

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadržiava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
Monotiglicerol	5 mg
Propilenglikol	
Limunska kiselina	
Kloridna kiselina, razrijeđena (za prilagodbu pH)	
Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)	
Voda za injekcije	

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Goveda, svinje i ovce.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Goveda

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti goveda (*engl.* BRD) uzrokovane bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i mikoplazmom *Mycoplasma bovis*. Prije upotrebe veterinarsko-medicinskog proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini.

Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (*engl.* IBK) uzrokovanog bakterijom *Moraxella bovis*.

Svinje

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (*engl.* SRD) uzrokovane bakterijama: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Prije upotrebe veterinarsko-medicinskog proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti unutar 2–3 dana.

Ovce

Liječenje ranih stadija zaraznog pododermatitisa (zarazne šepavosti ovaca) povezanog sa virulentnim *Dichelobacter nodosus* koji zahtijeva sustavnu terapiju.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar, druge makrolidne antibiotike ili na bilo koje pomoćne tvari.

3.4 Posebna upozorenja

Križna rezistencija može nastati između tulatromicina i drugih makrolida kod ciljnih patogena.

Primjenu VMP-a treba pažljivo razmotriti ukoliko ispitivanje osjetljivosti pokaže otpornost izdvojenih bakterija na tulatromicin, jer njegova djelotvornost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sličnog mehanizma djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce

Učinkovitost antimikrobnog liječenja zarazne šepavosti ovaca može se smanjiti drugim faktorima, kao što su vlažni okolišni uvjeti i neodgovarajuće upravljanje farmom. Liječenje zarazne šepavosti ovaca stoga treba poduzeti zajedno s drugim mjerama za upravljanje stadom, na primjer osiguravanje suhog okruženja.

Antibiotska terapija benigne zarazne šepavosti ovaca ne smatra se prikladnom. Tulatromicin je pokazao ograničenu učinkovitost u ovaca s težim kliničkim znakovima ili kod kronične zarazne šepavosti ovaca, pa ga stoga treba primijeniti samo u ranom stadiju zarazne šepavosti ovaca.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na epidemiološkim podacima i znanju o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili na lokalnom/regionalnom nivou.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda treba biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim smjernicama za primjenu antimikrobnih lijekova.

Kao prvu liniju trebao koristiti antibiotik sa nižim rizikom od selekcije na antimikrobnu rezistenciju (niža AMEG kategorija), gdje je ispitivanje osjetljivosti ukazalo na izglednu djelotvornost ovakvog pristupa.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Tulatromicin djeluje nadražujuće na oči. U slučaju nehotičnog izlaganja oka tulatromicinu, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati senzibilizaciju u dodiru s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju da se VMP nehotice prolije na kožu, odmah isperite kožu sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se VMP nehotice samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu. U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti odgovarajuću terapiju. Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Goveda:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Fibroza na mjestu injiciranja ¹ , Krvarenje na mjestu injiciranja ¹ , Edem na mjestu injiciranja ¹ , Bol na mjestu injiciranja ² , Reakcija na mjestu injiciranja ³ , Oteklina na mjestu injiciranja ¹
--	--

¹ Može potrajati približno 30 dana nakon s.c. injekcije.

² Prolazna u slučaju s.c. aplikacije.

³ Reverzibilne promjene pojačane prokrvljenosti.

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Fibroza na mjestu injiciranja ¹ , Krvarenje na mjestu injiciranja ¹ , Edem na mjestu injiciranja ¹ , Reakcija na mjestu injiciranja ^{1,2}
--	---

¹ Može potrajati približno 30 dana nakon injekcije.

² Reverzibilne promjene pojačane prokrvljenosti.

Ovce:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Nelagoda ¹
--	-----------------------

¹ Prolazno, nestaje unutar nekoliko minuta: trešnja glavom, trljanje mjesta injekcije, uzmicanje.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika. Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nije dokazan teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

Goveda

Supkutana primjena.

Jednokratna supkutana injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/40 kg tjelesne težine). Prilikom liječenja goveda težih od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 ml.

Svinje

Intramuskularna primjena.

Jednokratna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/40 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 80 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 ml.

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti odgovor na liječenje unutar 48 sati nakon injiciranja. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Ovce

Intramuskularna primjena.

Jednokratna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/40 kg tjelesne težine) u vrat.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Kod goveda kojima je primijenjena tri, pet ili deset puta veća doza od preporučene, uočeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajno smanjen unos hrane. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila pet do šest puta veću dozu od preporučene.

Kod odojaka težine približno 10 kg koji su dobili tri ili pet puta veću dozu od terapijske, uočeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost kada je injekcija bila aplicirana u stražnju nogu.

U janjadi (starih približno 6 tjedana) kojoj je primijenjena tri ili pet puta veća doza od preporučene, zabilježeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su hodaње unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta injekcije, ležanje i ustajanje te blejanje.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Goveda (meso i iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i iznutrice): 13 dana.

Ovce (meso i iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01FA94

4.2 Farmakodinamika

Tulatromicin je polusintetska makrolidna antimikrobna tvar koja je produkt fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino skupina; stoga je razvrstan u kemijsku podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i koče biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju tako što potiču disocijaciju peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešći uzročnici respiratornih bolesti goveda, odnosno svinja.

Povišene vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) pronađene su u pojedinim izolatima *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Dokazana je *in vitro* djelotvornost protiv *Dichelobacter nodosus* (*vir*), bakterijskog patogena koji je najčešći uzročnik zaraznog pododermatitisa (zarazna šepavost) u ovaca.

Tulatromicin također iskazuje *in vitro* djelovanje protiv *Moraxella bovis*, bakterijskog patogena koji je najčešći uzročnik zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (IBK).

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni*, podrijetlom iz dišnog sustava goveda te s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose ≤ 16 mcg/ml za osjetljive, a ≥ 64 mcg/ml za rezistentne izolate. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljive izolate iznosi ≤ 64 mcg/ml. CLSI je također objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju disk-difuzijske metode (CLSI dokument VET08, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni EUCAST (Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove; engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što u pravilu uzrokuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili efluksom makrolida. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. K tome, plastičnost genoma mikoplazmi pojačana je horizontalnim prijenosom velikih kromosomskih fragmenata.

Osim antimikrobnih svojstava, tulatromicin je u eksperimentalnim istraživanjima iskazao imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i uklanjanje apoptotskih stanica makrofagima. Smanjuje proizvodnju upalnih medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksin A4.

4.3 Farmakokinetika

Kada je tulatromicin primijenjen govedima u jednokratnoj supkutanoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil bio karakteriziran vrlo brзом i dobrom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u plazmi bila je približno 0,5 mcg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene ($T_{\max}$). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavno raspodijeljenog lijeka s prividnim vremenom polueliminacije ($t_{1/2}$) od 90 sati u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40 %. Volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 11 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon supkutane primjene u goveda bila je približno 90 %.

Kada je tulatromicin primijenjen svinjama u jednokratnoj intramuskularnoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brзом i dobrom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u plazmi bila je približno 0,6 mcg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene ($T_{\max}$). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavno raspodijeljenog lijeka s prividnim vremenom polueliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40 %. Volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene svinjama bila je približno 88 %.

U ovaca, farmakokinetički profil tulatromicina primijenjenog jednokratno u dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine intramuskularnim putem, maksimalnu koncentraciju u plazmi ($C_{\max}$) od 1,19 mcg/ml postiže unutar 15 minuta ($T_{\max}$) nakon primjene, te mu vrijeme polueliminacije ($t_{1/2}$) iznosi 69,7 sati. Vezanje na proteine plazme iznosilo je otprilike 60 – 75 %. Nakon intravenske primjene volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) bio je 31,7 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene u ovaca iznosila je 100 %.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne smije se miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.
Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Staklena bočica tipa I s klorobutilnim čepom, obloženim fluoropolimerom i aluminijskom kapicom.

Veličina pakiranja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 20 ml.
Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.
Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.
Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.
Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 500 ml.

Bočice od 500 ml ne smiju se upotrebljavati za svinje i ovce.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/20/258/001-005

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16/09/2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

{DD mjesec GGGG}

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadržava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 25 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka	Kvantitativni sastav ako su te informacije bitne za pravilnu primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda
Monotioglicerol	5 mg
Propilenglikol	
Limunska kiselina	
Kloridna kiselina, razrijeđena (za prilagodbu pH)	
Natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)	
Voda za injekcije	

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Svinje.

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (engl. SRD) uzrokovane bakterijama *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* i *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2–3 dana.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar, druge makrolidne antibiotike ili na bilo koje pomoćne tvari.

3.4 Posebna upozorenja

Križna rezistencija može nastati između tulatromicina i drugih makrolida kod ciljnih patogena.

Primjenu VMP-a treba pažljivo razmotriti ukoliko ispitivanje osjetljivosti pokaže otpornost izdvojenih bakterija na tulatromicin, jer njegova djelotvornost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sličnog mehanizma djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na epidemiološkim podacima i znanju o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili na lokalnom/regionalnom nivou.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda treba biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim smjernicama.

Kao prvu liniju treba koristiti antibiotik sa nižim rizikom od selekcije na antimikrobnu rezistenciju (niža AMEG kategorija), gdje je ispitivanje osjetljivosti ukazalo na izglednu djelotvornost ovakvog pristupa.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Tulatromicin djeluje nadražujuće na oči. U slučaju nehotičnog izlaganja oka tulatromicinu, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati senzibilizaciju u dodiru s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju da se VMP nehotice prolije na kožu, odmah isperite kožu sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se VMP nehotice samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti odgovarajuću terapiju. Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Posebne mjere opreza za zaštitu okoliša:

Nije primjenjivo.

3.6 Štetni događaji

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):	Fibroza na mjestu injiciranja ¹ , Krvarenje na mjestu injiciranja ¹ , Edem na mjestu injiciranja ¹ , Reakcija na mjestu injiciranja ^{1,2}
--	---

¹ Može potrajati približno 30 dana nakon s.c. injekcije.

² Reverzibilne promjene pojačane prokrvljenosti.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti veterinarsko-medicinskog proizvoda. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinara, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije. Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procijeni omjer koristi i rizika. Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nije dokazan teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Nisu poznate.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Intramuskularna primjena.

Jednokratna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/10 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 40 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 4 ml.

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti odgovor na liječenje unutar 48 sati nakon injiciranja. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrte, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Kod odojaka t približno 10 kg koji su dobili tri ili pet puta veću dozu od terapijske, uočeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost kada je injekcija bila aplicirana u stražnju nogu.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Meso i iznutrice: 13 dana.

4. FARMAKOLOŠKI IMUNOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01FA94

4.2 Farmakodinamika

Tulatromicin je polusintetska makrolidna antimikrobna tvar koja je produkt fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino skupina; stoga, je razvrstan u kemijsku podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i koče biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju tako što potiču disocijaciju peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešći uzročnici respiratornih bolesti svinja.

Povišene vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) pronađeni su u pojedinim izolatima *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose ≤ 16 mcg/ml za osjetljive, a ≥ 64 mcg/ml za rezistentne izolate. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljive izolate iznosi ≤ 64 mcg/ml. CLSI je također objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju disk-difuzijske metode (CLSI dokument VET08, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni EUCAST (Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove; engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što u pravilu uzrokuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili efluksom makrolida. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonom, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. K tome, plastičnost genoma mikoplazmi pojačana je horizontalnim prijenosom velikih kromosomskih fragmenata.

Osim antimikrobnih svojstava, tulatromicin je u eksperimentalnim istraživanjima iskazao imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i uklanjanje apoptotskih stanica makrofagima. Smanjuje proizvodnju upalnih medijatora leukotriena B₄ i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksina A₄.

4.3 Farmakokinetika

Kada je tulatromicin primijenjen svinjama u jednokratnoj intramuskularnoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brzim i dobrom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 mcg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavno raspodijeljenog lijeka s prividnim vremenom polueliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40 %. Volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene svinjama bila je približno 88 %.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne smije se miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

Staklena bočica tipa I s klorobutilnim čepom, obloženim fluoropolimerom i aluminijskom kapicom.

Veličina pakiranja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični veterinarsko-medicinski proizvod.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/20/258/006-008

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16/09/2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

{DD mjesec GGGG}

10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

PRILOG II.

OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Nema.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O VMP-u

A. OZNAČIVANJE

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju

2. DJELATNE TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIČINA PAKIRANJA

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce



5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Goveda: supkutana primjena.

Svinje i ovce: intramuskularna primjena.

7. KARENCIJE

Karencija:

Meso i iznutrice:

Goveda: 22 dana.

Svinje: 13 dana.

Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”
--

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”
--

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco 

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U 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)

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (500 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju

2. DJELATNE TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIČINA PAKIRANJA

500 ml

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda



5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Supkutana primjena.

7. KARENCIJE

Karencija:
Meso i iznutrice: 22 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.
Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco 

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/20/258/005

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KARTONSKA KUTIJA (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju

2. DJELATNE TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. VELIČINA PAKIRANJA

50 ml
100 ml
250 ml

4. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje



5. INDIKACIJE

6. PUTOVI PRIMJENE

Intramuskularna primjena.

7. KARENCIJE

Karencija:
Meso i iznutrice: 13 dana.

8. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. RIJEČI „PRIJE PRIMJENE PROČITAJTE UPUTU O VMP-u”

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

11. RIJEČI „SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA ”

Samo za primjenu na životinjama.

12. RIJEČI „ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

13. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco 

14. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/20/258/006 (50 ml)

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

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

15. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA (100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce



4. PUTOVI PRIMJENE

Goveda: s.c.

Svinje i ovce: i.m.

Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

5. KARENCIJE

Karencija:

Meso i iznutrice:

Goveda: 22 dana.

Svinje: 13 dana.

Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

6. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

8. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET
--

Elanco 

9. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA (500 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda



4. PUTOVI PRIMJENE

Supkutana primjena.
Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

5. KARENCIJE

Karencija:
Meso i iznutrice: 22 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.
Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

6. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

8. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco logo

9. BROJ SERIJE

Lot {broj}

PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOČICA (100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju

2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje



4. PUTOVI PRIMJENE

Intramuskularna primjena.
Prije primjene pročitajte uputu o VMP-u.

5. KARENCIJE

Karencija:
Meso i iznutrice: 13 dana.

6. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

7. POSEBNE MJERE ČUVANJA

8. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco logo

9. BROJ SERIJE

Lot {broj}

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

BOČICA (20 ml / 50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa



2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA

Tulatromicin 100 mg/ml

3. BROJ SERIJE

Lot {broj}

4. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

**OSNOVNI PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKIRANJIMA**

BOČICA (50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa



2. KVANTITATIVNI PODATCI O DJELATNIM TVARIMA

Tulatromicin 25 mg/ml

3. BROJ SERIJE

Lot {broj}

4. ROK VALJANOSTI

Exp. {mm/gggg}

Nakon otvaranja VMP upotrijebiti u roku od 28 dana.

B. UPUTA O VMP-u

UPUTA O VMP-u

1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce

2. Sastav

Svaki ml sadržava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg

Bistra bezbojna do žućkasta tekućina.

3. Ciljne vrste životinja

Goveda, svinje i ovce.



4. Indikacije za primjenu

Goveda

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti goveda (engl. BRD) uzrokovane bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i mikoplazmom *Mycoplasma bovis*. Prije upotrebe veterinarsko-medicinskog proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (engl. IBK) povezanog s *Moraxella bovis*.

Svinje

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja uzrokovane *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Prije upotrebe veterinarsko-medicinskog proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2–3 dana.

Ovce

Liječenje ranih stadija zaraznog pododermatitisa (zarazne šepavosti ovaca) povezanog sa virulentnim *Dichelobacter nodosus* koji zahtijeva sustavnu terapiju.

5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar, druge makrolidne antibiotike ili na bilo koje od pomoćnih tvari.

6. Posebna upozorenja

Posebna upozorenja:

Križna rezistencija može nastati između tulatromicina i drugih makrolida kod ciljnih patogena. Primjenu VMP-a treba pažljivo razmotriti ukoliko ispitivanje osjetljivosti pokaže otpornost izdvojenih bakterija na tulatromicin, jer njegova djelotvornost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sličnog mehanizma djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce:

Učinkovitost antimikrobnog liječenja zarazne šepavosti ovaca može se smanjiti drugim faktorima, kao što su vlažni okolišni uvjeti i neodgovarajuće upravljanje farmom. Liječenje zarazne šepavosti ovaca stoga treba poduzeti zajedno s drugim mjerama za upravljanje stadom, na primjer osiguravanje suhog okruženja.

Antibiotska terapija benigne zarazne šepavosti ovaca ne smatra se prikladnom. Tulatromicin je pokazao ograničenu učinkovitost u ovaca s težim kliničkim znakovima ili kod kronične zarazne šepavosti ovaca, pa ga stoga treba primijeniti samo u ranom stadiju zarazne šepavosti ovaca.

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na epidemiološkim podacima i znanju o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili na lokalnom/regionalnom nivou.

Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda treba biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim smjernicama za primjenu antimikrobnih lijekova.

Kao prvu liniju trebao koristiti antibiotik sa nižim rizikom od selekcije na antimikrobnu rezistenciju (niža AMEG kategorija), gdje je ispitivanje osjetljivosti ukazalo na izglednu djelotvornost ovakvog pristupa. Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Tulatromicin djeluje nadražujuće na oči. U slučaju nehotičnog izlaganja oka tulatromicinu, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati senzibilizaciju u dodiru s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis.

U slučaju da se VMP nehotice prolije na kožu, odmah isperite kožu sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se VMP nehotice samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti odgovarajuću terapiju. Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Graviditet i laktacija:

Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta i laktacije.

Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nije dokazan teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak.

Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:

Nisu poznate.

Predoziranje:

Kod goveda kojima je primijenjena tri, pet ili deset puta veća doza od preporučene, uočeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajno smanjen unos hrane. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila pet do šest puta veću dozu od preporučene.

Kod odojaka težine približno 10 kg koji su dobili tri ili pet puta veću dozu od terapijske, uočeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost kada je injekcija bila aplicirana u stražnju nogu.

U janjadi (starih približno 6 tjedana) kojoj je primijenjena tri ili pet puta veća doza od preporučene, zabilježeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su hodaње unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta injekcije, ležanje i ustajanje te blejanje.

Glavne inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

7. Štetni događaji

Goveda:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Fibroza na mjestu injiciranja ¹ , Krvarenje na mjestu injiciranja ¹ , Edem na mjestu injiciranja ¹ , Bol na mjestu injiciranja ² , Reakcija na mjestu injiciranja ³ , Oteklina na mjestu injiciranja ¹
¹ Može potrajati približno 30 dana nakon s.c. injekcije.
² Prolazna u slučaju s.c. aplikacije.
³ Reverzibilne promjene pojačane prokrvljenosti.

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Fibroza na mjestu injiciranja ¹ , Krvarenje na mjestu injiciranja ¹ , Edem na mjestu injiciranja ¹ , Reakcija na mjestu injiciranja ^{1,2}
¹ Može potrajati približno 30 dana nakon injekcije.
² Reverzibilne promjene pojačane prokrvljenosti.

Ovce:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Nelagoda ¹
¹ Prolazno, nestaje unutar nekoliko minuta: trešnja glavom, trljanje mjesta injekcije, uzmicanje.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti proizvoda. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o VMP-u, ili mislite da VMP nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i nositelju odobrenja za stavljanje u promet koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje: {podatci o nacionalnom sustavu}

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Goveda

Supkutana primjena.

Jednokratna supkutana injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/40 kg tjelesne težine). Prilikom liječenja goveda težih od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 ml.

Svinje

Intramuskularna primjena.

Jednokratna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/40 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 80 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 ml.

Ovce

Intramuskularna primjena.

Jednokratna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/40 kg tjelesne težine) u vrat.

9. Savjeti za ispravnu primjenu

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti odgovor na liječenje unutar 48 sati nakon iniciranja. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

10. Karencije

Goveda (meso i iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i iznutrice): 13 dana.

Ovce (meso i iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena u životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku prehranu.

Ne primjenjivati u gravidnih životinja koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku prehranu, u razdoblju od 2 mjeseca od očekivanog porođaja.

11. Posebne mjere čuvanja

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi nakon Exp. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana.

12. Posebne mjere za zbrinjavanje

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša.

Pitajte veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni.

13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja

EU/2/20/258/001 005

Veličina pakiranja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 20 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 500 ml.

Bočice od 500 ml ne smiju se upotrebljavati za svinje i ovce.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u

{MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

16. Podatci za kontakt:

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i podatci za kontakt za prijavu sumnji na nuspojave:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Njemačka

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com**Danmark**

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com**Deutschland**

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com**Eesti**

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com**Ελλάδα**

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com**España**

Tel: +34 518890402

PV.ESP@elancoah.com**France**

Tél: +33 975180507

PV.FRA@elancoah.com**Hrvatska**

Tel: +36 18088411

PV.HRV@elancoah.com**Ireland**

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com**Ísland**

Sími: +45 89875379

PV.ISL@elancoah.com**Italia**

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@elancoah.com**Latvija**

Tel: +372 8840390

PV.LVA@elancoah.com**Magyarország**

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com**Malta**

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com**Nederland**

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com**Norge**

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com**Österreich**

Tel: +43 720116570

PV.AUT@elancoah.com**Polska**

Tel.: +48 221047306

PV.POL@elancoah.com**Portugal**

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com**România**

Tel: +40 376300400

PV.ROU@elancoah.com**Slovenija**

Tel: +386 82880093

PV.SVN@elancoah.com**Slovenská republika**

Tel: +420 228880231

PV.SVK@elancoah.com**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com**Sverige**

Tel: +46 108989397

PV.SWE@elancoah.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.com

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

FAREVA Amboise

17. Ostale informacije

Tulatromicin je polusintetska makrolidna antimikrobna tvar koja je produkt fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino skupina; stoga je razvrstan u kemijsku podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i koče biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju tako što potiču disocijaciju peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešći uzročnici respiratornih bolesti goveda, odnosno svinja.

Povišene vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) pronađene su u pojedinim izolatima *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Dokazana je *in vitro* djelotvornost protiv *Dichelobacter nodosus* (*vir*), bakterijskog patogena koji je najčešći uzročnik zaraznog pododermatitisa (zarazna šepavost) u ovaca.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni*, podrijetlom iz dišnog sustava goveda te s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose ≤ 16 mcg/ml za osjetljive, a ≥ 64 mcg/ml za rezistentne izolate. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljive izolate iznosi ≤ 64 mcg/ml. CLSI je također objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju disk-difuzijske metode (CLSI dokument VET08, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni EUCAST (Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove; engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Tulatromicin također iskazuje *in vitro* djelovanje protiv *Moraxella bovis*, bakterijskog patogena koji je Najčešći uzročnik zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (IBK).

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što u pravilu uzrokuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili efluksom makrolida. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. K tome, plastičnost genoma mikoplazmi pojačana je horizontalnim prijenosom velikih kromosomskih fragmenata.

Osim antimikrobnih svojstava, tulatromicin je u eksperimentalnim istraživanjima iskazao imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i uklanjanje apoptotskih stanica makrofagima. Smanjuje proizvodnju upalnih medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksin A4.

Kada je tulatromicin primijenjen govedima u jednokratnoj supkutanoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil bio karakteriziran vrlo brzim i dobrom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,5 mcg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}).

Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavno raspodijeljenog lijeka s prividnim vremenom polueliminacije ($t_{1/2}$) od 90 sati u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40 %. Volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 11 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon supkutane primjene u goveda bila je približno 90 %.

Kada je tulatromicin primijenjen svinjama u jednokratnoj intramuskularnoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brзом i dobrom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 mcg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavno raspodijeljenog lijeka s prividnim vremenom polueliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40 %. Volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene svinjama bila je približno 88 %.

U ovaca, farmakokinetički profil tulatromicina primijenjenog jednokratno u dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine intramuskularnim putem, maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) od 1,19 mcg/ml postiže unutar 15 minuta (T_{max}) nakon primjene, te mu vrijeme polueliminacije ($t_{1/2}$) iznosi 69,7 sati. Vezanje na proteine plazme iznosilo je otprilike 60 – 75 %. Nakon intravenske primjene volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) bio je 31,7 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene u ovaca iznosila je 100 %.

UPUTA O VMP-u

1. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje

2. Sastav

Svaki ml sadržava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 25 mg

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg

Bistra bezbojna do žućkasta tekućina.

3. Ciljne vrste životinja

Svinje.



4. Indikacije za primjenu

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (engl. SRD) uzrokovane bakterijama *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Prije upotrebe veterinarsko-medicinskog proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2–3 dana.

5. Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar, druge makrolidne antibiotike ili na bilo koje od pomoćnih tvari.

6. Posebna upozorenja

Posebna upozorenja:

Križna rezistencija može nastati između tulatromicina i drugih makrolida kod ciljnih patogena. Primjenu VMP-a treba pažljivo razmotriti ukoliko ispitivanje osjetljivosti pokaže otpornost izdvojenih bakterija na tulatromicin, jer njegova djelotvornost može biti smanjena. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sličnog mehanizma djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba temeljiti na identifikaciji i ispitivanju osjetljivosti ciljnih patogena. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na epidemiološkim podacima i znanju

o osjetljivosti ciljnih patogena na razini farme ili na lokalnom/regionalnom nivou. Upotreba veterinarsko-medicinskog proizvoda treba biti u skladu sa službenim, nacionalnim i regionalnim antimikrobnim smjernicama. Kao prvu liniju treba koristiti antibiotik sa nižim rizikom od selekcije na antimikrobnu rezistenciju (niža AMEG kategorija), gdje je ispitivanje osjetljivosti ukazalo na izglednu djelotvornost ovakvog pristupa.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Tulatromicin djeluje nadražujuće na oči. U slučaju nehotičnog izlaganja oka tulatromicinu, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati senzibilizaciju u dodiru s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju da se VMP nehotice prolije na kožu, odmah isperite kožu sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se VMP nehotice samoinjicira, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti odgovarajuću terapiju.

Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Graviditet i laktacija:

Nije ispitana neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda za vrijeme graviditeta i laktacije.

Primijeniti tek nakon što odgovorni veterinar procjeni omjer koristi i rizika.

Laboratorijskim pokusima na štakorima i kunićima nije dokazan teratogeni, fetotoksični ili maternotoksični učinak.

Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije:

Nisu poznate.

Predoziranje:

Kod odojaka t približno 10 kg koji su dobili tri ili pet puta veću dozu od terapijske, uočeni su prolazni znakovi nelagode na mjestu injiciranja, a uključivali su pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost kada je injekcija bila aplicirana u stražnju nogu.

Glavne inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

7. Štetni događaji

Svinje:

Vrlo često (> 1 životinja / 10 tretiranih životinja):
Fibroza na mjestu injiciranja ¹ , Krvarenje na mjestu injiciranja ¹ , Edem na mjestu injiciranja ¹ , Reakcija na mjestu injiciranja ^{1,2}

¹ Može potrajati približno 30 dana nakon s.c. injekcije.

² Reverzibilne promjene pojačane prokrvljenosti.

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti proizvoda. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, čak i onu koja nije navedena u ovoj uputi o VMP-u, ili mislite da VMP nije djelovao, obratite se prvo veterinaru. Štetne događaje možete prijaviti i nositelju odobrenja za stavljanje u promet koristeći se podacima za kontakt na kraju ove upute ili putem nacionalnog sustava za prijavljivanje: {podatci o nacionalnom sustavu}

8. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, putovi i način primjene

Intramuskularna primjena.

Jednokratna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml veterinarsko-medicinskog proizvoda/10 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 40 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 4 ml.

9. Savjeti za ispravnu primjenu

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injekcije. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

10. Karencije

Meso i iznutrice: 13 dana.

11. Posebne mjere čuvanja

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nije potrebno čuvati u posebnim uvjetima.

Ne koristite ovaj veterinarsko-medicinski proizvod nakon isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi nakon Exp. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 28 dana

12. Posebne mjere za zbrinjavanje

Veterinarsko-medicinski proizvodi ne smiju se odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene veterinarsko-medicinske proizvode ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja. Te bi mjere trebale pomoći u zaštiti okoliša.

Pitajte veterinara ili ljekarnika kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni.

13. Klasifikacija veterinarsko-medicinskih proizvoda

Veterinarsko-medicinski proizvod izdaje se na veterinarski recept.

14. Brojevi odobrenja za stavljanje u promet i veličine pakiranja

EU/2/20/258/006-008

Veličina pakiranja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

15. Datum posljednje revizije upute o VMP-u

{MM/GGGG}

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

16. Podatci za kontakt:

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet i podatci za kontakt za prijavu sumnji na nuspojave:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Njemačka

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com

Norge

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com

Ελλάδα
Τηλ: +386 82880097
PV.GRC@elancoah.com

España
Tel: +34 518890402
PV.ESP@elancoah.com

France
Tél: +33 975180507
PV.FRA@elancoah.com

Hrvatska
Tel: +36 18088411
PV.HRV@elancoah.com

Ireland
Tel: +44 3308221732
PV.IRL@elancoah.com

Ísland
Sími: +45 89875379
PV.ISL@elancoah.com

Italia
Tel: +39 0282944231
PV.ITA@elancoah.com

Κύπρος
Τηλ: +386 82880095
PV.CYP@elancoah.com

Latvija
Tel: +372 8840390
PV.LVA@elancoah.com

Österreich
Tel: +43 720116570
PV.AUT@elancoah.com

Polska
Tel.: +48 221047306
PV.POL@elancoah.com

Portugal
Tel: +351 308801355
PV.PRT@elancoah.com

România
Tel: +40 376300400
PV.ROU@elancoah.com

Slovenija
Tel: +386 82880093
PV.SVN@elancoah.com

Slovenská republika
Tel: +420 228880231
PV.SVK@elancoah.com

Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 753252088
PV.FIN@elancoah.com

Sverige
Tel: +46 108989397
PV.SWE@elancoah.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: +44 3308221732
PV.XXI@elancoah.com

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

17. Ostale informacije

Tulatromicin je polusintetska makrolidna antimikrobna tvar koja je produkt fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino skupina; stoga, je razvrstan u kemijsku podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i koče biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju tako što potiču disocijaciju peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešći uzročnici respiratornih bolesti svinja.

Povišene vrijednosti minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) pronađeni su u pojedinim izolatima *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose ≤ 16 mcg/ml za osjetljive, a ≥ 64 mcg/ml za rezistentne izolate. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljive izolate iznosi ≤ 64 mcg/ml. CLSI je također objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju disk-difuzijske metode (CLSI dokument VET08, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni EUCAST (Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove; engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što u pravilu uzrokuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili efluksom makrolida. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. K tome, plastičnost genoma mikoplazmi pojačana je horizontalnim prijenosom velikih kromosomskih fragmenata.

Osim antimikrobnih svojstava, tulatromicin je u eksperimentalnim istraživanjima iskazao imunomodulacijsko i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i uklanjanje apoptotskih stanica makrofagima. Smanjuje proizvodnju upalnih medijatora leukotriena B₄ i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksin A₄.

Kada je tulatromicin primijenjen svinjama u jednokratnoj intramuskularnoj dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brzim i dobrom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u plazmi bila je približno 0,6 mcg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene ($T_{\max}$). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavno raspodijeljenog lijeka s prividnim vremenom polueliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40 %. Volumen raspodjele u stanju uravnotežene koncentracije (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene svinjama bila je približno 88 %.