

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porci și oi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanță activă:

Tulatromicină 100 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți	Compoziția cantitativă, dacă această informație este esențială pentru administrarea corectă a produsului medicinal veterinar
Monotioglicerol	5 mg
Propilenglicol	
Acid citric	
Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)	
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)	
Apă pentru preparate injectabile	

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Bovine, porci și oi.

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

Bovine

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

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

Porci

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

Oi

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

3.3 Contraindicații

Nu utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă, la alte antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienți.

3.4 Atenționări speciale

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană de tulatromicină cu alte macrolide la patogenii țintă.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută cu precauție atunci când testele de susceptibilitate arată că există rezistență la tulatromicină, deoarece eficacitatea poate fi redusă. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar, cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

Oi:

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

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

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să se facă pe baza testelor de identificare și susceptibilitate a patogenilor țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile și cunoștințele epidemiologice despre susceptibilitatea patogenilor țintă la nivelul fermei, sau la nivel local/regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută în conformitate cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Ca primă linie de tratament, trebuie utilizat un antibiotic cu risc mai mic de dezvoltare a rezistenței (categorie AMEG mai mică) atunci când testele de susceptibilitate indică eficiență acestei abordări.

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

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În caz de contact accidental cu ochii, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată. Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, care provoacă, de exemplu, înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. În caz de contact accidental cu pielea cu produsul, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

În caz de autoinjectare accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

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

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Bovine:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Fibroză la locul injectării ¹ , hemoragie la locul injectării ¹ , edem la locul injectării ¹ , durere la locul injectării ² , reacție la locul injectării ³ , inflamație la locul injectării ¹
---	--

¹ Pot persista o perioadă de aproximativ 30 zile după injectia s.c.

² Tranzitorii după administrare s.c.

³ Modificări reversibile în caz de congestie

Porci:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Fibroză la locul injectării ¹ , hemoragie la locul injectării ¹ , edem la locul injectării ¹ , reacție la locul injectării ^{1,2}
---	--

¹ Pot persista o perioadă de aproximativ 30 zile după injectia s.c.

² Modificări reversibile în caz de congestie

Oi:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Disconfort ¹
---	-------------------------

¹ Tranzitoriu, dispar în câteva minute: agitarea capului, frecarea locului de injectare, mers înapoi.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați prospectul pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

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

3.8 Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune

Nu se cunosc.

3.9 Căi de administrare și doze

Pentru a se asigura dozarea corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală. În cazul flacoanelor cu doze multiple ce presupun perforarea de mai multe ori a dopului, se recomandă utilizarea unui ac de aspirație sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la maximum 40 de ori.

Bovine

Administrare subcutanată.

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

Porci

Administrare intramusculară.

O singură injecție intramusculară cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml produs medicinal veterinar/40 kg greutate corporală) în regiunea gâtului. Pentru tratamentul porcilor cu greutate mai mare de 80 kg greutate corporală se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 2 ml într-un singur punct.

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

Oi

Administrare intramusculară.

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

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

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

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

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

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

Nu este cazul.

3.12 Perioade de așteptare

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Porci(carne și organe): 13 zile.

Oi (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman în interval de 2 luni până la fătare.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet: QJ01FA94

4.2 Farmacodinamie

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

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

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

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

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

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

În plus față de proprietățile sale antimicrobiene, tulatromicina demonstrează acțiuni imuno-modulatoare și anti-inflamatorii în studii experimentale. La bovine și porci celulele polimorfonucleare (PMN; neutrofile), tulatromicina promovează apoptoza (moartea programată a celulelor) și eliminarea

celulelor apoptotice de macrofage. Acesta scade producția de mediatori pro- inflamatori leukotriene B4 și CXCL-8 și induce producerea lipidei anti-inflamatorii și pentru vindecare lipoxin A4.

4.3 Farmacocinetică

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

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

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

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

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

5.2 Termen de valabilitate

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

5.3 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

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

Dimensiuni ambalaje:

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

Flacoanele de 500 ml nu trebuie utilizate la porci și oi.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/20/258/001-005

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 16/09/2020

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

{ZZ lună AAAA}

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porci

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține:

Substanță activă:

Tulatromicină 25 mg

Excipienți:

Compoziția calitativă a excipienților și a altor constituenți	Compoziția cantitativă, dacă această informație este esențială pentru administrarea corectă a produsului medicinal veterinar
Monotioglicerol	5 mg
Propilenglicol	
Acid citric	
Acid clorhidric diluat (pentru ajustarea pH-ului)	
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)	
Apă pentru preparate injectabile	

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

3. INFORMAȚII CLINICE

3.1 Specii țintă

Porci.

3.2 Indicații de utilizare pentru fiecare specie țintă

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

3.3 Contraindicații

Nu utilizează în cazurile de hipersensibilitate substanța activă, la alte antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienți.

3.4 Atenționări speciale

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană de tulatromicină cu alte macrolide la patogenii țintă.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută cu precauție atunci când testele de susceptibilitate arată că există rezistență la tulatromicină, deoarece eficacitatea poate fi redusă. Nu se

administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

3.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului medicinal trebuie să se facă pe baza testelor de identificare și susceptibilitate a patogenilor țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile și cunoștințele epidemiologice despre susceptibilitatea patogenilor țintă la nivelul fermei, sau la nivel local/regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută în conformitate cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Ca primă linie de tratament, trebuie utilizat un antibiotic cu risc mai mic de dezvoltare a rezistenței (categorie AMEG mai mică) atunci când testele de susceptibilitate indică eficiență acestei abordări.

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

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În caz de contact accidental cu ochii, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, care provoacă, de exemplu, înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. În caz de contact accidental cu pielea, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

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

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

Precauții speciale pentru protecția mediului:

Nu este cazul.

3.6 Evenimente adverse

Porci:

Foarte frecvente (>1 animal / 10 animale tratate):	Fibroză la locul injectării ¹ , hemoragie la locul injectării ¹ , edem la locul injectării ¹ , reacție la locul injectării ^{1,2}
---	--

¹ Pot persista o perioadă de aproximativ 30 zile după injectia s.c.

² Modificări reversibile în caz de congestie

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței produsului medicinal veterinar. Rapoartele se trimit, de preferință prin medicul veterinar, fie deținătorului autorizației de comercializare, fie autorității naționale competente prin sistemul național de raportare. Consultați prospectul pentru datele de contact respective.

3.7 Utilizarea în timpul gestației, lactației sau a ouatului

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

3.8 Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiun

Nu se cunosc.

3.9 Căi de administrare și doze

Administrare intramusculară.

O singură injecție intramusculară cu 2,5 mg tulatromicină/kg greutate corporală (echivalent cu 1 ml produs medicinal veterinar/10 kg greutate corporală) în regiunea gâtului. Pentru tratamentul porcilor cu greutate mai mare de 40 kg greutate corporală se va diviza doza astfel încât să nu se administreze mai mult de 4 ml într-un singur punct.

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

Pentru a se asigura dozarea corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală. În cazul flacoanelor cu doze multiple ce presupun perforarea de mai multe ori a dopului, se recomandă utilizarea unui ac de aspirație sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la maximum 40 de ori.

3.10 Simptome de supradozaj (și, după caz, proceduri de urgență și antidoturi)

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

3.11 Restricții speciale de utilizare și condiții speciale de utilizare, inclusiv restricții privind utilizarea produselor medicinale veterinare antimicrobiene și antiparazitare, pentru a limita riscul de dezvoltare a rezistenței

Nu este cazul.

3.12 Perioade de așteptare

Carne și organe: 13 zile.

4. INFORMAȚII FARMACOLOGICE

4.1 Codul ATCvet: QJ01FA94

4.2 Farmacodinamie

Tulatromicina este un antibiotic macrolid semisintetic obținut printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3

grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

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

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

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

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

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

4.3 Farmacocinetică

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

Proprietăți de mediu

Nu este cazul

5. INFORMAȚII FARMACEUTICE

5.1 Incompatibilități majore

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

5.2 Termen de valabilitate

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

5.3 Precauții speciale pentru depozitare

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

5.4 Natura și compoziția ambalajului primar

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

Dimensiuni ambalaje:

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 50 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 100 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 250 ml.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

5.5 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea acestor produse

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile produsului medicinal veterinar respectiv.

6. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco

7. NUMĂRUL(NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

EU/2/20/258/006-008

8. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI

Data primei autorizări: 16/09/2020

9. DATA ULTIMEI REVIZUIRI A REZUMATULUI CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

{ZZ lună AAAA}

10. CLASIFICAREA PRODUSELOR MEDICINALE VETERINARE

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANEXA II

ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Nu există.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

20 ml

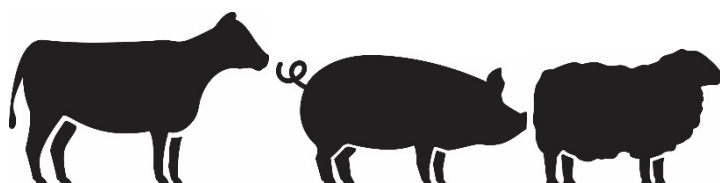
50 ml

100 ml

250 ml

4. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porci și oi

**5. INDICAȚII****6. CĂI DE ADMINISTRARE**

Bovine: administrare subcutanată.

Porci și oi: administrare intramusculară.

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:

Carne și organe:

Bovine: 22 zile.

Porci: 13 zile.

Oi: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman în interval de 2 luni până la fătare.

8. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE**10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco 

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

EU/2/20/258/001 (20 ml)
EU/2/20/258/002 (50 ml)
EU/2/20/258/003 (100 ml)
EU/2/20/258/004 (250 ml)

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (500 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

500 ml

4. SPECII ȚINTĂ

Bovine

**5. INDICAȚII****6. CĂI DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.

7. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:

Carne și organe: 22 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman în interval de 2 luni până la fătare.

8. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco logo

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

EU/2/20/258/005

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DE CARTON (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR**

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 25 mg/ml

3. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI50 ml
100 ml
250 ml**4. SPECII ȚINTĂ**

Porci

**5. INDICAȚII****6. CĂI DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.

7. PERIOADE DE AȘTEPTAREPerioada de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.**8. DATA EXPIRĂRII**

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

9. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

10. MENȚIUNEA „A SE CITI PROSPECTUL ÎNAINTE DE UTILIZARE”

A se citi prospectul înainte de utilizare.

11. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR”

Numai pentru uz veterinar.

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

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

13. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco logo

14. NUMERELE AUTORIZAȚIILOR DE COMERCIALIZARE

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

15. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR

FLACON (100 ml / 250 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. SPECII ȚINTĂ

Bovine, porci și oi



4. CĂI DE ADMINISTRARE

Bovine: s.c.

Porci și oi: i.m.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:

Carne și organe:

Bovine: 22 zile.

Porci: 13 zile.

Oi: 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.

Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman în interval de 2 luni până la fătare.

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

Elanco 

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

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

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. SPECII ȚINTĂ

Bovine

**4. CĂI DE ADMINISTRARE**

Administrare subcutanată.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:
Carne și organe: 22 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.
Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman în interval de 2 luni până la fătare.

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE**8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Elanco logo

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

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

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Tulatromicină 25 mg/ml

3. SPECII ȚINTĂ

Porci

**4. CĂI DE ADMINISTRARE**

Administrare intramusculară.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

5. PERIOADE DE AȘTEPTARE

Perioada de așteptare:
Carne și organe: 13 zile.

6. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

7. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE**8. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE**

Elanco logo

9. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON (20 ml / 50 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa



2. INFORMAȚII CANTITATIVE PRIVIND SUBSTANȚELE ACTIVE

Tulatromicină 100 mg/ml

3. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

4. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON (50 ml)

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Increxxa



2. INFORMAȚII CANTITATIVE PRIVIND SUBSTANȚELE ACTIVE

Tulatromicină 25 mg/ml

3. NUMĂRUL SERIEI

Lot {număr}

4. DATA EXPIRĂRII

Exp. {ll/aaaa}

După deschidere a se utiliza în interval de 28 zile.

B. PROSPECTUL

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Increxxa 100 mg/ml soluție injectabilă pentru bovine, porci și oi

2. Compoziție

Fiecare ml conține:

Substanță activă:

Tulatromicină 100 mg

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

3. Specii țintă

Bovine, porci și oi.



4. Indicații de utilizare

Bovine

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

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

Porci

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

Oi

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

5. Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă, la alte antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienți.

6. Atenționări speciale

Atenționări speciale:

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană de tulatromicină cu alte macrolide la patogenii țintă. Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută cu precauție atunci când testele de susceptibilitate arată că există rezistență la tulatromicină, deoarece eficacitatea poate fi redusă. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

Oi:

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

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

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să se facă pe baza testelor de identificare și susceptibilitate a patogenilor țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile și cunoștințele epidemiologice despre susceptibilitatea patogenilor țintă la nivelul fermei, sau la nivel local/regional.

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută în conformitate cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale.

Ca primă linie de tratament, trebuie utilizat un antibiotic cu risc mai mic de dezvoltare a rezistenței (categorie AMEG mai mică) atunci când testele de susceptibilitate indică eficiența acestei abordări. Dacă apare o reacție de hipersensibilitate se va institui imediat tratament adecvat.

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În caz de contact accidental cu ochii, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, care provoacă, de exemplu, înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. În caz de contact accidental cu pielea, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

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

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

Gestație și lactație:

Siguranța produsului medicinal veterinar, nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu / risc efectuată de medicul veterinar responsabil. Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat niciun efect teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic.

Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Supradozare:

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

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

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

Incompatibilități majore:

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

7. Evenimente adverse

Bovine:

Foarte frecvente
(>1 animal / 10 animale tratate):
Fibroză la locul injectării ¹ , hemoragie la locul injectării ¹ , edem la locul injectării ¹ , durere la locul injectării ² , reacție la locul injectării ³ , inflamație la locul injectării ¹
¹ Pot persista o perioadă de aproximativ 30 zile după injecția s.c.
² Tranzitorii după administrare s.c.
³ Modificări reversibile în caz de congestie

Porci:

Foarte frecvente
(>1 animal / 10 animale tratate):
Fibroză la locul injectării ¹ , hemoragie la locul injectării ¹ , edem la locul injectării ¹ , durere la locul injectării ² , reacție la locul injectării ³ , inflamație la locul injectării ¹
¹ Pot persista o perioadă de aproximativ 30 zile după injecția s.c.
² Modificări reversibile în caz de congestie

Oi:

Foarte frecvente
(>1 animal / 10 animale tratate):

Disconfort ¹

¹ Tranzitoriu, dispar în câteva minute: agitarea capului, frecarea locului de injectare, mers înapoi.

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare folosind datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: {detalii sistem național}.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Bovine

Administrare subcutanată.

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

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

Porci

Administrare intramusculară.

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

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

Oi

Administrare intramusculară.

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

9. Recomandări privind administrarea corectă

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

Pentru a se asigura dozarea corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală. În cazul flacoanelor cu doze multiple ce presupun perforarea de mai multe ori a dopului, se recomandă utilizarea unui ac de aspirație sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la maximum 40 de ori.

10. Perioade de așteptare

Bovine (carne și organe): 22 zile.

Porci (carne și organe): 13 zile.

Oi (carne și organe): 16 zile.

Nu este autorizată utilizarea la animale care produc lapte pentru consum uman.
Nu se utilizează în perioada de gestație la animale destinate să producă lapte pentru consum uman în interval de 2 luni până la fătare.

11. Precauții speciale pentru depozitare

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.
Nu utilizați acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri ar trebui să contribuie la protecția mediului.

Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare.

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile ambalajelor

EU/2/20/258/001-005

Dimensiuni ambalaje:

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

Flacoanele de 500 ml nu trebuie utilizate la porci și oi.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizui a prospectului

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Date de contact

Deținătorul autorizației de comercializare și date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Germania

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.comProducător responsabil pentru eliberarea seriei:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Franța

17. Alte informații

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

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

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

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

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

Rezistența la macrolide poate să apară prin mutații ale genelor care codează ARN-ul ribozomal bacterian (ARNr) sau unele proteine ribozomale; prin modificarea enzimatică (metilare) a segmentului țintă 23S a ARNr ribozomal apare o rezistență încrucișată cu lincosamidele și cu grupul B a streptograminelor (rezistență MLS); prin inactivare enzimatică sau prin eflux macrolidic. Rezistența B

de tip MLS poate fi constitutivă sau generată. Rezistența poate fi codată la nivelul plasmidic sau B cromozomial și poate fi transferată dacă este asociată cu transpozoni, plasmide, elemente integrate sau conjugate. În plus, plasticitatea genomică a *Mycoplasma* este întărită de transferul orizontal al unor fragmente cromozomale mari.

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

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

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

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

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

PROSPECTUL

1. Denumirea produsului medicinal veterinar

Increxxa 25 mg/ml soluție injectabilă pentru porci

2. Compoziție

Fiecare ml conține:

Substanță activă:

Tulatromicină 25 mg

Excipient:

Monotioglicerol 5 mg

Soluție limpede incoloră până la ușor gălbuie.

3. Specii țintă

Porci.



4. Indicații de utilizare

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

5. Contraindicații

Nu se utilizează în cazurile de hipersensibilitate la substanța activă, la alte antibiotice macrolide sau la oricare dintre excipienți.

6. Atenționări speciale

Atenționări speciale:

Rezistența încrucișată apare la utilizarea simultană de tulatromicină cu alte macrolide la patogenii țintă. Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută cu precauție atunci când testele de susceptibilitate arată că există rezistență la tulatromicină, deoarece eficacitatea poate fi redusă. Nu se administrează simultan cu antimicrobiene cu mod de acțiune similar cum sunt alte macrolide sau lincosamide.

Precauții speciale pentru utilizarea în siguranță la speciile țintă:

Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie să se facă pe baza testelor de identificare și susceptibilitate a patogenilor țintă. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul trebuie să se bazeze pe informațiile și cunoștințele epidemiologice despre susceptibilitatea patogenilor țintă la nivelul fermei, sau la nivel local/regional. Utilizarea produsului medicinal veterinar trebuie făcută în conformitate cu politicile antimicrobiene oficiale, naționale și regionale. Ca primă linie de tratament, trebuie utilizat un antibiotic cu risc mai mic de dezvoltare a rezistenței (categorie AMEG mai mică) atunci când testele de susceptibilitate indică eficiență acestei abordări.

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

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

Tulatromicina este iritantă pentru ochi. În caz de contact accidental cu ochii, aceștia se vor spăla imediat cu apă curată.

Tulatromicina poate cauza sensibilitate în urma contactului cu pielea, care provoacă, de exemplu, înroșirea pielii (eritem) și/sau dermatită. În caz de contact accidental cu pielea, se va spăla imediat pielea cu apă și săpun.

Se vor spăla mâinile după utilizare.

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

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

Gestație și lactație:

Siguranța produsului medicinal veterinar, nu a fost stabilită pe durata gestației și lactației. Se utilizează numai în conformitate cu evaluarea beneficiu / risc efectuată de medicul veterinar responsabil. Studiile de laborator la șobolani și iepuri nu au demonstrat niciun efect teratogenic, fetotoxic sau maternotoxic.

Interacțiunea cu alte produse medicinale și alte forme de interacțiune:

Nu se cunosc.

Supradozare:

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

Incompatibilități majore:

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

7. Evenimente adverse

Porci:

Foarte frecvente

(>1 animal / 10 animale tratate):

Fibroză la locul injectării¹, hemoragie la locul injectării¹, edem la locul injectării¹, durere la locul injectării², reacție la locul injectării³, inflamație la locul injectării¹

¹ Pot persista o perioadă de aproximativ 30 zile după injectia s.c.

² Modificări reversibile în caz de congestie

Raportarea evenimentelor adverse este importantă. Permite monitorizarea continuă a siguranței unui produs. Dacă observați orice reacții adverse, chiar și cele care nu sunt deja enumerate în acest prospect, sau credeți că medicamentul nu a avut efect, vă rugăm să contactați mai întâi medicul veterinar. De asemenea, puteți raporta evenimente adverse către deținătorul autorizației de comercializare folosind datele de contact de la sfârșitul acestui prospect sau prin sistemul național de raportare: {detalii sistem național}.

8. Doze pentru fiecare specie, căi de administrare și metode de administrare

Administrare intramusculară.

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

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

9. Recomandări privind administrarea corectă

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

Pentru a se asigura dozarea corectă, trebuie stabilită cât mai precis greutatea corporală. În cazul flacoanelor cu doze multiple ce presupun perforarea de mai multe ori a dopului, se recomandă utilizarea unui ac de aspirație sau a unei seringi multidoză pentru a se evita perforarea excesivă a dopului de cauciuc. Dopul de cauciuc poate fi perforat în siguranță până la maximum 40 de ori.

10. Perioade de așteptare

Carne și organe: 13 zile.

11. Precauții speciale pentru depozitare

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Acest produs medicinal veterinar nu necesită condiții speciale de depozitare.

Nu utilizați acest produs medicinal veterinar după data expirării marcată pe etichetă după Exp. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Termenul de valabilitate după prima deschidere a ambalajului primar: 28 zile.

12. Precauții speciale pentru eliminare

Medicamentele nu trebuie eliminate în apele uzate sau deșeurile menajere.

Utilizați sistemele de returnare a produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din acestea, în conformitate cu cerințele locale și cu sistemele naționale de colectare aplicabile. Aceste măsuri ar trebui să contribuie la protecția mediului.

Solicitați medicului veterinar sau farmacistului informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare.

13. Clasificarea produselor medicinale veterinare

Produs medicinal veterinar care se eliberează cu prescripție.

14. Numerele autorizațiilor de comercializare și dimensiunile ambalajelor

EU/2/20/258/006-008

Dimensiuni ambalaje:

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 50 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 100 ml.

Cutie de carton ce conține 1 flacon de 250 ml.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

15. Data ultimei revizuirii a prospectului

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest produs medicinal veterinar sunt disponibile în Baza de Date a Uniunii privind Produsele (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Date de contact

Deținătorul autorizației de comercializare și date de contact pentru raportarea reacțiilor adverse suspectate:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Germania

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

Producător responsabil pentru eliberarea seriei:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Franța

17. Alte informații

Tulatromicina este un antibiotic macrolid semisintetic, obținut printr-un proces de fermentație. Se diferențiază de numeroase alte macrolide prin durata lungă de acțiune care este determinată de cele 3

grupări amino; din acest motiv a fost desemnată ca aparținând unei subclase chimice denumită triamilide.

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

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

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

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

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

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

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

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