

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 100 mg/ml, soluție injectabilă pentru bovine, suine și ovine

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține

Substanță activă:

Tulatromicină 100 mg

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Bovine, suine și ovine.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Bovine

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

Tratamentul cheratoconjunctivitei infecțioase bovine (CIB) asociată cu *Moraxella bovis* susceptibilă la tulatromicină.

Suine

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

Ovine

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

4.3 Contraindicații

Nu se va utiliza în caz de hipersensibilitate la antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

Ovine:

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

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

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivelul fermei) despre susceptibilitatea bacteriilor țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale trebuie luate în considerare atunci când este utilizat produsul.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara instrucțiunilor din RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupul B, din cauza potențialului pentru rezistența încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate se va institui imediat tratament potrivit.

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

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

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

Se vor spăla mâinile după utilizare.

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

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate ca urmare a expunerii accidentale (care se recunoaște, de exemplu, prin prurit, dificultăți de respirație, urticarie, umflarea feței, greață, vomă) se va institui tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

Administrarea subcutanată a produsului medicinal veterinar la bovine determină frecvent reacții dureroase, tranzitorii și umflături locale la locul injectării produsului care pot persista o perioadă de până

la 30 zile. La porci și ovine, în cazul administrării intramusculare a produsului nu s-a observat apariția acestui tip de reacții.

Reacțiile patomorfologice la locul injectării (incluzând modificări reversibile cum ar fi: congestie, edem, fibroză și hemoragie) sunt foarte frecvente pentru aproximativ 30 zile după injectare la bovine și porci. La ovine semne tranzitorii de disconfort (agitarea capului, frecarea locului de injectare, mers înapoi) sunt foarte frecvente după injectare intramusculară. Aceste semne se rezolvă în termen de câteva minute.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

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

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

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

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Bovine

Administrare subcutanată.

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

Suine

Administrare intramusculară

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

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

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

Ovine

Administrare intramusculară.

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

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita subdozarea. În cazul flacoanelor cu doze multiple ce presupun perforarea de mai multe ori a dopului, se recomandă utilizarea unui ac aspirator sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la de 40 de ori.

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

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

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

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

4.11 Timp(i) de așteptare

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Suine (carne și organe): 13 zile.

Ovine (carne și organe): 16 zile.

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

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

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Tulatromicina este un antibiotic macrolid semisintetic, obținut printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată parțial de cele trei grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se cupla cu ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

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

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

Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI a stabilit concentrațiile critice pentru tulatromicină împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină și *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină ca fiind **$\leq 16 \mu\text{g/ml}$ pentru susceptibil și $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ pentru rezistent**. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină concentrația critică pentru susceptibilitate este de **$\leq 64 \mu\text{g/ml}$** . CLSI a publicat, de asemenea, concentrațiile critice de tulatromicină pe baza unei metode disc-difuzimetrică (documentul CLSI VET08, ed a-4a, 2018). Nu sunt disponibile concentrații critice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST, nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea agenților antibacterieni împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, de aceea, nu au fost stabilite criterii de interpretare.

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

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

5.2 Particularități farmacocinetice

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

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

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

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Monotioglicerol
Propilen glicol
Acid citric
Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități majore

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

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

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

Dimensiuni ambalaje:

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 20 ml.
Cutie de carton ce conține 1 flacon de 50 ml.
Cutie de carton ce conține 1 flacon de 100 ml.
Cutie de carton ce conține 1 flacon de 250 ml.
Cutie de carton ce conține 1 flacon de 500 ml.

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

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germany

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16/09/2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 25 mg/ml, soluție injectabilă pentru suine

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține

Substanță activă:

Tulatromicină 25 mg/ml

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg/ml

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Suine.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

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

4.3 Contraindicații

Nu se va utiliza în cazuri de hipersensibilitate a speciilor țintă față de antibioticele macrolide.

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivelul fermei) despre susceptibilitatea bacteriilor țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale ar trebui să fie luate în considerare atunci când este utilizat produsul.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara instrucțiunilor din RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupul B, din cauza potențialului pentru rezistența încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate se va institui imediat tratament potrivit.

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

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

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

Se vor spăla mâinile după utilizare.

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

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate ca urmare a expunerii accidentale (care se recunoaște, de exemplu, prin prurit, dificultăți de respirație, urticarie, umflarea feței, greață, vomă) se va institui tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

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

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

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

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

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

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

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

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita supradozarea. În cazul flacoanelor cu doze multiple ce presupun perforarea de mai multe ori a dopului, se recomandă utilizarea unui ac aspirator sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la de 40 de ori.

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

La porcii tineri ce cântăresc aproximativ 10 kg, după administrarea unei doze de 3 până la 5 ori mai mare decât doza terapeutică s-a observat apariția unor semne tranzitorii atribuite disconfortului de la nivelul locului de administrare și care au inclus: emisiuni vocale excesive și agitație.

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

4.11 Timp(i) de așteptare

Carne și organe: 13 zile.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

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

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Tulatromicina este un antibiotic macrolid semisintetic obținut printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3 grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se cupla cu ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translocare.

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

Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI a stabilit concentrațiile critice pentru tulatromicină împotriva *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcine ca fiind **$\leq 16 \mu\text{g/ml}$ pentru susceptibil și $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ pentru rezistent**. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcine concentrația critică pentru susceptibilitate este de **$\leq 64 \mu\text{g/ml}$** . CLSI a publicat, de asemenea, concentrațiile critice de tulatromicină pe baza unei metode disc-difuzimetrică (documentul CLSI VET08, ed a-4a, 2018). Nu sunt disponibile concentrații critice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST, nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea agenților antibacterieni împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, de aceea, nu au fost stabilite criterii de interpretare.

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (ARNr) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARNr ribozomal apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLSB); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența de tip MLSB poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codată la nivelul plasmidic sau cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu transpozoni, plasmide, elemente integrate sau conjugate. În plus,

plasticitatea genomică a Mycoplasma este întărită de transferul orizontal al unor fragmente cromozomale mari.

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

5.2 Particularități farmacocinetice

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

Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 13,2 L/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la suine a fost de aproximativ 88%.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Monotioglicerol
Propilen glicol
Acid citric
Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități majore

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

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 2 ani.
Perioada de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

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

Dimensiuni ambalaje:

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 50 ml.
Cutie de carton ce conține 1 flacon de 100 ml.
Cutie de carton ce conține 1 flacon de 250 ml.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16/09/2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

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

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Nu este cazul.

ANEXA II

- A. DEȚINĂTORUL (DEȚINĂTORII) AUTORIZAȚIEI (AUTORIZAȚIILOR) DE COMERCIALIZARE RESPONSABIL (RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA**
- C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI**
- D. ALTE CONDITII SI CERINTE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

A. DEȚINĂTORUL (DEȚINĂTORII) AUTORIZAȚIEI (AUTORIZAȚIILOR) DE COMERCIALIZARE RESPONSABIL (RESPONSABILI) PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS

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

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE PRIVIND ELIBERAREA SAU UTILIZAREA

Produs medicinal veterinar supus eliberării cu rețeta veterinară.

C. DECLARAȚIE REFERITOARE LA LIMITELE MAXIME DE REZIDUURI

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

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

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

D. ALTE CONDITII SI CERINTE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Cerinte specifice de farmacovigilenta:

Perioada de transmitere a raportului periodic de siguranță actualizat (PSUR) trebuie să fie sincronizată la aceeași frecvență cu a produsului de referință.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

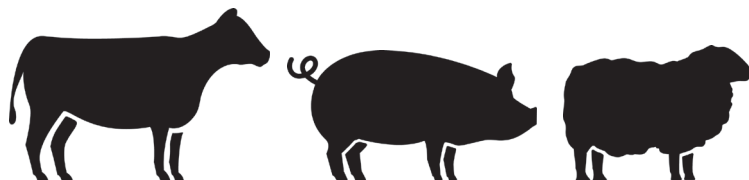
A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR

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

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, suine și ovine
tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Tulatromicină 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine, suine și ovine.

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

Bovine: administrare subcutanată.
Suine și ovine: administrare intramusculară.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:
Carne și organe:

Bovine : 22 zile.

Suine: 13 zile.

Ovine: 16 zile.

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

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

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

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După deschidere se utilizează în 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

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

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

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

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE
--

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. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS
--

Lot {number}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutii de carton (500 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine
tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Tulatromicină 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

500 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine

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

Administrare subcutanată.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:
Carne și organe: 22 zile.

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

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

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

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După deschidere se utilizează în 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

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

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

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

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/20/258/005

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {number}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR**Cutii de carton (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă pentru suine
tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Tulatromicină 25 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Suine.

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

Administrare intramusculară.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.

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

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După deschidere se utilizează în 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

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

Eliminarea: citiți prospectul produsului.

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

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

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

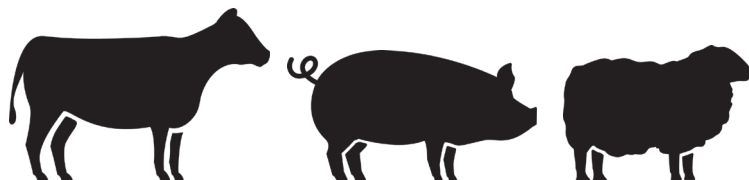
EU/2/20/258/006 (50 ml)
EU/2/20/258/007 (100 ml)
EU/2/20/258/008 (250 ml)

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {number}

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

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, suine și ovine
tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Tulatromicină 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine suine și ovine.

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

Bovine: s.c.
Suine și ovine: i.m.

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp(i) de așteptare:

Carne și organe:

Bovine: 22 zile.

Suine: 13 zile.

Ovine: 16 zile.

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

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

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

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După deschidere se utilizează în 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

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

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

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

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

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

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

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {number}

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

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine
tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Tulatromicină 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

500 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Bovine.

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

Administrare subcutanată.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 22 zile.

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

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

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

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După deschidere se utilizează în 28 zile.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

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

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

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

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

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/20/258/005

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {number}

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

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă pentru suine
tulatromicină

**2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE**

Tulatromicină 25 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

100 ml
250 ml

5. SPECII ȚINTĂ

Suine.

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

Cale intramusculară.
Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.

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

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP

După deschidere se utilizează în 28 zile.

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

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

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

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

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot {number}

INFORMAȚII MINIME CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE UNITĂȚILE MICI DE AMBALAJ PRIMAR

Flacon sticlă (20 ml / 50 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, suine și ovine
tulatromicină



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

Tulatromicină 100 mg/ml.

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

20 ml
50 ml

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

Bovine: s.c.
Suine și ovine: i.m.

5. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

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

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

6. NUMĂRUL SERIEI

Lot

7. DATA EXPIRĂRII

EXP
După deschidere se utilizează în 28 zile.

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”
--

Numai pentru uz veterinar.

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

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă pentru suine
tulatromicină



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

Tulatromicină 25 mg/ml.

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

50 ml

4. CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE

i.m.

5. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Timp de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.

6. NUMĂRUL SERIEI

Lot

7. DATA EXPIRĂRII

EXP
După deschidere se utilizează în 28 zile.

8. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

B.PROSPECT

PROSPECT

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, suine și ovine

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

Deținătorul autorizației de comercializare:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

Producători responsabili pentru eliberarea seriei:

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

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, suine și ovine
tulatromicină

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

Tulatromicină 100 mg/ml
Monotioglicerol 5 mg/ml

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Bovine

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

Tratamentul chertoconjunctivitei infecțioase bovine (CIB) asociată cu *Moraxella bovis* susceptibilă la tulatromicină.

Suine

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

Ovine

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

5. CONTRAINDICAȚII

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

6. REACȚII ADVERSE

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

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

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

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

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

7. SPECII ȚINTĂ

Bovine, suine și ovine



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

Bovine

Administrare subcutanată

O singură injecție pe cale subcutanată cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală).

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

Suine

Administrare intramusculară

O singură injecție pe cale intramusculară la nivelul gâtului cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală)

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

Ovine

Administrație intramusculară

O singură injecție pe cale intramusculară la nivelul gâtului cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml/40 kg greutate corporală).

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

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

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita supradozarea. În cazul dozelor multiple ce presupun perforarea multiplă a dopului, se recomandă utilizarea unui ac aspirator sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la de 40 de ori.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Suine (carne și organe): 13 zile.

Ovine (carne și organe): 16 zile.

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

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

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

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

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă:

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

Ovine:

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

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

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivelul fermei) despre susceptibilitatea bacteriilor țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale ar trebui să fie luate în considerare atunci când este utilizat produsul.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara instrucțiunilor din RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupul B, din cauza potențialului pentru rezistența încrucișată.

Dacă apare o reacție de hipersensibilitate se va institui imediat tratament potrivit.

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

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

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

Se vor spăla mâinile după utilizare.

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

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate ca urmare a expunerii accidentale (care se recunoaște, de exemplu, prin prurit, dificultăți de respirație, urticarie, umflarea feței, greață, vomă) se va institui tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Gestație și lactație:

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

Interacțiuni cu alte produse medicamente sau alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

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

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

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

Incompatibilități:

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

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

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

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

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

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

15. ALTE INFORMAȚII

Dimensiuni ambalaje:

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 20 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 50 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 100 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 250 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 500 ml.

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

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

Tulatromicina este un antibiotic macrolid semisintetic, obținut printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3 grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se cupla cu ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translație.

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

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

Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI a stabilit concentrațiile critice pentru tulatromicină împotriva *M. haemolytica*, *P. multocida* și *H. somni* de origine respiratorie bovină și *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină ca fiind **$\leq 16 \mu\text{g/ml}$ pentru susceptibil și $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ pentru rezistent**. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină concentrația critică pentru susceptibilitate este de **$\leq 64 \mu\text{g/ml}$** . CLSI a publicat, de asemenea, concentrațiile critice de tulatromicină pe baza unei metode disc-difuzimetrică (documentul CLSI VET08, ed a-4a, 2018). Nu sunt disponibile concentrații critice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST, nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea agenților antibacterieni împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, de aceea, nu au fost stabilite criterii de interpretare.

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

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

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

La suine, profilul farmacocinetic al tulatromicinei după administrarea pe cale intramusculară a unei singure doze de 2,5 mg/kg greutate corporală, a fost de asemeni caracterizat prin absorbția rapidă și extensivă urmată de distribuție ridicată și eliminare lentă. Concentrația maximă ($C_{\max}$) la nivelul plasmei a fost de aproximativ 0,6 $\mu\text{g/ml}$; această concentrație a fost atinsă la aproximativ 30 minute după administrarea dozei ($T_{\max}$).

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

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

în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 31,7 l / kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la ovine a fost de 100%.

PROSPECT
Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă pentru suine

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

Deținătorul autorizației de comercializare:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

Producători responsabili pentru eliberarea seriei:

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

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă pentru suine.
tulatromicină

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

Tulatromicină 25 mg/ml
Monotioglicerol 5 mg/ml

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

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

5. CONTRAINDICAȚII

Nu se va utiliza în cazurile de hipersensibilitate la antibioticele macrolide și la oricare dintre excipienți.

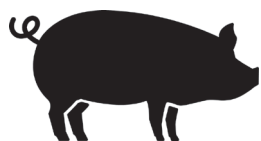
6. REACȚII ADVERSE

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

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

7. SPECII ȚINTĂ

Suine.



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

Administrare intramusculară

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

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

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

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

Pentru a se asigura un dozaj corect, greutatea corporală trebuie determinată cât mai corect posibil pentru a se evita supradozarea. În cazul dozelor multiple ce presupun perforarea multiplă a dopului, se recomandă utilizarea unui ac aspirator sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la de 40 de ori.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Carne și organe: 13 zile.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

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

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

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru fiecare specie țintă

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană cu alte macrolide. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

Precauții speciale pentru utilizare la animale:

Utilizarea produsului trebuie să se facă pe baza testelor de susceptibilitate a bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivelul fermei) despre susceptibilitatea bacteriilor țintă.

Politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale ar trebui să fie luate în considerare atunci când este utilizat produsul.

Utilizarea produsului medicinal veterinar în afara instrucțiunilor din RCP poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tulatromicină și poate scădea eficacitatea tratamentului cu alte macrolide, lincosamide și streptogramine din grupul B, din cauza potențialului pentru rezistența încrucișată.

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

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

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

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

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

Dacă există suspiciunea unei reacții de hipersensibilitate ca urmare a expunerii accidentale (care se recunoaște, de exemplu, prin prurit, dificultăți de respirație, urticarie, umflarea feței, greață, vomă) se va institui tratament adecvat. Solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Gestație și lactație :

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

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi):

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

Incompatibilități:

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

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

Medicamentele nu trebuie aruncate în ape reziduale sau resturi menajere.

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

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

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

15. ALTE INFORMAȚII

Dimensiuni ambalaje:

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 50 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 100 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 250 ml.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

Tulatromicina este un antibiotic macrolid semisintetic, obținut printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3 grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

Macrolidele sunt antibiotice cu activitate bacteriostatică și inhibă biosinteza proteinelor esențiale prin caracteristica lor esențială de a se cupla cu ARN-ul ribozomal bacterian. Ele acționează prin stimularea disocierii peptidil-tARN de la nivelul ribozomului în cursul procesului de translocare.

Tulatromicina este activă *in vitro* împotriva *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* și *Bordetella bronchiseptica* cei mai frecvenți agenți patogeni de origine bacteriană asociați, în general, cu afecțiunile respiratorii la suine.

Valori crescute ale CMI au fost găsite în cazul unor tulpini izolate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI a stabilit concentrațiile critice pentru tulatromicină împotriva *P. multocida* și *B. bronchiseptica* de origine respiratorie porcină ca fiind $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ **pentru susceptibil** și $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ **pentru rezistent**. Pentru *A. pleuropneumoniae* de origine respiratorie porcină concentrația critică pentru susceptibilitate este de $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI a publicat, de asemenea, concentrațiile critice de tulatromicină pe baza unei metode disc-difuzimetrică (documentul CLSI VET08, ed a-4a, 2018). Nu sunt disponibile concentrații critice pentru *H. parasuis*. Nici EUCAST, nici CLSI nu au dezvoltat metode standard pentru testarea agenților antibacterieni împotriva speciilor veterinare de *Mycoplasma* și, de aceea, nu au fost stabilite criterii de interpretare.

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

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

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

plasmatic($t_{1/2}$) de 91 de ore. Cuplarea cu proteinele plasmatice a fost scăzută, de aproximativ 40%. Volumul de distribuție în starea de echilibru plasmatic (V_{ss}) determinat după administrarea pe cale intravenoasă a fost de 13,2 L/kg. Biodisponibilitatea tulatromicinei după administrarea intramusculară la suine a fost de aproximativ 88%.