

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 uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali.

Zdravljenje infekcijskega 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 uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. 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.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

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

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, linkozamidi in streptogramini skupine B 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, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. 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.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo 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

Niso znane.

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 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 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 pet- do šestkratni priporočen odmerek, je bila opažena rahla degeneracija miokarda.

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikraten oziroma petkraten 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 trikratnega oziroma petkratnega priporočenega odmerka, 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 breglih 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 translokacije.

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 najpogostejše 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).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *M. haemolytica*, *P. multocida* in *H. somni* govejega respiratornega izvora ter proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri **≤16 µg/ml za občutljive** ter pri **≥64 µg/ml za odporne**. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri **≤64 µg/ml**. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST niti CLSI nista razvila standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam, zato interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

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_B odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS_B odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko

prenosljiva, če je povezana s transposoni, plazmidi, integrativnimi in konjugativnimi elementi. Poleg tega se genomska plastičnost *Mycoplasma* izboljša s horizontalnim prenosom velikih kromosomskih fragmentov.

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 subkutanem 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 0,5 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 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 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 %.

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 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 tulatromicina 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 neuporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neuporabljeno 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: 16/09/2020

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 uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. 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.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

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

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, linkozamidi in streptogramini skupine B 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, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. 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.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo 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

Niso znane.

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.

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.

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 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 translokacije.

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).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri **≤16 µg/ml za občutljive** ter pri **≥64 µg/ml za odporne**. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri **≤64 µg/ml**. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST niti CLSI nista razvila standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam, zato interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

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_B odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS_B odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni, plazmidi, integrativnimi in konjugativnimi elementi. Poleg tega se genomska plastičnost *Mycoplasme* izboljša s horizontalnim prenosom velikih kromosomskih fragmentov.

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 pro-vnetnih 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: 16/09/2020

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.

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

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 4000 µg/kg 8000 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:

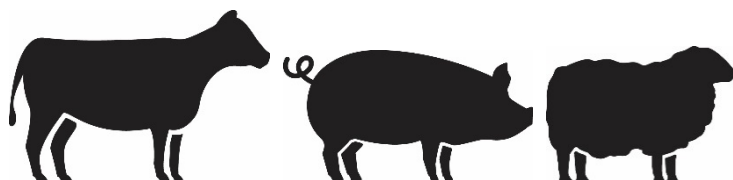
Cikel rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) naj bo usklajen in oddan v enakih intervalih, kot je za referenčno zdravilo.

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 brijih 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}

Odrto 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: {število}

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}

Odprto 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

Serija: {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}

Odprto 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

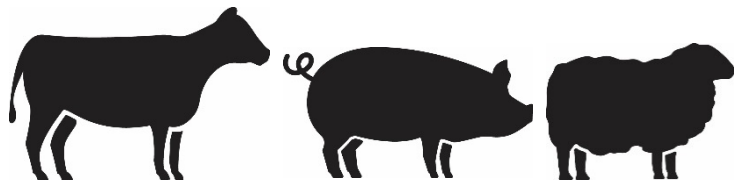
Serija: {številka}

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 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}

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/2/20/258/003 (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}
Odrpzo 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 uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali.

Zdravljenje infekciозnega govejega keratokonjuktivitisa (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 uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. 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.

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.

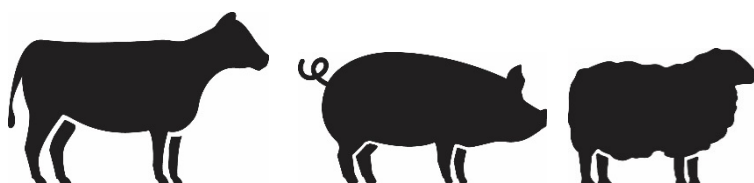
Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- 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

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.

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

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 vsako ciljno živalsko vrsto:

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

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.

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, linkozamidi in streptogramini skupine B 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, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis.. 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.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

Brežost in laktacija:

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater. Varnost zdravila v obdobju brežosti 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:

Niso znane.

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 pet- do šestkratni 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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.
Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.
Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITVE 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 translokacije.

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.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *M. haemolytica*, *P. multocida* in *H. somni* govejega respiratornega izvora ter proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri **≤16 µg/ml za občutljive** ter pri **≥64 µg/ml za odporne**. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri **≤64 µg/ml**. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST niti CLSI nista razvila standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam, zato interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

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_B odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS_B odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni, plazmidi, integrativnimi in konjugativnimi elementi. Poleg tega se genomska plastičnost *Mycoplasma* izboljša s horizontalnim prenosom velikih kromosomskih fragmentov.

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 proinflammatoryh 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 subkutanem 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 0,5 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 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 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 %.

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 µg/ml v približno 15 minutah po vnosu (T_{max}); razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) je bil 69,7 ur. Vezava na beljakovine plazme 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 uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v skupini živali. 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.

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

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.

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

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)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

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

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, linkozamidi in streptogramini skupine B 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, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. 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.

Če po nenamernem stiku obstaja sum na preobčutljivostno reakcijo (zaradi npr. srbenja, težav z dihanjem, izpuščajev, zatekanja na obrazu, slabosti, bruhanja), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo 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:

Niso znane.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Pri mladih prašičih s telesno maso okoli 10 kg, ki so prejeli trikrateno oziroma petkrateno terapevtsko odmerje, 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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

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

14. DATUM ZADNJE ODOBRITVE 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 translokacije.

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).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri **≤16 µg/ml za občutljive** ter pri **≥64 µg/ml za odporne**. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri **≤64 µg/ml**. CLSI je tudi objavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin na podlagi disk difuzijske metode (CLSI dokument VET 08, 4. izdaja, 2018). Kliničnih mejnih vrednosti za *H. parasuis* ni na razpolago. Niti EUCAST niti CLSI nista razvila standardnih metod za preskušanje protimikrobnih sredstev proti veterinarskim *Mycoplasma* vrstam, zato interpretacijski kriteriji niso bili določeni.

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_B odpornost), z encimsko inaktivacijo ali pa z izločanjem makrolidov. MLS_B odpornost je lahko sestavna ali pa inducirana. Odpornost je lahko kromosomska ali kodirana s plazmidi in je lahko prenosljiva, če je povezana s transposoni, plazmidi, integrativnimi in konjugativnimi elementi. Poleg tega se genomska plastičnost *Mycoplasme* izboljša s horizontalnim prenosom velikih kromosomskih fragmentov.

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 pro-vnetnih 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_{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 %.