

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

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
monotioglicerol	5 mg
propilenglikol	
citronska kislina	
klorovodikova kislina, razredčena (za uravnavanje pH)	
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)	
voda za injekcije	

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči in ovce.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Govedo

Zdravljenje in metafilaksa goveje respiratorne bolezni (BRD), ki jo povzročajo bakterije *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi živali.

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

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa prašičje respiratorne bolezni (SRD), ki jo povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi živali. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2-3 dneh.

Ovce

Zdravljenje zgodnjih faz kužne šepavosti ovac (foot rot), povezane z virulentno bakterijo *Dichelobacter nodosus*, ki zahteva sistemsko zdravljenje.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino, na druge makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov.

3.4 Posebna opozorila

Dokazana je bila navzkrižna odpornost med tulatromicinom in drugimi makrolidi pri ciljnih (ih) patogenih (ih).

Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, kadar testiranje občutljivosti bakterij kaže odpornost proti tulatromicinu, ker je lahko zmanjšana njegova učinkovitost. Ne uporabite hkrati s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

Ovce

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

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

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju ciljnega (ih) patogena (ov). Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetije ali na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Kot zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost takega pristopa.

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

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

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika z očmi, prizadeto oko takoj sperite s čisto vodo. Tulatromicin lahko ob stiku s kožo povzroči senzibilizacijo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, prizadeto kožo takoj 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 (ki se kaže kot npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, zatekanje na obrazu, slabost, bruhanje), je treba začeti z

ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Govedo:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , bolečina na mestu injiciranja ² , reakcija na mestu injiciranja ³ , oteklina na mestu injiciranja ¹
--	---

¹ Lahko vztraja do približno 30 dni po s.c. dajanju.

² Prehodna, po s.c. dajanju.

³ Reverzibilne spremembe v kongestiji.

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , reakcija na mestu injiciranja ^{1,2}
--	---

¹ Lahko vztraja do približno 30 dni po dajanju.

² Reverzibilne spremembe v kongestiji.

Ovce:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Nelagodje ¹
--	------------------------

¹ Prehodno, izgine v nekaj minutah: stresanje z glavo, drgnjenje mesta dajanja, umikanje

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

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

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za večkratno dajanje iz vial se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete prekomernemu prebadanju zamaška. Zamašek se lahko varno prebode do 40-krat.

Govedo

Subkutana uporaba.

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

Pri vseh respiratornih boleznih 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 je treba nadaljevati vse do odprave kliničnih znakov.

Ovce

Intramuskularna uporaba.

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

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Pri govedu so bili po dajanju trikratnega, petkratnega ali desetkratnega priporočenega odmerka opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, vključevali so nemir, stresanje z glavo, udarjanje z nogo ob tla in kratkotrajno zmanjšanje zaužite krme. Pri govedu, ki je dobilo pet- do šestkratni priporočeni odmerek, je bila opažena blaga 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 pretirano oglašanje in nemir. V primeru dajanja v zadnjo nogo je bilo opaženo tudi šepanje.

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

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 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.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QJ01FA94

4.2 Farmakodinamika

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 s kužno 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 $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ za občutljive ter pri $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. 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 pro-vnetnih mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8, ter povzroči nastajanje protivnetnega in netopnega lipida lipoksina A4.

4.3 Farmakokinetika

Pri govedu je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim subkutanim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila okoli 0,5 $\mu\text{g/ml}$, dosežena pa je bila približno 30 minut po vnosu (T_{max}). V homogenizatu pljučnega tkiva je bil zaznan tulatromicin v bistveno višji koncentraciji kot v plazmi, kar očitno kaže na njegovo obilno kopičenje v

nevtrofilcih in alveolarnih makrofagih. Vendar pa *in vivo* koncentracija tulatromicina na mestu infekcije v pljučih ni znana. Koncentracijskemu vrhu je sledilo počasno zmanjševanje sistemske izpostavljenosti z navideznim razpolovnim časom izločanja ($t_{1/2}$) okoli 90 ur v plazmi. Vezava na beljakovine plazme je bila nizka, le okoli 40 %. Volumen distribucije v fazi stabilizacije koncentracije (V_{ss}), določen po intravenskem dajanju, je bil 11 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po subkutanem dajanju 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 intravenskem dajanju, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri prašičih je bila približno 88 %.

Pri ovcah je farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim dajanjem odmerka 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 intravenskem dajanju, je bil 31,7 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri ovcah je bila 100 %.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok uporabnosti

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

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Viala iz stekla tipa I s klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluoropolimerom, in aluminijasto zaporko.

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 20 ml vialo.
Kartonska škatla, ki vsebuje eno 50 ml vialo.
Kartonska škatla, ki vsebuje eno 100 ml vialo.
Kartonska škatla, ki vsebuje eno 250 ml vialo.
Kartonska škatla, ki vsebuje eno 500 ml vialo.

500 ml vial se ne sme uporabljati za prašiče in ovce.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/2/20/258/001-005

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 16/09/2020

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{DD mesec LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

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

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
monotioglicerol	5 mg
propilenglikol	
citronska kislina	
klorovodikova kislina, razredčena (za uravnavanje pH)	
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)	
voda za injekcije	

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Zdravljenje in metafilaksa prašičje respiratorne bolezni (SRD), ki jo povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi živali. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2-3 dneh.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino, na druge makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov.

3.4 Posebna opozorila

Dokazana je bila navzkrižna odpornost med tulatromicinom in drugimi makrolidi pri ciljnim(ih) patogenu(ih).

Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, kadar testiranje občutljivosti bakterij kaže odpornost proti tulatromicinu, ker je lahko zmanjšana njegova učinkovitost. Ne uporabite hkrati s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju ciljnega(ih) patogena(ov). Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetije ali na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Kot zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost takega pristopa.

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

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

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika z očmi, prizadeto oko takoj sperite s čisto vodo. Tulatromicin lahko ob stiku s kožo povzroči senzibilizacijo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, prizadeto kožo takoj 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 (ki se kaže kot npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, zatekanje na obrazu, slabost, bruhanje), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):	Fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , reakcija na mestu injiciranja ^{1,2}
--	---

¹ Lahko vztraja do približno 30 dni po dajanju.

² Reverzibilne spremembe v kongestiji.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

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

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znane.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml zdravila 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 injicirate več kot 4 ml zdravila.

Pri vseh respiratornih boleznih 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 je treba nadaljevati vse do odprave kliničnih znakov.

Da bi zagotovili pravilen odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za večkratno dajanje iz vial se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete prekomernemu prebadanju zamaška. Zamašek se lahko varno prebode do 40-krat.

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

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

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Meso in organi: 13 dni.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QJ01FA94

4.2 Farmakodinamika

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

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

Tulatromicin kaže *in vitro* aktivnost proti bakterijam *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri prašičih. Pri nekaterih

izolatih bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ za občutljive ter pri $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. 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.

4.3 Farmakokinetika

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

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

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

5.2 Rok uporabnosti

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

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Viala iz stekla tipa I s klorobutilnim zamaškom, prevlečenim s fluoropolimerom, in aluminijasto zaporko.

Velikosti pakiranja:

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 50 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 100 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 250 ml vialo.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

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

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/2/20/258/006-008

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 16/09/2020

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

{DD mesec LLLL}

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

PRILOGA II

DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jih ni.

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

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIKOST PAKIRANJA20 ml
50 ml
100 ml
250 ml**4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Govedo, prašiči in ovce

**5. INDIKACIJE****6. POTI UPORABE**

Govedo: subkutana uporaba.

Prašiči in ovce: intramuskularna uporaba.

7. KARENCA

Karenca:

Meso in organi:

Govedo: 22 dni.Prašiči: 13 dni.Ovce: 16 dni.

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

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

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco 

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA 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)

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA (500 ml)****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. VELIKOST PAKIRANJA

500 ml

4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo

**5. INDIKACIJE****6. POTI UPORABE**

Subkutana uporaba.

7. 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.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco 

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/2/20/258/005

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {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

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 25 mg/ml

3. VELIKOST PAKIRANJA50 ml
100 ml
250 ml**4. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE**

Prašiči

**5. INDIKACIJE****6. POTI UPORABE**

Intramuskularna uporaba.

7. KARENCAKarenca:
Meso in organi: 13 dni.**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. BESEDILO “PRED UPORABO PREBERITE NAVODILO ZA UPORABO”

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

11. BESEDILO “SAMO ZA ŽIVALI”

Samo za živali.

12. BESEDILO “ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM”

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

13. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco 

14. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

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

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

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

15. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI**VIALA (100 ml/250 ml)****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo, prašiči in ovce

**4. POTI UPORABE**

Govedo: s.c.

Prašiči in ovce: i.m.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

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.

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

6. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

8. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco 

9. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI**VIALA (500 ml)****1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI**

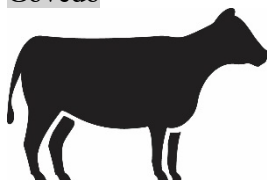
Increxxa 100 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Govedo

**4. POTI UPORABE**

Subkutana uporaba.

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. 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.

6. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**8. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Elanco logo

9. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

PODATKI NA STIČNI OZ. PRIMARNI OVOJNINI

VIALA (100 ml / 250 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Increxxa 25 mg/ml raztopina za injiciranje

2. NAVEDBA UČINKOVIN

tulatromicin 25 mg/ml

3. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči



4. POTI UPORABE

Intramuskularna uporaba.
Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

5. KARENCA

Karenca:
Meso in organi: 13 dni.

6. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}
Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

7. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

8. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Elanco logo

9. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {števila}

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA (20 ml / 50 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Increxxa



2. KOLIČINA UČINKOVIN

tulatromicin 100 mg/ml

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

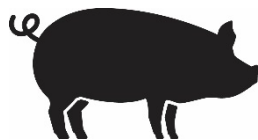
Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

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

VIALA (50 ml)

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Increxxa



2. KOLIČINA UČINKOVIN

tulatromicin 25 mg/ml

3. ŠTEVILKA SERIJE

Lot {številka}

4. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp. {mm/llll}

Načeto zdravilo uporabite v 28 dnevih.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

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

2. Sestava

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tulatromicin 100 mg

Pomožne snovi:

monotioglicerol 5 mg

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. Ciljne živalske vrste

Govedo, prašiči in ovce.



4. Indikacije

Govedo

Zdravljenje in metafilaksa goveje respiratorne bolezni (BRD), ki jo povzročajo bakterije *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* in *Mycoplasma bovis*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi živali.

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

Prašiči

Zdravljenje in metafilaksa prašičje respiratorne bolezni (SRD), ki jo povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi živali. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2-3 dneh.

Ovce

Zdravljenje zgodnjih faz kužne šepavosti ovac (foot rot), povezane z virulentno bakterijo *Dichelobacter nodosus*, ki zahteva sistemsko zdravljenje.

5. Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino, na druge makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov.

6. Posebna opozorila

Posebna opozorila:

Dokazana je bila navzkrižna odpornost med tulatromicinom in drugimi makrolidi pri ciljnem(ih) patogenu(ih). Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, kadar testiranje občutljivosti bakterij kaže odpornost proti tulatromicinu, ker je lahko zmanjšana njegova učinkovitost. Ne uporabite hkrati s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

Ovce:

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

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

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju ciljnega(ih) patogena(ov). Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetije ali na lokalni/regionalni ravni.

Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

Kot zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost takega pristopa.

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

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

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika z očmi, prizadeto oko takoj sperite s čisto vodo.

Tulatromicin lahko ob stiku s kožo povzroči senzibilizacijo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, prizadeto kožo takoj 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 (ki se kaže kot npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, zatekanje na obrazu, slabost, bruhanje), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

Brejest in laktacija:

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena. Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist-tveganje odgovornega veterinarja.

Z laboratorijskimi študijami na podganah in kuncih niso bili dokazani teratogeni, fetotoksični učinki ali toksični učinki na mater.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Niso znane.

Preveliko odmerjanje:

Pri govedu so bili po dajanju trikratnega, petkratnega ali desetkratnega priporočenega odmerka opaženi prehodni znaki, vezani predvsem na moteč občutek na mestu dajanja, vključevali so nemir, stresanje z glavo, udarjanje z nogo ob tla in kratkotrajno zmanjšanje zaužite krme. Pri govedu, ki je dobilo pet- do šestkratni priporočeni odmerek, je bila opažena blaga 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 pretirano oglašanje in nemir. V primeru dajanja v zadnjo nogo je bilo opaženo tudi šepanje.

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

Glavne inkompatibilnosti:

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

7. Neželeni dogodki

Govedo:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
Fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , bolečina na mestu injiciranja ² , reakcija na mestu injiciranja ³ , otekline na mestu injiciranja ¹

¹ Lahko vztraja do približno 30 dni po s.c. dajanju.

² Prehodna, po s.c. dajanju.

³ Reverzibilne spremembe v kongestiji.

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
Fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , reakcija na mestu injiciranja ^{1,2}

¹ Lahko vztraja do približno 30 dni po dajanju.

² Reverzibilne spremembe v kongestiji.

Ovce:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
Nelagodje ¹

¹ Prehodno, izgine v nekaj minutah: stresanje z glavo, drgnjenje mesta dajanja, umikanje

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema}

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

Govedo

Subkutana uporaba.

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

Ovce

Intramuskularna uporaba.

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

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

Pri vseh respiratornih boleznih 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 je treba nadaljevati vse do odprave kliničnih znakov.

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za večkratno dajanje iz vial se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete prekomernemu 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 brijih 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, ki je naveden na ovojnini po Exp. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo. Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranj

EU/2/20/258/001-005

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 20 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 50 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 100 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 250 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 500 ml vialo.

500 ml vial se ne sme uporabljati za prašiče in ovce.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Nemčija

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@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

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

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

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

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

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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

17. Druge informacije

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 s kužno 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 mikrogramov/ml za občutljive ter pri ≥ 64 mikrogramov/ml za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri ≤ 64 mikrogramov/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 pro-vnetnih mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8, ter povzroči nastajanje protivnetnega in netopnega lipida lipoksina A4.

Pri govedu je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim subkutanim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, značilna hitra in obsežna absorpcija, ki sta ji sledila hitra razporeditev in počasno izločanje. Najvišja koncentracija v plazmi ($C_{\max}$) 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 intravenskem dajanju, je bil 11 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po subkutnem dajanju 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 intravenskem dajanju, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri prašičih je bila približno 88 %.

Pri ovcah je farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim dajanjem odmerka 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 intravenskem dajanju, je bil 31,7 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri ovcah je bila 100 %.

NAVODILO ZA UPORABO

1. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Increxsa 25 mg/ml raztopina za injiciranje za prašiče

2. Sestava

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tulatromicin 25 mg

Pomožne snovi:

monotioglicerol 5 mg

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

3. Ciljne živalske vrste

Prašiči



4. Indikacije

Zdravljenje in metafilaksa prašičje respiratorne bolezni (SRD), ki jo povzročajo bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi živali. Zdravilo se lahko uporabi le, če se pričakuje razvoj bolezni v 2-3 dneh.

5. Kontraindikacije

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino, na druge makrolidne antibiotike ali na katero koli pomožno snov.

6. Posebna opozorila

Posebna opozorila:

Dokazana je bila navzkrižna odpornost med tulatromicinom in drugimi makrolidi pri ciljnih (ih) patogenih (ih). Uporabo zdravila je treba skrbno pretehtati, kadar testiranje občutljivosti bakterij kaže odpornost proti tulatromicinu, ker je lahko zmanjšana njegova učinkovitost. Ne uporabite hkrati s protimikrobnimi zdravili, ki imajo podoben način delovanja, kot so drugi makrolidi ali linkozamidi.

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju ciljnega (ih) patogena (ov). Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in poznavanju občutljivosti ciljnih

patogenov na ravni kmetije ali na lokalni/regionalni ravni. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja. Kot zdravljenje prve izbire je treba uporabiti antibiotik, pri katerem obstaja manjše tveganje za razvoj protimikrobne odpornosti (nižja kategorija AMEG), če testiranje občutljivosti kaže na verjetno učinkovitost takega pristopa.

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

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

Tulatromicin draži oči. V primeru nenamernega stika z očmi, prizadeto oko takoj sperite s čisto vodo. Tulatromicin lahko ob stiku s kožo povzroči senzibilizacijo, kar lahko povzroči npr. pordelost kože (eritem) in/ali dermatitis. V primeru nenamernega razlitja po koži, prizadeto kožo takoj 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 (ki se kaže kot npr. srbenje, težave z dihanjem, izpuščaji, zatekanje na obrazu, slabost, bruhanje), je treba začeti z ustreznim zdravljenjem. Takoj se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino.

Brejost in laktacija:

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

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Niso znane.

Preveliko odmerjanje:

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

Glavne inkompatibilnosti:

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

7. Neželeni dogodki

Prašiči:

Zelo pogosti (> 1 žival / 10 zdravljenih živali):
Fibroza na mestu injiciranja ¹ , krvavitev na mestu injiciranja ¹ , edem na mestu injiciranja ¹ , reakcija na mestu injiciranja ^{1,2}

¹ Lahko vztraja do približno 30 dni po dajanju.

² Reverzibilne spremembe v kongestiji.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Če opazite kakršne koli neželene učinke, tudi tiste, ki niso navedeni v tem navodilu za uporabo, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, se najprej obrnite na svojega veterinarja. O vseh neželenih dogodkih

lahko poročate tudi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom, pri čemer uporabite kontaktne podatke na koncu tega navodila za uporabo, ali preko nacionalnega sistema za poročanje: {podatki nacionalnega sistema}

8. Odmerki za posamezno živalsko vrsto, poti in način uporabe zdravila

Intramuskularna uporaba.

Enkratno intramuskularno dajanje tulatromicina v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase (kar ustreza 1 ml zdravila 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 injicirate več kot 4 ml zdravila.

9. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

Pri vseh respiratornih boleznih 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 je treba nadaljevati vse do odprave kliničnih znakov.

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali. Za večkratno dajanje iz vial se priporoča uporaba aspiracijske igle ali pa brizge za večkratno odmerjanje, da se izognete prekomernemu 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, ki je naveden na ovojnini po Exp. Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 28 dni.

12. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

Ti ukrepi pomagajo varovati okolje.

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem ali farmacevtom.

13. Razvrstitev zdravil za uporabo v veterinarski medicini

Na veterinarski recept.

14. Številka dovoljenja za promet in velikosti pakiranj

EU/2/20/258/006-008

Velikosti pakiranj:

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 50 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 100 ml vialo.

Kartonska škatla, ki vsebuje eno 250 ml vialo.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

15. Datum zadnje revizije besedila navodila za uporabo

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktni podatki

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ter kontaktni podatki za sporočanje domnevnih neželenih učinkov:

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

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

Tηλ: +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

Tηλ: +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

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

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

17. Druge informacije

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

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

Tulatromicin kaže *in vitro* aktivnost proti bakterijam *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* in *Bordetella bronchiseptica*, to je proti patogenim bakterijam, ki so najpogostejši povzročitelji obolenj dihal pri prašičih. Pri nekaterih

izolatih bakterije *Actinobacillus pleuropneumoniae* so bile ugotovljene povišane vrednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIC).

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) je postavil klinične mejne vrednosti za tulatromicin proti *P. multocida* in *B. bronchiseptica* prašičjega respiratornega izvora pri ≤ 16 mikrogramov/ml za občutljive ter pri ≥ 64 mikrogramov/ml za odporne. Za *A. pleuropneumoniae* prašičjega respiratornega izvora je mejna vrednost postavljena pri ≤ 64 mikrogramov/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 provnetnih mediatorjev, levkotriena B4 in CXCL-8, ter povzroči nastajanje protivnetnega in netopnega lipida lipoksina A4.

Pri prašičih je bila za farmakokinetični profil tulatromicina, vnešenega z enkratnim intramuskularnim dajanjem v odmerku 2,5 mg/kg telesne mase, 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 intravenskem dajanju, je bil 13,2 l/kg. Biorazpoložljivost tulatromicina po intramuskularnem dajanju pri prašičih je bila približno 88 %.