### Increxxa 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

#### **1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER PROIZVAJALEC ZDRAVILA, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ, ČE STA RAZLIČNA**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Str. 4  
27472 Cuxhaven  
Nemčija

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

FAREVA Amboise  
Zone Industrielle  
29 route des Industries  
37530 Pocé-sur-Cisse  
Francija

#### **2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče  
tulatromicin

#### **3. NAVEDBA UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SESTAVIN**

Vsak ml vsebuje:

**Učinkovina:**

tulatromicin 25 mg

**Pomožna snov:**

monotioglicerol 5 mg

Bistra brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

#### **4. INDIKACIJA(E)**

Zdravljenje in metafilaksa dihalnih obolenj prašičev (SRD), ki jih povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, občutljive na tulatromicin. Pred metafilaktično uporabo je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2–3 dneh.

#### **5. KONTRAINDIKACIJE**

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov. Ne uporabite skupaj z drugimi makrolidnimi antibiotiki ali linkozamidi (glejte poglavje »Posebno(a) opozorilo(a)«).

## **6. NEŽELENI UČINKI**

Patomorfološke reakcije na mestu injiciranja (vključno z reverzibilnimi spremembami, kot so kongestija, edem, fibroza in krvavitev) so prisotne še približno 30 dni po dajanju.

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

## **7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Prašiči.



## **8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA**

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml na 10 kg telesne mase) v področje vratu. Za prašiče s telesno maso nad 40 kg je treba odmerek razdeliti tako, da na eno mesto dajanja ne vbrizgate več kot 4 ml zdravila.

## **9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA**

Priporoča se zdravljenje živali v zgodnjih fazah bolezni ter preverjanje učinka zdravljenja v roku 48 ur po dajanju zdravila. V kolikor klinični znaki bolezni dihal ne pojenjajo oziroma se okrepijo ali pa če se pojavi recidiva, je treba spremeniti zdravljenje, tako da uporabite drug antibiotik. Zdravljenje nadaljujte vse do odprave kliničnih znakov.

Da bi zagotovili pravilen odmerek in se izognili premajhnemu odmerjanju, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. V kolikor zdravite več živali, se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete večkratnemu prebadanju zamaška. Zamašek se lahko varno prebode do 40-krat.

## **10. KARENCA**

Meso in organi: 13 dni.

## **11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini po »EXP«.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

## **12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)**

### Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Uporaba zdravila naj temelji na testiranju občutljivosti bakterije, izolirane iz živali. Če to ni možno, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljne bakterije. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz tega Navodila za uporabo, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti tularomicinu, in lahko zmanjša učinek zdravljenja z drugimi makrolidi zaradi možne navzkrižne odpornosti.

Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba takoj uvesti ustrezno zdravljenje.

### Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Tularomicin draži oči. V primeru nenamernega stika očesa z zdravilom prizadeto oko nemudoma sperite s čisto vodo.

Tularomicin lahko pri stiku s kožo povzroči senzibilizacijo. V primeru nenamernega razlitja po koži le-to nemudoma sperite z milom in vodo.

Po uporabi si umijte roke.

V primeru nenamernega samo-injiciranja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

### Brejest in laktacija:

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater. Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

### Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Ne uporabite hkrati z drugimi protimikrobnimi sredstvi, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

### Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikratno oziroma petkratno terapevtski odmerek, so bili opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, in so vključevali glasno oglašanje in nemir. V primeru dajanja v zadnjo nogo je bilo opaženo tudi šepanje.

### Inkompatibilnosti:

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

## **13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO**

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO**

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila (European Medicines Agency) (<http://www.ema.europa.eu/>).

## 15. DRUGE INFORMACIJE

### Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla z eno vialo po 50 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 100 ml.

Kartonska škatla z eno vialo po 250 ml.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Tulatromicin je polsintetično protimikrobno zdravilo iz skupine makrolidov, ki izvira iz produktov fermentacije. Za razliko od drugih makrolidov ima tulatromicin podaljšano delovanje, ki je posledica treh amino skupin; ravno zaradi njih uvrščamo tulatromicin v kemično podskupino triamilidov.

Makrolidi so antibiotiki z bakteriostatičnim načinom delovanja, ki zavirajo sintezo nujno potrebnih proteinov s selektivno vezavo na bakterijsko ribosomalno RNK. Pri tem pospešujejo disociacijo peptidil-tRNK iz ribosomov med procesom translukacije.

Tulatromicin kaže *in vitro* aktivnost proti bakterijam *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri prašičih. Pri nekaterih izolatih bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

Odpornost na makrolide se lahko razvije zaradi mutacij genov, ki kodirajo ribosomalno RNK (rRNK) ali nekatere ribosomalne proteine, z encimsko modifikacijo (metilacijo) 23S rRNK tarčnega mesta, kar običajno povzroči povečanje navzkrižne odpornosti z linkozamidi in skupino B streptograminov (MLS<sub>B</sub> odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS<sub>B</sub> odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni ali plazmidi.

Tulatromicin poleg protimikrobnih lastnosti kaže tudi imunomodulacijsko in protivnetno delovanje v poskusnih študijah. Pri obeh, govejih in prašičjih polimorfonuklearnih celicah (PMN, nevtrofilci), tulatromicin spodbuja apoptozo (programirano celično smrt) in očiščenje apoptotskih celic z makrofagi. Zmanjša nastajanje provnetnih mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8, ter povzroči nastajanje protivnetnega in netopnega lipida lipoksina A4.

Pri prašičih je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi (C<sub>max</sub>) je bila okoli 0,6 µg/ml, dosežena pa je bila približno 30 minut po vnosu (T<sub>max</sub>). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja (t<sub>1/2</sub>) okoli 91 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je bila nizka, le okoli 40 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V<sub>ss</sub>), določen po intravenoznem vnosu, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem vnosu pri prašičih je bila približno 88 %.