

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti	Composizione quantitativa se essenziale per la corretta somministrazione del medicinale veterinario
Monotioglicerolo	5 mg
Glicole propilenico	
Acido citrico	
Acido cloridrico, diluito (per la correzione pH)	
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)	
Acqua per preparazioni iniettabili	

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Specie di destinazione

Bovino, suino e ovino

3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Bovini

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*. Prima di impiegare il medicinale veterinario deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Per il trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis*.

Suini

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. Prima di impiegare il medicinale veterinario deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo. Il medicinale veterinario dovrebbe essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

Ovini

Per il trattamento delle prime fasi di pododermatite infettiva (pedaina) associata ad un ceppo virulento di *Dichelobacter nodosus* che richieda un trattamento sistemico.

3.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva, o ad altri antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

3.4 Avvertenze speciali

E' stata verificata la presenza di resistenza crociata fra tulatromicina ed altri macrolidi nelle specie bersaglio.

L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente considerato quando i test di sensibilità mostrano resistenza alla tulatromicina, perché la sua efficacia può essere ridotta. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovini

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pedaina deve pertanto essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non si ritiene opportuno. La tulatromicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pedaina cronica, e pertanto deve essere somministrato solo in una fase iniziale della pedaina.

3.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del medicinale veterinario dovrebbe essere basato su test di identificazione e sensibilità nei confronti dei batteri target. Se ciò non fosse possibile, la terapia si dovrebbe basare sulle informazioni epidemiologiche e conoscenze sulla sensibilità dei batteri bersaglio a livello di allevamento o a livello locale o regionale.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali.

Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea in cui i test di sensibilità suggeriscono la probabile efficacia di questo approccio.

In caso di reazione di ipersensibilità, deve essere somministrato tempestivamente un opportuno trattamento.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

3.6 Eventi avversi

Bovino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):	Fibrosi al sito di inoculo ¹ , Emorragia al sito di inoculo ¹ , Edema al sito di inoculo ¹ , Dolore al sito di inoculo ² , Reazione al sito di inoculo ³ , Gonfiore al sito di inoculo ¹
--	--

¹ Può persistere per circa 30 giorni dopo la somministrazione s.c..

² Transitorio dopo somministrazione s.c..

³ Manifestazioni reversibili di congestione.

Suino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):	Fibrosi al sito di inoculo ¹ , Emorragia al sito di inoculo ¹ , Edema al sito di inoculo ¹ , Reazione al sito di inoculo ^{1,2}
--	---

¹ Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.

² Manifestazioni reversibili di congestione.

Ovino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):	Disagio ¹
--	----------------------

¹ Transitorio, si risolve in pochi minuti: scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, indietreggiamento.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere il foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti

3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

3.8 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Nessuna conosciuta.

3.9 Vie di somministrazione e posologia

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo dovrebbe essere determinato il più accuratamente possibile.

Qualora sia necessario prelevare più volte la soluzione dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di un ago aspirante o di una siringa multidose per evitare la perforazione eccessiva del tappo. Il tappo può essere perforato in sicurezza fino a 40 volte.

Bovini

Uso sottocutaneo.

Una singola somministrazione sottocutanea di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml del medicinale veterinario/40 kg di peso vivo). Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 7,5 ml in un punto di inoculo.

Suini

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml del medicinale veterinario/40 kg di peso vivo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 80 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2 ml in un punto di inoculo.

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento dovrebbe essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Ovini

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml del medicinale veterinario/40 kg di peso vivo) nel collo.

3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera

degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose da cinque a sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali indietreggiamento, scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza

Non pertinente.

3.12 Tempi di attesa

Bovini (carne e frattaglie): 22 giorni.

Suini (carne e frattaglie): 13 giorni.

Ovini (carne e frattaglie): 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi precedenti la data prevista per il parto.

4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

4.1 Codice ATCvet:

QJ01FA94.

4.2 Farmacodinamica

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi amminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Essi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* nonché *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino, rispettivamente. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'attività *in vitro* contro *Dichelobacter nodosus (vir)*, il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite infettiva negli ovini (pedaina), è stata dimostrata.

La tulatromicina possiede inoltre un'attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤ 16 mcg/ml sensibile e ≥ 64 mcg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤ 64 mcg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare gli agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'rRNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni, con i plasmidi, con elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

4.3 Farmacocinetica

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume

di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 mcg/ml in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e aveva una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) è risultato pari a 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

5.2 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni

5.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5.4 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone di vetro tipo I con tappo di clorobutile rivestito di fluoropolimero con ghiera in alluminio.

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flaconcino da 20 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flaconcino da 50 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 500 ml.

I flaconi da 500 ml non devono essere impiegati per suini e ovini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.5 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque reflue o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato.

6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Elanco

7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/20/258/001-005

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/09/2020.

9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

{GG mese AAAA}

10 .CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione medica.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 25 mg

Eccipienti:

Composizione qualitativa degli eccipienti e di altri costituenti	Composizione quantitativa se essenziale per la corretta somministrazione del medicinale veterinario
Monotio glicerolo	5 mg
Glicole propilenico	
Acido citrico	
Acido cloridrico, diluito (per la correzione del pH)	
Idrossido di sodio (per la correzione del pH)	
Acqua per preparazioni iniettabili	

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

3. INFORMAZIONI CLINICHE

3.1 Specie di destinazione

Suino.

3.2 Indicazioni per l'uso per ciascuna specie di destinazione

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. Prima di impiegare il prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo. Il medicinale veterinario dovrebbe essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

3.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva, ad altri antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

3.4 Avvertenze speciali

È stata dimostrata una resistenza crociata tra tulatromicina e altri macrolidi in patogeni bersaglio.

L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente considerato quando i test di sensibilità hanno mostrato resistenza alla tultromicina perché la sua efficacia può essere ridotta. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

3.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del medicinale veterinario dovrebbe essere basato su test di identificazione e sensibilità nei confronti dei batteri target. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche e conoscenze sulla sensibilità dei batteri bersaglio a livello di allevamento, o a livello locale/regionale.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali

Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea in cui i test di sensibilità suggeriscono la probabile efficacia di questo approccio.

In caso di reazione di ipersensibilità, deve essere somministrato un opportuno trattamento senza indugio.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

La tultromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tultromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di un'esposizione accidentale (riconosciuta, ad esempio, da prurito, difficoltà respiratoria, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento adeguato. Rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Precauzioni speciali per la tutela dell'ambiente:

Non pertinente.

3.6 Eventi avversi

Suino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):	Fibrosi al sito di inoculo ¹ , Emorragia al sito di inoculo ¹ , Edema al sito di inoculo ¹ , Reazione al sito di inoculo ^{1,2}
---	--

¹ Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.

² Manifestazioni reversibili di congestione.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un medicinale veterinario. Le segnalazioni devono essere inviate, preferibilmente tramite un medico veterinario, al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio o all'autorità nazionale competente mediante il sistema nazionale di segnalazione. Vedere il foglietto illustrativo per i rispettivi recapiti

3.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

3.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

Nessuna conosciuta.

3.9 Vie di somministrazione e posologia

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml del medicinale veterinario/10 kg di peso vivo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 40 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 4 ml in un punto di inoculo.

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento dovrebbe essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo dovrebbe essere determinato il più accuratamente possibile. Qualora sia necessario prelevare più volte la soluzione dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di un ago aspirante o una siringa multidose per evitare la perforazione eccessiva del tappo. Il tappo può essere perforato fino a 40 volte in sicurezza.

3.10 Sintomi di sovradosaggio (e, se pertinente, procedure d'emergenza e antidoti)

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

3.11 Restrizioni speciali per l'uso e condizioni speciali per l'impiego, comprese le restrizioni sull'uso degli antimicrobici e dei medicinali veterinari antiparassitari allo scopo di limitare il rischio di sviluppo di resistenza

Non pertinente.

3.12 Tempi di attesa

Carne e frattaglie: 13 giorni.

4. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE

4.2 Codice ATCvet: QJ01FA94

4.2 Farmacodinamica

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi aminici; per tale motivo, la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Essi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del suino. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤ 16 mcg/ml sensibile e ≥ 64 mcg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤ 64 mcg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazioni dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni, con i plasmidi, con elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofili) di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

4.3 Farmacocinetica

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 mcg/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo

sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

5. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Incompatibilità principali

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

5.2 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

5.3 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

5.4 Natura e composizione del confezionamento primario

Flacone di vetro tipo I con tappo di clorobutile rivestito di fluoropolimero con ghiera in alluminio.

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flaconcino da 50 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5.5 Precauzioni speciali per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque reflue o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato

6. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Elanco

7. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/20/258/006-008

8. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/09/2020.

9. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

{GG mese AAAA}

10 .CLASSIFICAZIONE DEI MEDICINALI VETERINARI

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

ALLEGATO II

**ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

Nessuna

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONFEZIONI

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino, suino e ovino



5. INDICAZIONI

6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: uso sottocutaneo.
Suini e ovini: uso intramuscolare.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e frattaglie:
Bovini: 22 giorni.
Suini: 13 giorni.
Ovini: 16 giorni.

Usato non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi precedenti la data prevista per il parto.

8. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. LA SCRITTA " PRIMA DELL'USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO "

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Elanco

14. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. NUMERO DEL LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone (500 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONFEZIONI

500 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino



5. INDICAZIONI

6. VIAE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e frattaglie: 22 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per il consumo umano nei 2 mesi precedenti la data prevista per il parto.

8. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}
Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. LA SCRITTA “PRIMA DELL’USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Prima dell’uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Elanco

14. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/2/20/258/005

15. NUMERO DEL LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

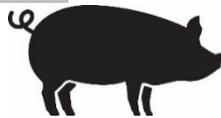
Tulatromicina 25 mg/ml

3. CONFEZIONI

50 ml
100 ml
250 ml

4. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suino



5. INDICAZIONI

6. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.

7. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e frattaglie: 13 giorni.

8. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}
Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. LA SCRITTA “PRIMA DELL’USO LEGGERE IL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO”

Prima dell’uso leggere il foglietto illustrativo.

11. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

12. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

13. NOME DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Elanco

14. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

15. NUMERO DEL LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone (vetro - 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino, suino e ovino



4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: s.c.
Suini ed ovini: i.m.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

5. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e frattaglie:
Bovini: 22 giorni.
Suini: 13 giorni.
Ovini: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi precedenti la data prevista per il parto.

6. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}
Dopo l'apertura usare entro 28 giorni.

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Elanco

9. NUMERO DEL LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**Flacone (vetro - 500 ml)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovino

**4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

5. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e frattaglie: 22 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi precedenti la data prevista per il parto.

6. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}
Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Logo Elanco

9. NUMERO DEL LOTTO

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone (vetro - 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

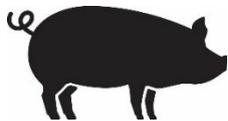
Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile

2. INDICAZIONE DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 25 mg/ml

3. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suino



4. VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

5. TEMPI DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e frattaglie: 13 giorni.

6. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}
Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

7. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

8. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Logo Elanco

9. NUMERO DEL LOTTO

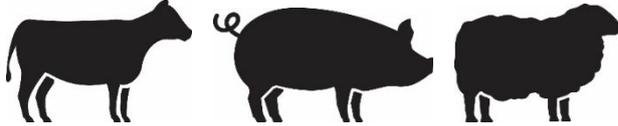
Lot {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino (vetro - 20 ml / 50 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa



2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 100 mg/ml

3. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

4. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino (vetro - 50 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa



2. COMPOSIZIONE QUANTITATIVA DELLE SOSTANZE ATTIVE

Tulatromicina 25 mg/ml

3. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

4. DATA DI SCADENZA

Exp {mm/aaaa}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

1. Denominazione del medicinale veterinario

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

2. Composizione

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Monotio glicerolo 5 mg

Soluzione iniettabile limpida da incolore a leggermente gialla.

3. Specie di destinazione

Bovino, suino e ovino



4. Indicazioni per l'uso

Bovini

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*. Prima di impiegare il medicinale veterinario deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo.

Per il trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis*.

Suini

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. Prima di impiegare il medicinale veterinario deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo. Il medicinale veterinario dovrebbe essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

Ovini

Per il trattamento delle prime fasi di pododermatite infettiva (pedaina) associata ad un ceppo virulento di *Dichelobacter nodosus* che richieda un trattamento sistemico.

5. Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva, ad altri antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

6. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali:

E' stata verificata la presenza di resistenza crociata fra tularomicina ed altri macrolidi nelle specie bersaglio L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente considerato quando i test di sensibilità mostrano resistenza alla tularomicina, perché la sua efficacia può essere ridotta. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovini:

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pedaina potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pedaina deve pertanto essere intrapreso insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pedaina benigna non si ritiene opportuno. La tularomicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pedaina cronica, e pertanto deve essere somministrato solo in una fase iniziale della pedaina.

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del medicinale veterinario dovrebbe essere basato su test di identificazione e sensibilità nei confronti dei batteri target. Se ciò non fosse possibile, la terapia si dovrebbe basare sulle informazioni epidemiologiche e la conoscenza sulla sensibilità dei batteri bersaglio a livello di allevamento o a livello locale o regionale.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali. Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea in cui i test di sensibilità suggeriscono la probabile efficacia di questo approccio.

In caso di reazione di ipersensibilità, deve essere somministrato un opportuno trattamento senza indugio.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tularomicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tularomicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di esposizione accidentale (riconosciuta ad esempio da prurito, difficoltà di respirazione, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento appropriato. Consultare immediatamente un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Nessuna conosciuta.

Sovradosaggio:

Nel bovino, al dosaggio di tre, cinque o dieci volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali irrequietezza, scuotimento della testa, movimenti ripetuti dei piedi sul terreno e transitoria inappetenza. Una leggera degenerazione miocardica è stata osservata nei bovini che hanno ricevuto una dose da cinque a sei volte superiore alla dose raccomandata.

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

Negli agnelli (di circa 6 settimane di età), al dosaggio di tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali indietreggiamento, scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, sdraiarsi ed alzarsi, belare.

Incompatibilità principali:

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

7. Eventi avversi

Bovino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):
--

Fibrosi al sito di inoculo ¹ , Emorragia al sito di inoculo ¹ , Edema al sito di inoculo ¹ , Dolore al sito di inoculo ² , Reazione al sito di inoculo ³ , Gonfiore al sito di inoculo ¹
--

¹ Può persistere per circa 30 giorni dopo la somministrazione s.c..

² Transitorio dopo somministrazione s.c..

³ Manifestazioni reversibili di congestione.

Suino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):
--

Fibrosi al sito di inoculo ¹ , Emorragia al sito di inoculo ¹ , Edema al sito di inoculo ¹ , Reazione al sito di inoculo ^{1,2}
--

¹ Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.

² Manifestazioni reversibili di congestione.

Ovino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):
--

Disagio ¹

¹ Transitorio, si risolve in pochi minuti: scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, indietreggiamento.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione: <{dati del sistema nazionale}>

8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione

Bovini

Uso sottocutaneo.

Una singola somministrazione sottocutanea di 2,5 mg tulatromicina/kg peso corporeo (pari a 1 ml del medicinale veterinario/40 kg peso corporeo). Per il trattamento di bovini di oltre 300 kg di peso corporeo, ripartire la dose in modo che non siano somministrati più di 7,5 ml per punto di inoculo.

Suini

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg tulatromicina/kg peso corporeo (pari a 1 ml del medicinale veterinario/40 kg peso corporeo) nel collo.
Per il trattamento di suini di oltre 80 kg peso corporeo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 2 ml in un punto di inoculo.

Ovini

Uso intramuscolare

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg tulatromicina/kg peso corporeo (pari a 1 ml del medicinale veterinario/40 kg peso corporeo) nel collo.

9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento dovrebbe essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo dovrebbe essere determinato il più accuratamente possibile. Qualora sia necessario prelevare più volte la soluzione dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di un ago aspirante o una siringa multidose per evitare la perforazione eccessiva del tappo. Il tappo può essere perforato fino a 40 volte in sicurezza.

10. Tempi di attesa

Bovini (carne e frattaglie): 22 giorni.

Suini (carne e frattaglie): 13 giorni.

Ovini (carne e frattaglie): 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi, destinati alla produzione di latte per consumo umano, nei 2 mesi precedenti la data prevista per il parto.

11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta, dopo Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.

13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione

14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni

EU/2/20/258/001-005

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flaconcino da 20 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flaconcino da 50 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 500 ml.

I flaconi da 500 ml non devono essere impiegati per suini e ovini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo

{MM/AAAA}

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

16. Recapiti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di sospetti eventi avversi:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Germany

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com

Norge

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com

Ελλάδα

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com**España**

Tel: +34 518890402

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

Tél: +33 975180507

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

Tel: +36 18088411

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

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com**Ísland**

Sími: +45 89875379

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

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

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

Tel: +372 8840390

PV.LVA@elancoah.com**Österreich**

Tel: +43 720116570

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

Tel.: +48 221047306

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

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com**România**

Tel: +40 376300400

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

Tel: +386 82880093

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

Tel: +420 228880231

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

Puh/Tel: +358 753252088

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

Tel: +46 108989397

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

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.comManufacturer responsible for batch release:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,
37530 Pocé-sur-Cisse, FranceFabbricante responsabile del rilascio lotti:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,
37530 Pocé-sur-Cisse, Francia**17. Altre informazioni**

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Essi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* nonché *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del bovino e del suino, rispettivamente. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'attività *in vitro* contro *Dichelobacter nodosus* (*vir*), il batterio patogeno più comunemente associato con la pododermatite infettiva negli ovini (pedaina), è stata dimostrata.

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤ 16 microgrammi/ml sensibile e ≥ 64 microgrammi/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤ 64 microgrammi/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare gli agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La tulatromicina possiede inoltre un'attività *in vitro* nei confronti di *Moraxella bovis*, il batterio patogeno più comunemente associato con la cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni, con i plasmidi, con elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofilo) sia di bovini che di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B₄ e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A₄.

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via sottocutanea in dose unica da 2,5 mg/kg di peso vivo è caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,5 microgrammi/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofilo e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione (t_{1/2}) di 90 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 11 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 microgrammi/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}).

Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofili e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo, ha raggiunto una concentrazione plasmatica massima (C_{max}) di 1,19 microgrammi/ml in circa 15 minuti dopo la somministrazione (T_{max}) e aveva una emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di 69,7 ore. Il legame con le proteine plasmatiche è circa 60-75%. Dopo somministrazione endovenosa il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) è risultato pari a 31,7 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare negli ovini è risultata del 100%.

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

1. Denominazione del medicinale veterinario

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

2. Composizione

Ogni ml contiene:

Sostanza attiva:

Tulatromicina 25 mg

Eccipienti:

Monotio glicerolo 5 mg

Soluzione iniettabile limpida da incolore a leggermente gialla.

3. Specie di destinazione

Suino.



4. Indicazioni per l'uso

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del suino associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*. Prima di impiegare il medicinale veterinario deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo. Il medicinale veterinario dovrebbe essere utilizzato solo se nei suini si prevede lo sviluppo della malattia entro 2-3 giorni.

5. Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità alla sostanza attiva, ad altri antibiotici macrolidi o a uno degli eccipienti.

6. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali:

È stata dimostrata una resistenza crociata tra tulatromicina e altri macrolidi in patogeni bersaglio. L'uso del medicinale veterinario deve essere attentamente considerato quando i test di sensibilità hanno mostrato resistenza alla tulatromicina perché la sua efficacia può essere ridotta.

Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

Precauzioni speciali per l'impiego sicuro nelle specie di destinazione:

L'uso del medicinale veterinario dovrebbe essere basato su test di identificazione e sensibilità nei confronti dei batteri target. Se ciò non fosse possibile, la terapia si dovrebbe basare sulle informazioni epidemiologiche e conoscenza sulla sensibilità dei batteri bersaglio a livello dell'allevamento, o a livello locale o regionale.

L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali. L'uso del medicinale veterinario deve essere conforme alle politiche antimicrobiche ufficiali, nazionali e regionali. Un antibiotico con un rischio inferiore di selezione della resistenza antimicrobica (categoria AMEG inferiore) dovrebbe essere utilizzato per il trattamento di prima linea in cui i test di sensibilità suggeriscono la probabile efficacia di questo approccio.

In caso di reazione di ipersensibilità, deve essere somministrato un opportuno trattamento senza indugio.

Precauzioni speciali che devono essere prese dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

La tulatromicina è irritante per gli occhi. In caso di esposizione accidentale degli occhi, lavare immediatamente gli occhi con acqua corrente.

La tulatromicina può causare sensibilizzazione per contatto con la cute comportando, ad esempio, arrossamento della cute (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di esposizione accidentale (riconosciuta ad esempio da prurito, difficoltà di respirazione, orticaria, gonfiore del viso, nausea, vomito) deve essere somministrato un trattamento appropriato. Consultare immediatamente un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Gravidanza e allattamento:

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile. Studi di laboratorio sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Nessuna conosciuta.

Sovradosaggio:

Nei suinetti di circa 10 kg di peso corporeo, a cui è stata somministrata una dose tre o cinque volte superiore alla dose raccomandata, sono stati osservati sintomi transitori attribuiti a lieve dolorabilità al punto di inoculo, tra i quali eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. Se il punto di inoculo era localizzato nella zampa posteriore, è stata rilevata anche zoppia.

Incompatibilità principali:

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

7. Eventi avversi

Suino:

Molto comune (> 1 animale / 10 animali trattati):
Fibrosi al sito di inoculo ¹ , Emorragia al sito di inoculo ¹ , Edema al sito di inoculo ¹ , Reazione al sito di inoculo ^{1,2}

¹ Può persistere per circa 30 giorni dopo l'iniezione.

² Manifestazioni reversibili di congestione.

La segnalazione degli eventi avversi è importante poiché consente il monitoraggio continuo della sicurezza di un prodotto. Se dovessero manifestarsi effetti indesiderati, compresi quelli non menzionati in questo foglietto illustrativo, o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne in primo luogo il medico veterinario. È inoltre possibile segnalare eventuali eventi avversi al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio utilizzando i recapiti riportati alla fine di questo foglietto o tramite il sistema nazionale di segnalazione: <{dati del sistema nazionale}>

8. Posologia per ciascuna specie, via(e) e modalità di somministrazione

Uso intramuscolare.

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina per kg di peso vivo (pari a 1 ml del prodotto medicinale veterinario/10 kg di peso vivo) nel collo.

Per il trattamento di suini di oltre 40 kg di peso vivo, ripartire la dose in più somministrazioni in modo da non superare i 4 ml in un punto di inoculo

9. Raccomandazioni per una corretta somministrazione

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Qualora i segni clinici della malattia respiratoria persistano o peggiorino, o insorga una recidiva, il trattamento dovrebbe essere cambiato, utilizzando un altro antibiotico, la cui somministrazione deve essere continuata fino alla risoluzione della sintomatologia clinica.

Per assicurare un dosaggio corretto il peso corporeo dovrebbe essere determinato il più accuratamente possibile. Qualora sia necessario prelevare più volte la soluzione dallo stesso flacone, si consiglia l'uso di un ago aspirante o una siringa multidose per evitare la perforazione eccessiva del tappo. Il tappo può essere perforato fino a 40 volte in sicurezza.

10. Tempi di attesa

Carne e frattaglie: 13 giorni.

11. Precauzioni speciali per la conservazione

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.
Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta, dopo Exp. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Periodo di validità dopo la prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

12. Precauzioni speciali per lo smaltimento

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Utilizzare sistemi di ritiro per lo smaltimento dei medicinali veterinari inutilizzati o dei rifiuti derivanti dall'impiego di tali medicinali in conformità delle norme locali e di eventuali sistemi nazionali di raccolta pertinenti per il medicinale veterinario interessato. Queste misure servono a salvaguardare l'ambiente.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno.

13. Classificazione dei medicinali veterinari

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione

14. Numeri dell'autorizzazione all'immissione in commercio e confezioni

EU/2/20/258/006-008

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flaconcino da 50 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15. Data dell'ultima revisione del foglietto illustrativo

{MM/AAAA}

Informazioni dettagliate su questo medicinale veterinario sono disponibili nella banca dati dei medicinali veterinari dell'Unione (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/it>).

16. Recapiti

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e recapiti per la segnalazione di sospetti eventi avversi:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Germany

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**Italia**

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@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**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 Pocé-sur-Cisse, FranceFabbricante responsabile del rilascio lotti:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,
37530 Pocé-sur-Cisse, Francia**17. Altre informazioni**

La tulatromicina è un antimicrobico macrolide semi-sintetico, ottenuto per fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata di azione, dovuta, in parte, alla presenza di tre gruppi aminici; per tale motivo la tulatromicina è stata inserita nella sottoclasse chimica dei triamilidi.

I macrolidi sono antibiotici batteriostatici che agiscono legandosi in maniera selettiva con l'RNA ribosomiale batterico, inibendo così la biosintesi delle proteine essenziali. Essi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina è efficace *in vitro* contro *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i batteri patogeni più frequentemente causa della malattia respiratoria del suino. È stato evidenziato un aumento dei valori della concentrazione minima inibitoria (MIC) per alcuni isolati di *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤ 16 microgrammi/ml sensibile e ≥ 64 microgrammi/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤ 64 microgrammi/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può svilupparsi per mutazione dei geni che regolano il processo di codificazione dell'RNA ribosomiale (rRNA) o di alcune proteine ribosomiali; per modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio 23S del rRNA, dando luogo in genere ad una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS_B); per inattivazione enzimatica; o per efflusso del macrolide. La resistenza MLS_B può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata con i transposoni, con i plasmidi, con elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra un'azione immuno-modulatrice e anti-infiammatoria in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleate (PMN, neutrofilo) di suini, la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi. Ciò riduce la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 ed induce la produzione del lipide pro-risoluzione e anti-infiammatorio lipoxin A4.

Nel suino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina somministrata per via intramuscolare in dose unica di 2,5 mg/kg di peso vivo è anch'esso caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato seguito da distribuzione elevata e lenta eliminazione. La concentrazione plasmatica massima (C_{max}) è risultata pari a circa 0,6 microgrammi/ml ed è stata raggiunta entro circa 30 minuti dalla somministrazione (T_{max}). Le concentrazioni di tulatromicina negli omogenati di polmone erano notevolmente superiori rispetto a quelle plasmatiche. C'è una chiara evidenza che la tulatromicina si accumula in modo sostanziale nei neutrofilo e nei macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* della tulatromicina nella sede di infezione del polmone non è conosciuta. Alle concentrazioni di picco ha fatto seguito una lenta riduzione della esposizione sistemica con un'apparente emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) di circa 91 ore nel plasma. Il legame con le proteine plasmatiche è basso, circa 40%. Il volume di distribuzione in condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 13,2 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione intramuscolare nel suino è risultata circa dell'88%.