

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń i owiec

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Monotioglicerol	5 mg
Glikol propylenowy	
Kwas cytrynowy	
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)	
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Bydło

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego bydła (BRD) wywołanych przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*. Przed zastosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy potwierdzić obecność choroby w grupie zwierząt.

Leczenie zakaźnego zapalenia rogówki i spojówek (IBK) bydła wywołanego przez *Moraxella bovis*.

Świnie

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego (SRD) wywołanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Przed zastosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy potwierdzić obecność choroby w grupie zwierząt. Weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany jedynie u świń, u których spodziewa się rozwoju choroby w ciągu 2–3 dni.

Owce

Leczenie wczesnego stadium zakaźnego pododermatitis (zanokcicy) wywołanej przez zakaźne *Dichelobacter nodosus*, wymagające leczenia ogólnoustrojowego.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną, inne antybiotyki makrolidowe lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Wykazano oporność krzyżową u docelowych patogenów pomiędzy tulatromycyną a i innymi makrolidami.

Należy dokładnie rozważyć zastosowanie tego weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli badania wrażliwości wykazują oporność na tulatromycynę, ponieważ jego skuteczność może być obniżona. Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Owce

Skuteczność leczenia antybiotykowego zanokcicy może być ograniczona przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko oraz niewłaściwe zarządzania fermą. Dlatego leczenie zanokcicy powinno być podejmowane razem z wdrożeniem innych narzędzi zarządzania fermą, np. osuszanie podłoża.

Leczenie antybiotykowe łagodnej postaci zanokcicy nie jest uznawane za odpowiednie. Wykazano ograniczoną skuteczność tulatromycyny u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi oraz chroniczną zanokcicą, dlatego też powinna być podawana tylko na początkowym etapie choroby.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno być oparte na identyfikacji i badaniach wrażliwości patogenów docelowych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na informacjach epidemiologicznych na temat wrażliwości patogenów docelowych na poziomie farmy lub poziomie lokalnym/regionu.

W leczeniu pierwszego rzutu należy stosować antybiotyk o niższym ryzyku wytworzenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (niższa kategoria AMEG), jeśli badanie wrażliwości sugeruje prawdopodobną skuteczność takiego podejścia.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna powoduje podrażnienie oczu. Po przypadkowej ekspozycji oczu, przemyć je natychmiast czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową przy kontakcie ze skórą, wywołując np. zaczerwienienie skóry (rumień) lub zapalenie skóry. Po przypadkowym rozlaniu na skórę, natychmiast przemyć to miejsce wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (rozpoznanej na podstawie np. swędzenia, trudności z oddychaniem, pokrzywki, obrzęku twarzy,

nudności, wymiotów) należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , krwotok w miejscu iniekcji ¹ , obrzęk w miejscu iniekcji ¹ , ból w miejscu iniekcji ² , reakcja w miejscu iniekcji ³ , opuchlizna w miejscu iniekcji ¹
---	---

¹ Może się utrzymywać do 30 dni po podaniu podskórnym.

² Przejściowy po podaniu podskórnym.

³ Odwracalne zamiany zatorowe.

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , krwotok w miejscu iniekcji ¹ , obrzęk w miejscu iniekcji ¹ , reakcja w miejscu iniekcji ^{1,2}
---	--

¹ Może się utrzymywać do 30 dni po podaniu podskórnym.

² Odwracalne zamiany zatorowe.

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Dyskomfort ¹
---	-------------------------

¹ Przejściowe, ustępują w ciągu kilku minut potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu. Badania laboratoryjne u szczurów i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

3.9 Droga podania i dawkowanie

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy tak dokładnie jak to możliwe określić masę ciała. W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, zaleca się stosowania igieł do aspiracji lub

strzykawek wielodawkowych, w celu uniknięcia nadmiernego nakłuwania korka. Korek fiolki może być bezpiecznie nakłuty do 40 razy.

Bydło

Podanie podskórne.

Pojedyncza, podskórna iniekcja 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/40 kg masy ciała). W leczeniu bydła o masie ciała powyżej 300 kg, dawkę należy podzielić tak, by nie podawać w jedno miejsce więcej niż 7,5 ml produktu.

Świnie

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja w mięśnie szyi 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/40 kg masy ciała). W leczeniu świń o masie ciała powyżej 80 kg, dawkę należy podzielić tak, by nie podawać w jedno miejsce więcej niż 2 ml produktu.

Podczas leczenia chorób układu oddechowego, zaleca się leczenie zwierząt we wczesnym stadium rozwoju choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się lub nasilają, albo doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie, stosując inny antybiotyk, który powinien być stosowany do ustąpienia objawów.

Owce

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja w mięśnie szyi 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/40 kg masy ciała).

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

U bydła, przy podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie lub dziesięciokrotnie przekraczającej dawkę zalecaną obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji oraz niepokój, potrząsanie głową, uderzanie kopytami o ziemię oraz krótkotrwale zmniejszenie pobierania pokarmu. Łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego było obserwowane u bydła otrzymującego pięć- do sześciokrotnie większą niż zalecana dawkę.

U młodych świń, o masie ciała około 10 kg, którym podano trzykrotnie lub pięciokrotnie większą niż terapeutyczną dawkę obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając nadmierną wokalizację i niepokój. Kulawizna była także obserwowana, gdy produkt podawano w kończynę miedniczną.

U jagniąt (w wieku około 6 tygodni), otrzymującym trzykrotnie lub pięciokrotnie większą niż zalecaną dawkę, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca podania, kładzenie się i wstawanie, beczenie.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciwpasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Bydło (tkanki jadalne): 22 dni.

Świnie (tkanki jadalne): 13 dni.

Owce (tkanki jadalne): 16 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE IMMUNOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QJ01FA94

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów (ang. triamilide).

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie i hamują biosyntezę istotnych białek komórki poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Ich działanie polega na stymulacji odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translokacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywność przeciw *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* oraz *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* czyli patogenom bakteryjnym będącym najczęstszą przyczyną schorzeń układu oddechowego u bydła oraz świń. W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono zwiększone wartości MIC (minimalne stężenie hamujące). *In vitro* wykazano aktywność przeciw *Dichelobacter nodosus* (wir.), bakteryjny patogen najczęściej wywołujący zakaźne pododermatitis u owiec.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje także skuteczność przeciw *Moraxella bovis*, patogenowi bakteryjnemu będącemu najczęstszą przyczyną zakaźnego zapalenia rogówki i spojówki bydła (IBK).

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* pochodzącym z układu oddechowego bydła oraz *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z układu oddechowego świń jako $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ wrażliwe i $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ odporne. Dla *A. pleuropneumoniae* pochodzących z układu oddechowego świń wartość graniczna wrażliwości jest ustalona jako $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI opublikował również wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody dyfuzyjno-krażkowej (dokument CLSI VET08, edycja IV, 2018). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *H. parasuis*. Ani EUCAST ani CLSI nie opracowało standardowych metod badania środków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego kryteria interpretacyjne nie zostały określone.

Oporność na makrolidy może rozwijać się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca

docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLS_B); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLS_B może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonami, plazmidami, elementami skalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami antymikrobiologicznymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Zarówno w bydłych, jak i świńskich komórkach polimorfojądrowych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowana śmierć komórki) i uprzątnięcia martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B₄ i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A₄.

4.3 Dane farmakokinetyczne

U bydła, profil farmakokinetyczny tulatromycyny, po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 mikrograma/ml i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu, co wyraźnie potwierdza odkładanie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 11 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym wynosiła około 90%.

U świń, profil farmakokinetyczny tulatromycyny, po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. również charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 mikrograma/ml i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż stężenia osiągnięte w osoczu, co wyraźnie potwierdza gromadzenie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu wynosił 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym wynosiła około 88%.

U owiec, tulatromycyna po podaniu pojedynczej, domięśniowej dawki 2,5 mg/kg m.c. osiąga najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie 1,19 µg/ml po około 15 minutach (T_{max}), a półokres eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 69,7 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 60-75%. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucyjna w fazie równowagi (V_{ss}) wynosi 31,7 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowej u owiec wynosi 100%.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki ze szkła typu I, z chlorobutylowym korkiem pokrytym fluoropolimerem i zabezpieczone aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 20 ml produktu.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 50 ml produktu.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 100 ml produktu.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 250 ml produktu.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 500 ml produktu.

500 ml fiolki nie mogą być stosowane u świń i owiec.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/20/258/001-005

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/09/2020 r.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

{MM/RRRR}

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań świń

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 25 mg

Substancje pomocnicze:

Skład jakościowy substancji pomocniczych i pozostałych składników	Skład ilościowy, jeśli ta informacja jest niezbędna do prawidłowego podania weterynaryjnego produktu leczniczego.
Monotioglicerol	5 mg
Glikol propylenowy	
Kwas cytrynowy	
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)	
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)	
Woda do wstrzykiwań	

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór

3. DANE KLINICZNE

3.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie.

3.2 Wskazania lecznicze dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego (SRD) wywołanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w grupie zwierząt. Produkt leczniczy weterynaryjny powinien być stosowany jedynie u świń, u których spodziewa się rozwoju choroby w ciągu 2-3 dni.

3.3 Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną i inne antybiotyki makrolidowe lub na dowolną substancję pomocniczą.

3.4 Specjalne ostrzeżenia

Wykazano u patogenów docelowych oporność krzyżową pomiędzy tulatromycyną a innymi makrolidami. Należy dokładnie rozważyć zastosowanie tego weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli badania wrażliwości wykazują oporność na tulatromycynę, ponieważ jego skuteczność może być obniżona.

Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

3.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno być oparte na identyfikacji i badaniach wrażliwości patogenów docelowych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na informacjach epidemiologicznych i wiedzy na temat wrażliwości patogenów docelowych na poziomie fermy lub na poziomie lokalnym/regionalnym. Podczas stosowania produktu należy wziąć pod uwagę oficjalne narodowe i regionalne wytyczne dotyczące prowadzenia terapii antybiotykowej.

W leczeniu pierwszego rzutu należy stosować antybiotyk o niższym ryzyku wytworzenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (niższa kategoria AMEG), jeśli badanie wrażliwości sugeruje prawdopodobną skuteczność takiego podejścia.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna powoduje podrażnienie oczu. Po przypadkowej ekspozycji oczu, przemyć je natychmiast czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową przy kontakcie ze skórą, wywołując np. zaczerwienienie skóry (rumień) lub zapalenie skóry. Po przypadkowym rozlaniu na skórę, natychmiast przemyć to miejsce wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (rozpoznanej na podstawie np. swędzenia, trudności z oddychaniem, pokrzywki, obrzęku twarzy, nudności, wymiotów) należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Specjalne środki ostrożności dotyczące ochrony środowiska:

Nie dotyczy.

3.6 Zdarzenia niepożądane

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):	Zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , krwotok w miejscu iniekcji ¹ , obrzęk w miejscu iniekcji ¹ , reakcja w miejscu iniekcji ^{1,2}
---	--

¹ Może się utrzymywać do 30 dni po podaniu podskórnym.

² Odwracalne zamiany zatorowe.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągle monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. Zgłoszenia najlepiej przesłać za pośrednictwem lekarza weterynarii do właściwych organów krajowych lub do podmiotu odpowiedzialnego za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania. Właściwe dane kontaktowe znajdują się ulotce informacyjnej.

3.7 Stosowanie w ciąży, podczas laktacji lub w okresie nieśności

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu. Badania laboratoryjne u szczurów i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy.

3.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

3.9 Droga podania i dawkowanie

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja w mięśnie szyi 2,5 ml tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/10 kg masy ciała). W leczeniu świń o masie ciała powyżej 40 kg, dawkę należy podzielić tak, by nie podawać w jedno miejsce więcej niż 4 ml produktu.

Podczas leczenia chorób układu oddechowego, zaleca się leczenie zwierząt we wczesnym stadium rozwoju choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się lub nasilają, albo doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie, stosując inny antybiotyk, który powinien być stosowany do ustąpienia objawów.

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy tak dokładnie jak to możliwe określić masę ciała. W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, zaleca się stosowania igieł do aspiracji lub strzykawek wielodawkowych, w celu uniknięcia nadmiernego nakłuwania korka. Korek fiolki może być bezpiecznie nakłuty do 40 razy.

3.10 Objawy przedawkowania (oraz sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy i odtrutki, w stosownych przypadkach)

U młodych świń, o masie ciała około 10 kg, którym podano trzykrotnie lub pięciokrotnie większą niż terapeutyczna dawkę obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając nadmierną wokalizację i niepokój. Kulawizna była także obserwowana, gdy produkt podawano w kończynę miedniczną.

3.11 Szczególne ograniczenia dotyczące stosowania i specjalne warunki stosowania, w tym ograniczenia dotyczące stosowania przeciwdrobnoustrojowych i przeciw pasożytniczych weterynaryjnych produktów leczniczych w celu ograniczenia ryzyka rozwoju oporności

Nie dotyczy.

3.12 Okresy karencji

Tkanki jadalne: 13 dni.

4. DANE FARMAKOLOGICZNE IMMUNOLOGICZNE

4.1 Kod ATCvet:

QJ01FA94

4.2 Dane farmakodynamiczne

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów (ang. triamilide).

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie i hamują biosyntezę istotnych białek komórki poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Ich działanie polega na stymulacji odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywność przeciw *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* czyli patogenom bakteryjnym będącym najczęstszą przyczyną schorzeń układu oddechowego u bydła oraz świń. W przypadku niektórych izolatów *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono zwiększone wartości MIC (minimalne stężenie hamujące).

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny przeciw *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z układu oddechowego świń jako ≤ 16 µg/ml wrażliwe i ≥ 64 µg/ml odporne. Dla *A. pleuropneumoniae* pochodzących z układu oddechowego świń wartość graniczna wrażliwości jest ustalona jako ≤ 64 µg/ml. CLSI opublikował również wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody dyfuzyjno-krażkowej (dokument CLSI VET08, edycja IV, 2018). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *H. parasuis*. Ani EUCAST ani CLSI nie opracowało standardowych metod badania środków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnymi gatunkom *Mycoplasma* i dlatego kryteria interpretacji nie zostały określone.

Oporność na makrolidy może rozwijać się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLSB); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLSB może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonami, plazmidami elementami scalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami antymikrobiologicznymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. W świńskich komórkach polimorfojądrzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowana śmierć komórki) i uprzątania martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

4.3 Dane farmakokinetyczne

U świń, profil farmakokinetyczny tulatromycyny, po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c również charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 mikrogramag/ml i osiągane było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc było znacznie wyższe niż stężenia osiągane w osoczu, co wyraźnie potwierdza gromadzenie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu wynosił 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym wynosiła około 88%.

5. DANE FARMACEUTYCZNE

5.1 Główne niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego weterynaryjnego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi weterynaryjnymi produktami leczniczymi.

5.2 Okres ważności

Okres ważności weterynaryjnego produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży: 2 lata.
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.

5.3 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

5.4 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Fiolki ze szkła typu I, z chlorobutylowym korkiem pokrytym fluoropolimerem i zabezpieczone aluminiowym kapslem.

Wielkość opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 50 ml produktu.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 100 ml produktu.
Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 250 ml produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

5.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytych weterynaryjnych produktów leczniczych lub pochodzących z nich odpadów

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz krajowymi systemami odbioru odpadów dotyczącymi danego weterynaryjnego produktu leczniczego

6. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco

7. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/20/258/006-008

8. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16/09/2020.

9. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

{MM/RRRR}

10. KLASYFIKACJA WETERYNARYJNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH

Wydawany na receptę weterynaryjną.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEKS II

INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Brak

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**PUDEŁKO TEKTUROWE (20 ml/50 ml/100 ml/250 ml)****1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

20 ml

50 ml

100 ml

250 ml

4. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło, świnie i owce

**5. WSKAZANIA LECZNICZE****6. DROGI PODANIA**

Bydło: podanie podskórne.

Świnie i owce: podanie domięśniowe.

7. OKRESY KARENCJI

Okresy karencji:

Tkanki jadalne:

Bydło: 22 dniŚwinie: 13 dniOwce: 16 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA**10. NAPIS „PRZED UŻYCIEM NALEŻY PRZECZYTAĆ ULOTKĘ.”**

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

11. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

12. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

13. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco 

14. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. NUMER SERII

Lot {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**PUDEŁKO TEKTUROWE (500 ml)****1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

500 ml

4. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło

**5. WSKAZANIA LECZNICZE****6. DROGI PODANIA**

Podanie podskórne

7. OKRESY KARENCJI

Okresy karencji:

Tkanki jadalne: 22 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

10. NAPIS „PRZED UŻYCIEM NALEŻY PRZECZYTAĆ ULOTKĘ.”

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

11. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

12. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

13. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco 

14. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/2/20/258/005

15. NUMER SERII

Lot {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**PUDEŁKO TEKTUROWE (50 ml/100 ml/250 ml)****1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO**

Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 25 mg/ml

3. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA50 ml
100 ml
250 ml**4. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT**

Świnie

**5. WSKAZANIA LECZNICZE****6. DROGI PODANIA**

Podanie domięśniowe

7. OKRESY KARENCJIOkresy karencji:
Tkanki jadalne: 13 dni**8. TERMIN WAŻNOŚCI SERII**

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

9. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

10. NAPIS „PRZED UŻYCIEM NALEŻY PRZECZYTAĆ ULOTKĘ.”

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

11. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT”

Wyłącznie dla zwierząt.

12. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

13. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco 

14. NUMERY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

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

15. NUMER SERII

Lot {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

FIOLKA (100 ml/250 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

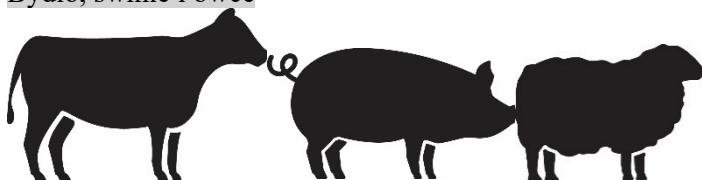
Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło, świnie i owce



4. DROGI PODANIA

Bydło: s.c

Świnie i owce: i.m.

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

5. OKRESY KARENCJI

Okresy karencji:

Tkanki jadalne:

Bydło: 22 dni

Świnie: 13 dni

Owce: 16 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

6. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

7. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

8. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco 

9. NUMER SERII

Lot {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM**FIOLKA (500 ml)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło

**4. DROGI PODANIA**

Podanie podskórne.

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

5. OKRESY KARENCJI

Okresy karencji:

Tkanki jadalne: 22 dni

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

6. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

7. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA**8. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Elanco 

9. NUMER SERII

Lot {numer}

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

FIOLKA (100 ml/250 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 25 mg/ml

3. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie



4. DROGI PODANIA

Podanie domięśniowe.

5. OKRESY KARENCJI

Okresy karencji:

Tkanki jadalne: 13 dni

6. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

7. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

8. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco logo

9. NUMER SERII

Lot {numer}

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (20 ml/50 ml)

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Increxx



2. SKŁAD ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. NUMER SERII

Lot {numer}

4. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA (50 ml)

1. NAZWA WETERYNARYJNEGO PRODUKTU LECZNICZEGO

Increxx



2. SKŁAD ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 25 mg/ml

3. NUMER SERII

Lot {numer}

4. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Exp. {mm/rrrr}

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

B. ULOTKA INFORMACYJNA

ULOTKA INFORMACYJNA

1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła, świń i owiec

2. Skład

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

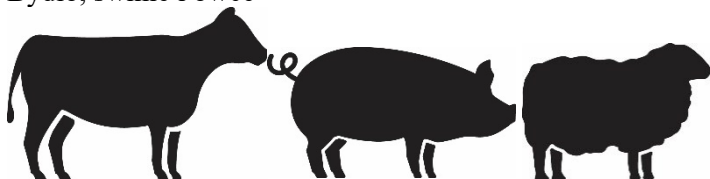
Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

3. Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce



4. Wskazania lecznicze

Bydło

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego bydła (BRD) wywołanych przez *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w grupie zwierząt.

Leczenie zakaźnego zapalenia rogówki i spojówek (IBK) bydła wywołanego przez *Moraxella bovis*.

Świnie

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego (SRD) wywołanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Przed zastosowaniem weterynaryjnego produktu leczniczego należy potwierdzić obecność choroby w grupie zwierząt. Produkt powinien być stosowany jedynie u świń, u których spodziewa się rozwoju choroby w ciągu 2–3 dni.

Owce

Leczenie wczesnego stadium zakaźnego pododermatitis (zanokcicy) wywołanej przez zakaźne *Dichelobacter nodosus*, wymagające leczenia ogólnoustrojowego.

5. Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną i inne antybiotyki makrolidowe lub na dowolną substancję pomocniczą.

6. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia:

Wykazano u patogenów docelowych oporność krzyżową pomiędzy tulatromycyną a innymi makrolidami. Należy dokładnie rozważyć zastosowanie tego weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli badania wrażliwości wykazują oporność na tulatromycynę, ponieważ jego skuteczność może być obniżona.

Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Owce:

Skuteczność leczenia antybiotykowego zanokcicy może być ograniczona przez inne czynniki, takie jak wilgotne środowisko oraz niewłaściwe zarządzania fermą. Dlatego leczenie zanokcicy powinno być podejmowane razem z wdrożeniem innych narzędzi zarządzania fermą, np. osuszanie podłoża.

Leczenie antybiotykowe łagodnej postaci zanokcicy nie jest uznawane za odpowiednie.

Wykazano ograniczoną skuteczność tulatromycyny u owiec z ciężkimi objawami klinicznymi oraz chroniczną zanokcicą, dlatego też powinna być podawana tylko na początkowym etapie choroby

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na identyfikacji i badaniach wrażliwości patogenów docelowych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na informacjach epidemiologicznych i wiedzy na temat wrażliwości patogenów docelowych na poziomie farmy lub na poziomie lokalnym/regionalnym.

W leczeniu pierwszego rzutu należy stosować antybiotyk o niższym ryzyku wytworzenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (niższa kategoria AMEG), jeśli badanie wrażliwości sugeruje prawdopodobną skuteczność takiego podejścia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna powoduje podrażnienie oczu. Po przypadkowej ekspozycji oczu, przemyć je natychmiast czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową przy kontakcie ze skórą, wywołując np. zaczerwienienie skóry (rumień) lub zapalenie skóry. Po przypadkowym rozlaniu na skórę, natychmiast przemyć to miejsce wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (rozpoznaney na podstawie np. swędzenia, trudności z oddychaniem, pokrzywki, obrzęku twarzy, nudności, wymiotów) należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Ciąża i laktacja:

Bezpieczeństwo weterynaryjnego produktu leczniczego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu. Badania laboratoryjne u szczurów

-i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nieznane.

Przedawkowanie:

U bydła, przy podaniu dawki trzykrotnie, pięciokrotnie lub dziesięciokrotnie przekraczającej dawkę rekomendowaną obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji oraz niepokój, potrząsanie głową, uderzanie kopytami o ziemię oraz krótkotrwale zmniejszenie pobierania pokarmu. Łagodne zwyrodnienie mięśnia sercowego było obserwowane u bydła otrzymującego pięcio- do sześciokrotnie większą niż zalecana dawkę.

U młodych świń, o masie ciała około 10 kg, którym podano trzykrotnie lub pięciokrotnie większą niż terapeutyczna dawkę obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając nadmierną wokalizację i niepokój. Kulawizna była także obserwowana, gdy produkt podawano w kończynę miedniczną.

U jagniąt (w wieku około 6 tygodni), otrzymującym trzykrotnie lub pięciokrotnie większą niż rekomendowana dawkę, obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając chodzenie do tyłu, potrząsanie głową, pocieranie miejsca podania, kładzenie się i wstawanie, beczenie.

Główne niezgodności farmaceutyczne:

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

7. Zdarzenia niepożądane

Bydło:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):
Zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , krwotok w miejscu iniekcji ¹ , obrzęk w miejscu iniekcji ¹ , ból w miejscu iniekcji ² , reakcja w miejscu iniekcji ³ , opuchlizna w miejscu iniekcji ¹

¹ Może się utrzymywać do 30 dni po podaniu podskórnym.

² Przejściowy po podaniu podskórnym.

³ Odwracalne zamiany zatorowe.

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):
Zwłóknienie w miejscu iniekcji ¹ , krwotok w miejscu iniekcji ¹ , obrzęk w miejscu iniekcji ¹ , reakcja w miejscu iniekcji ^{1,2}

¹ Może się utrzymywać do 30 dni po podaniu podskórnym.

² Odwracalne zamiany zatorowe.

Owce:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):
Dyskomfort ¹

¹ Przejściowe, ustępują w ciągu kilku minut potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu.

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. W razie zaobserwowania zdarzeń niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, w pierwszej kolejności poinformuj o tym lekarza weterynarii. Można również zgłosić zdarzenie niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego przy użyciu danych kontaktowych zamieszczonych w końcowej części tej ulotki lub poprzez krajowy system zgłaszania:

{dane systemu krajowego}

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Bydło

Podanie podskórne.

Pojedyncza iniekcja podskórna 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/40 kg masy ciała).

W leczeniu bydła o masie ciała powyżej 300 kg, dawkę należy podzielić tak, by nie podawać w jedno miejsce więcej niż 7,5 ml produktu.

Świnie

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja w mięśnie szyi 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego /40 kg masy ciała)

W leczeniu świń o masie ciała powyżej 80 kg, dawkę należy podzielić tak, by nie podawać w jedno miejsce więcej niż 2ml produktu.

Owce

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja w mięśnie szyi 2,5 mg tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego /40 kg masy ciała).

9. Zalecenia dla prawidłowego podania

Podczas leczenia chorób układu oddechowego, zaleca się leczenie zwierząt we wczesnym stadium rozwoju choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się lub nasilają, albo doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie, stosując inny antybiotyk, który powinien być stosowany do ustąpienia objawów.

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy tak dokładnie jak to możliwe określić masę ciała. W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, zaleca się stosowania igieł do aspiracji lub strzykawek wielodawkowych, w celu uniknięcia nadmiernego nakłuwania korka. Korek fiolki może być bezpiecznie nakłuty do 40 razy.

10. Okresy karencji

Bydło (tkanki jadalne): 22 dni.

Świnie (tkanki jadalne): 13 dni.

Owce (tkanki jadalne): 16 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u zwierząt produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi.

Nie stosować u samic ciężarnych produkujących mleko przeznaczone do spożycia przez ludzi na 2 miesiące przed planowanym porodem.

11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego weterynaryjnego produktu leczniczego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie po oznaczeniu „Exp”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

12. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz właściwymi krajowymi systemami odbioru odpadów. Pomoże to chronić środowisko.

13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Wydawany na receptę weterynaryjną.

14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości opakowań

EU/2/20/258/001-005

Wielkość opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 20 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 50 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 100 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 250 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 500 ml produktu.

500 ml fiolki nie mogą być stosowane u świń i owiec.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Dane kontaktowe

Podmiot odpowiedzialny oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń działań niepożądanych:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

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

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

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

Italia

Tel: +39 0282944231

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

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@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.comManufacturer responsible for batch release:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,

37530 Poc  -sur-Cisse, France

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle,

29 route des Industries

37530 Poc  -sur-Cisse

Francja

17. Inne informacje

Tulatromycyna jest p  lsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. R  dzi się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów (ang. triamilide).

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie i hamują biosyntez   istotnych białek komórki poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Ich działanie polega na stymulacji od  czania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translokacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywno   przeciw *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis* oraz *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* czyli patogenom bakteryjnym będącym najcz  sts   przyczyną schorzeń u  kladu oddechowego u   bydła oraz   wni  . W przypadku niektórych izolatów *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono zwiększone wartości MIC (minimalne stężenie hamujące). *In vitro* wykazano aktywno   przeciw *Dichelobacter nodosus* (wir.), bakteryjny patogen najczęściej wywo  luj  cy zaka  zne pododermatitis u   owiec.

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustali   kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny przeciw *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* pochodzącym z u  kladu oddechowego bydła oraz *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z u  kladu oddechowego   wni   jako ≤ 16 mikrograma/ml wrażliwe i ≥ 64 mikrograma/ml odporne. Dla *A. pleuropneumoniae* pochodzących z u  kladu oddechowego   wni   wartości graniczna wrażliwości jest ustalona jako ≤ 64 mikrograma/ml. CLSI opublikowa   również wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody dyfuzyjno-kra  zkowej (dokument CLSI VET08, edycja IV, 2018). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *H. parasuis*. Ani EUCAST ani CLSI nie opracowa   standardowych metod badania środków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego kryteria interpretacyjne nie zostały określone.

Tulatromycyna *in vitro* wykazuje także skuteczność przeciw *Moraxella bovis*, patogenowi bakteryjnemu będącemu najczęstszą przyczyną zakaźnego zapalenia rogówki i spojówki bydła (IBK).

Oporność na makrolidy może rozwinąć się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLS_B); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLS_B może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonomi, plazmidami, elementami skalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami antymikrobiologicznymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. Zarówno w bydłach, jak i świńskich komórkach polimorfojądrowych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowana śmierć komórki) i uprzątnięcia martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

U bydła, profil farmakokinetyczny tulatromycyny, po podaniu podskórnym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,5 mikrograma/ml i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż w osoczu, co wyraźnie potwierdza odkładanie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) wynosił 90 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 11 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u bydła po podaniu podskórnym wynosiła około 90%.

U świń, profil farmakokinetyczny tulatromycyny, po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c. również charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 mikrograma/ml i osiągnięte było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc były znacznie wyższe niż stężenia osiągnięte w osoczu, co wyraźnie potwierdza gromadzenie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu wynosił 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym wynosiła około 88%.

U owiec, tulatromycyna po podaniu pojedynczej, domięśniowej dawki 2,5 mg/kg m.c. osiąga najwyższe stężenie w osoczu (C_{max}) na poziomie 1,19 mikrograma/ml po około 15 minutach (T_{max}), a półokres eliminacji ($t_{1/2}$) wynosi 69,7 godzin. Wiązanie z białkami osocza wynosi około 60-75%. Po podaniu dożylnym objętość dystrybucyjna w fazie równowagi (V_{ss}) wynosi 31,7 l/kg. Biodostępność tulatromycyny po podaniu domięśniowej u owiec wynosi 100%.

ULOTKA INFORMACYJNA

1. Nazwa weterynaryjnego produktu leczniczego

Increxsa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń

2. Skład

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 25 mg

Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

3. Docelowe gatunki zwierząt

Świnie



4. Wskazania lecznicze

Leczenie i metafilaktyka chorób układu oddechowego (SRD) wywołanych przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*. Przed zastosowaniem należy potwierdzić obecność choroby w grupie zwierząt. Weterynaryjny produkt leczniczy powinien być stosowany jedynie u świń, u których spodziewa się rozwoju choroby w ciągu 2–3 dni.

5. Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną, antybiotyki makrolidowe lub na dowolną substancję pomocniczą.

6. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia:

Wykazano u patogenów docelowych oporność krzyżową pomiędzy tulatromycyną a innymi makrolidami. Należy dokładnie rozważyć zastosowanie tego weterynaryjnego produktu leczniczego, jeżeli badania wrażliwości wykazują oporność na tulatromycynę, ponieważ jego skuteczność może być obniżona. Nie podawać jednocześnie z innymi antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy lub linkozamidy.

Specjalne środki ostrożności dotyczące bezpiecznego stosowania u docelowych gatunków zwierząt:

Stosowanie weterynaryjnego produktu leczniczego powinno być oparte na identyfikacji i badaniach wrażliwości patogenów docelowych. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na informacjach epidemiologicznych i wiedzy na temat wrażliwości patogenów docelowych na poziomie fermy lub na poziomie lokalnym /regionalnym.

Podczas stosowania produktu należy wziąć pod uwagę oficjalne narodowe i regionalne wytyczne dotyczące prowadzenia terapii antybiotykowej.

W leczeniu pierwszego rzutu należy stosować antybiotyki o niższym ryzyku wytworzenia oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (niższa kategoria AMEG), jeśli badanie wrażliwości sugeruje prawdopodobną skuteczność takiego podejścia. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających weterynaryjny produkt leczniczy zwierzętom:

Tulatromycyna powoduje podrażnienie oczu. Po przypadkowej ekspozycji oczu, przemyć je natychmiast czystą wodą.

Tulatromycyna może powodować reakcję uczuleniową przy kontakcie ze skórą, wywołując np. zaczerwienienie skóry (rumień) lub zapalenie skóry. Po przypadkowym rozlaniu na skórę, natychmiast przemyć to miejsce wodą z mydłem.

Po zastosowaniu umyć ręce.

Po przypadkowej samoiniekcji, należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia reakcji nadwrażliwości po przypadkowym narażeniu (rozpoznanej na podstawie np. swędzenia, trudności z oddychaniem, pokrzywki, obrzęku twarzy, nudności, wymiotów) należy zastosować odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Ciąża i laktacja:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone. Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści do ryzyka wynikającego ze stosowania produktu. Badania laboratoryjne u szczurów i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nieznane.

Przedawkowanie:

U młodych świń, o masie ciała około 10 kg, którym podano trzykrotnie lub pięciokrotnie większą niż terapeutyczna dawkę obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji, włączając nadmierną wokalizację i niepokój. Kulawizna była także obserwowana, gdy produkt podawano w kończynę miedniczną.

Główne niezgodności farmaceutyczne:

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

7. Zdarzenia niepożądane

Świnie:

Bardzo często (> 1 zwierzę/10 leczonych zwierząt):

Zwłóknienie w miejscu iniekcji¹, krwotok w miejscu iniekcji¹, obrzęk w miejscu iniekcji¹, reakcja w miejscu iniekcji^{1,2}

¹ Może się utrzymywać do 30 dni po podaniu podskórnym.

² Odwracalne zamiany zatorowe

Zgłaszanie zdarzeń niepożądanych jest istotne, ponieważ umożliwia ciągłe monitorowanie bezpieczeństwa stosowania weterynaryjnego produktu leczniczego. W razie zaobserwowania zdarzeń niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, w pierwszej kolejności poinformuj o tym lekarza weterynarii. Można również zgłosić zdarzenie niepożądane do podmiotu odpowiedzialnego przy użyciu danych kontaktowych zamieszczonych w końcowej części tej ulotki lub poprzez krajowy system zgłaszania: {dane systemu krajowego}

8. Dawkowanie dla każdego gatunku, drogi i sposób podania

Podanie domięśniowe.

Pojedyncza iniekcja w mięśnie szyi 2,5 ml tulatromycyny/kg masy ciała (co odpowiada podaniu 1 ml weterynaryjnego produktu leczniczego/10 kg masy ciała).

W leczeniu świń o masie ciała powyżej 40 kg, dawkę należy podzielić tak, by nie podawać w jedno miejsce więcej niż 4 ml produktu.

9. Zalecenia dla prawidłowego podania

Podczas leczenia chorób układu oddechowego, zaleca się leczenie zwierząt we wczesnym stadium rozwoju choroby i ocenę odpowiedzi na leczenie w ciągu 48 godzin po podaniu produktu. Jeżeli objawy kliniczne choroby układu oddechowego utrzymują się lub nasilają, albo doszło do nawrotu choroby, należy zmienić leczenie, stosując inny antybiotyk, który powinien być stosowany do ustąpienia objawów

W celu zapewnienia prawidłowego dawkowania należy tak dokładnie jak to możliwe określić masę ciała. W przypadku stosowania fiolek wielodawkowych, zaleca się stosowanie igieł do aspiracji lub strzykawek wielodawkowych, w celu uniknięcia nadmiernego nakłuwania korka. Korek fiolki może być bezpiecznie nakłuty do 40 razy

10. Okresy karencji

Tkanki jadalne: 13 dni.

11. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego weterynaryjnego produktu leczniczego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie po oznaczeniu „Exp”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

12. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

Należy skorzystać z krajowego systemu odbioru odpadów w celu usunięcia niewykorzystanego weterynaryjnego produktu leczniczego lub materiałów odpadowych pochodzących z jego zastosowania w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami oraz właściwymi krajowymi systemami odbioru odpadów. Pomoże to chronić środowisko

13. Klasyfikacja weterynaryjnych produktów leczniczych

Wydawany na receptę weterynaryjną.

14. Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wielkości opakowań

EU/2/20/258/006-008

Wielkość opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 50 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 100 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 250 ml produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

15. Data ostatniej aktualizacji ulotki informacyjnej

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego weterynaryjnego produktu leczniczego są dostępne w unijnej bazie danych produktów (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Dane kontaktowe

Podmiot odpowiedzialny oraz dane kontaktowe do zgłaszania podejrzeń działań niepożądanych:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

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

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

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

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

17. Inne informacje

Tulatromycyna jest półsyntetycznym antybiotykiem makrolidowym, który otrzymywany jest z produktu fermentacji. Różni się od wielu innych makrolidów wydłużonym czasem działania, co jest częściowo spowodowane obecnością trzech grup aminowych, dzięki którym została ona zaliczona do chemicznej podklasy trójamilidów (ang. triamilide).

Makrolidy są antybiotykami działającymi bakteriostatycznie i hamują biosyntezę istotnych białek komórki poprzez selektywne wiązanie się z rybosomalnym RNA bakterii. Ich działanie polega na stymulacji odłączania peptydylo-tRNA od rybosomów podczas procesu translokacji.

Tulatromycyna wykazuje *in vitro* aktywność przeciw *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* czyli patogenom bakteryjnym będącym najczęstszą przyczyną schorzeń układu oddechowego u bydła oraz świń. W przypadku niektórych izolatów *Actinobacillus pleuropneumoniae* stwierdzono zwiększone wartości MIC (minimalne stężenie hamujące).

Instytut Norm Klinicznych i Laboratoryjnych (CLSI) ustalił kliniczne wartości graniczne dla tulatromycyny przeciw *P. multocida* i *B. bronchiseptica* pochodzącym z układu oddechowego świń jako ≤ 16 mikrograma/ml wrażliwe i ≥ 64 mikrograma/ml odporne. Dla *A. pleuropneumoniae* pochodzących z układu oddechowego świń wartość graniczna wrażliwości jest ustalona jako ≤ 64 mikrograma/ml. CLSI opublikował również wartości graniczne dla tulatromycyny na podstawie metody dyfuzyjno-krażkowej (dokument CLSI VET08, edycja IV, 2018). Nie są dostępne kliniczne wartości graniczne dla *H. parasuis*. Ani EUCAST ani CLSI nie opracowało standardowych metod badania środków przeciwbakteryjnych przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego kryteria interpretacyjne nie zostały określone.

Oporność na makrolidy może rozwinąć się w wyniku mutacji genów kodujących rybosomalne RNA (rRNA) lub niektóre białka rybosomalne; na skutek enzymatycznej modyfikacji (metylacji) miejsca docelowego w 23S rRNA, co powoduje także wzrost oporności krzyżowej na linkozamidy oraz streptograminy z grupy B (oporność MLSB); na skutek inaktywacji enzymatycznej lub wpływu makrolidów. Oporność MLSB może być typu konstytutywnego lub induktywnego. Oporność może być chromosomowa lub kodowana plazmidem i może być przekazywana innym komórkom bakteryjnym, jeżeli związana jest z transpozonami, plazmidami, elementami scalającymi i sprzęgającymi. Dodatkowo, plastyczność genomowa *Mycoplasma* jest zwiększana przez transfer horyzontalny dużych fragmentów chromosomalnych.

Poza właściwościami antymikrobiologicznymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. W świńskich komórkach polimorfojądrzastych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowana śmierć komórki) i uprzątania martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

U świń, profil farmakokinetyczny tulatromycyny, po podaniu domięśniowym pojedynczej dawki 2,5 mg/kg m.c również charakteryzowało szybkie i rozległe wchłanianie oraz duża objętość dystrybucji i powolna eliminacja. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło około 0,6 mikrograma/ml i osiągane było w około 30 minut po podaniu (T_{max}). Stężenia tulatromycyny w homogenacie płuc było znacznie wyższe niż stężenia osiągane w osoczu, co wyraźnie potwierdza gromadzenie się znacznych ilości tulatromycyny w neutrofilach i makrofagach pęcherzyków płucnych. Jednak stężenie tulatromycyny *in vivo* w miejscu zakażenia w płucach nie jest znane. Po osiągnięciu maksymalnego stężenia w osoczu dochodziło do jego powolnego spadku, a okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) w osoczu wynosił 91 godzin. Wiązanie z białkami osocza było niewielkie i wynosiło około 40%. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) określona po podaniu dożylnym wynosiła 13,2 l/kg. Biodostępność tulatromycyny u świń po podaniu domięśniowym wynosiła około 88%.