

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Bydło, świnię i owce

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Bydło

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

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

Świnie

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

Owce

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

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

Owce

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

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

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na badaniach wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych (regionalnych lub z poziomu fermy) informacjach epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii docelowych. Podczas stosowania produktu należy wziąć pod uwagę oficjalne narodowe i regionalne wytyczne dotyczące prowadzenia terapii antybiotykowej.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcją podaną w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego może spowodować wzrost przewelencji bakterii opornych na tulatromycynę i może obniżać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami lub streptograminami grupy B, ze względu na możliwą oporność krzyżową.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

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

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

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

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

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podskórne podanie produktu leczniczego weterynaryjnego u bydła powoduje bardzo często przejściową reakcję bólową i obrzęk w miejscu iniekcji, który może utrzymywać się do 30 dni. Nie obserwowano tych reakcji po domięśniowym podaniu u świń i owiec.

Zmiany patomorfologiczne w miejscu iniekcji (włączając odwracalne przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienie) są bardzo często stwierdzane przez około 30 dni po podaniu u bydła i świń.

Po domięśniowym podaniu u owiec, bardzo często występują przejściowe objawy dyskomfortu (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu). Objawy te ustępują w ciągu kilku minut.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne u szczurów i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Bydło

Podanie podskórne.

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

Świnie

Podanie domięśniowe.

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

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

Owce

Podanie domięśniowe.

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

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

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

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

U młodych świń, o masie ciała około 10 kg, którym podano trzykrotnie lub pięciokrotnie większą niż terapeutyczna dawkę obserwowano przejściowe objawy wskazujące na dyskomfort w miejscu iniekcji,

włączając nadmierną wokalizację i niepokój. Kulawizna była także obserwowana, gdy produkt podawano w kończynę miedniczną.

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

4.11 Okres(-y) karencji

Bydło (tkanki jadalne): 22 dni.

Świnie (tkanki jadalne): 13 dni.

Owce (tkanki jadalne): 16 dni.

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki do stosowania ogólnoustrojowego, makrolidy

Kod ATC vet: QJ01FA94

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

przeciw weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego kryteria interpretacyjne nie zostały określone.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monotioglicerol
Glikol propylenowy
Kwas cytrynowy
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

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

Wielkość opakowań:

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

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

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

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

EU/2/20/258/004 (250 ml)
EU/2/20/258/005 (500 ml)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

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

**10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań świń

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 25 mg

Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Występuje oporność krzyżowa z innym makrolidami. Nie podawać jednocześnie z antybiotykami o podobnym mechanizmie działania, takimi jak makrolidy i linkozamidy.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na badaniach wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych (regionalnych lub z poziomu fermy) informacjach epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii docelowych. Podczas stosowania produktu należy wziąć pod uwagę oficjalne narodowe i regionalne wytyczne dotyczące prowadzenia terapii antybiotykowej.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcją podaną w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego może spowodować wzrost prewencji bakterii opornych na tulatromycynę i może obniżać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami lub streptograminami grupy B, ze względu na możliwą oporność krzyżową.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom
Tulatromycyna powoduje podrażnienie oczu. Po przypadkowej ekspozycji oczu, przemyć je natychmiast czystą wodą.

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

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

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

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Zmiany patomorfologiczne w miejscu iniekcji (włączając odwracalne przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienie) są bardzo często stwierdzane przez około 30 dni po podaniu.

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Badania laboratoryjne u szczurów i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nieznane.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Podanie domięśniowe

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

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

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

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

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

4.11 Okres(-y) karencji

Tkanki jadalne: 13 dni.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Antybiotyki do stosowania ogólnoustrojowego, makrolidy
Kod ATC vet: QJ01FA94

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

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

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

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

Poza właściwościami antymikrobiologicznymi, w badaniach doświadczalnych wykazano, że tulatromycyna ma działanie immunomodulujące i przeciwzapalne. W świńskich komórkach polimorfojądrzystych (PMN, neutrofile) tulatromycyna doprowadza do apoptozy (zaprogramowana

śmierć komórki) i uprzątania martwych komórek przez makrofagi. Obniża produkcję mediatorów prozapalnych - leukotrienów B4 i CXCL-8 oraz indukuje produkcję przeciwzapalnych i ułatwiających rozpuszczanie lipidów – lipoksyn A4.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Monotioglicerol
Glikol propylenowy
Kwas cytrynowy
Kwas solny, rozcieńczony (do ustalenia pH)
Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

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

Wielkość opakowań:

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

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA**
- C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)**
- D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI I OGRANICZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

C. USTALENIE MAKSYMALNYCH LIMITÓW POZOSTAŁOŚCI (MRL)

Substancja czynna w Increxxa jest substancją dozwoloną jak opisano w tabeli 1 załącznika do Rozporządzenia Komisji (UE) Nr 37/2010:

Substancja czynna farmakologicznie	Pozostałość znacznikowa	Gatunki zwierząt	MRL	Tkanki docelowe	Inne postanowienia	Klasyfikacja terapeutyczna
Tulatromycyna	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etylo-3,4,10,13-tetrahydroksy-3,5,8,10,12,14-heksametylo-11-[[3,4,6-trideoksy-3-(dimetyloamino)-β-D-ksyloheksopyranosyl]oksy]-1-oksa-6-azacyklopentadekan-15-on wyrażony jako ekwiwalent tulatromycyny	Owce, kozy	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Mięśnie Tłuszcz Wątroba Nerki	Nie stosować u zwierząt, których mleko jest przeznaczone do spożycia przez ludzi	Środki przeciwwzakaźne/ Antybiotyki
		Bydło	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Mięśnie Tłuszcz Wątroba Nerki		
		Świnie	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Mięśnie Skóra i tłuszcz w naturalnych proporcjach Wątroba Nerki		

Substancje pomocnicze wymienione w punkcie 6.1 Charakterystyki Produktu Leczniczego Weterynaryjnego są substancjami dozwolonymi dla których, zgodnie z tabelą 1 załącznika do Rozporządzenia Komisji (UE) Nr 37/2010 ustalenie MRL nie jest wymagane, bądź też substancjami nie podlegającymi zapisom Rozporządzenia (WE) Nr 470/2009, jeżeli są stosowane jak w tym produkcie leczniczym weterynaryjnym.

D. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

Specjalne wymagania dotyczące monitorowania bezpieczeństwa:

Cykl składania PSUR powinien zostać zsynchronizowany i raporty powinny być składane z taką samą częstotliwością jak dla produktu referencyjnego.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

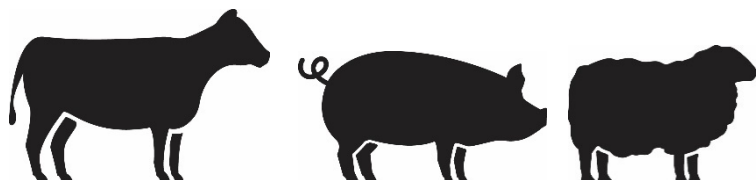
A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

Pudełko tekturowe (20 ml/50 ml/100 ml/250 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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



2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło, świny i owce

6. WSKAZANIA LECZNICZE

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Bydło: podanie podskórne
Świny i owce: podanie domięśniowe
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Okresy karencji:

Tkanki jadalne:

Bydło: 22 dni

Świnie: 13 dni

Owce: 16 dni.

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

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

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP):

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

EU/2/20/258/001 (20 ml)

EU/2/20/258/002 (50 ml)

EU/2/20/258/003 (100 ml)

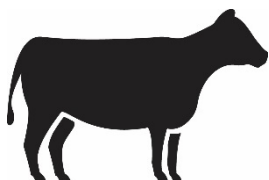
EU/2/20/258/004 (250 ml)

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

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

Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła
tulatromycyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

500 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA**

Podanie podskórne
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Okres karencji:
Tkanki jadalne: 22 dni

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

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

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP):

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE**

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

EU/2/20/258/005

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

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

Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń
tulatromycyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Tulatromycyna 25 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

50 ml
100 ml
250 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA**

Podanie domięśniowe.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Okres karencji:
Tkanki jadalne: 13 dni

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP):
Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE**

Usuwanie odpadów: należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

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

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

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

17. NUMER SERII

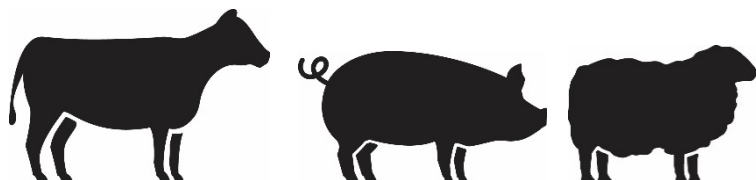
Nr serii (Lot):

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

Fiolka szklana (100 ml/250 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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



2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

100 ml
250 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło, świny i owce

6. WSKAZANIA LECZNICZE

7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA

Bydło: s.c
Świny i owce: i.m.

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Okresy karencji:
Tkanki jadalne:
Bydło: 22 dni
Świny: 13 dni
Owce: 16 dni.

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

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

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE
--

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP:

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE
--

13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY
--

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

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

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

EU/2/20/258/003 (100 ml)

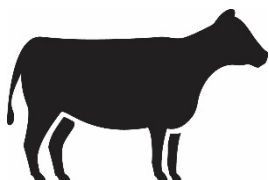
EU/2/20/258/004 (250 ml)

17. NUMER SERII

Lot:

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

Increxxa 100 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla bydła
tulatromycyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Tulatromycyna 100 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

500 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA**

Podanie podskórne.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Okres karencji:
Tkanki jadalne: 22 dni

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

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

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP:

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE****13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY**

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”**15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

EU/2/20/258/005

17. NUMER SERII

Lot:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM**Fiolka szklana (100 ml/250 ml)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń
tulatromycyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Tulatromycyna 25 mg/ml

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

100 ml
250 ml

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie

6. WSKAZANIA LECZNICZE**7. SPOSÓB I DROGA (-I) PODANIA**

Podanie domięśniowe.
Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Okres karencji:
Tkanki jadalne: 13 dni

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP:

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE****13. NAPIS " WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT" ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY**

Wyłącznie dla zwierząt. Wydawany z przepisu lekarza - Rp.

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”**15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

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

17. NUMER SERII

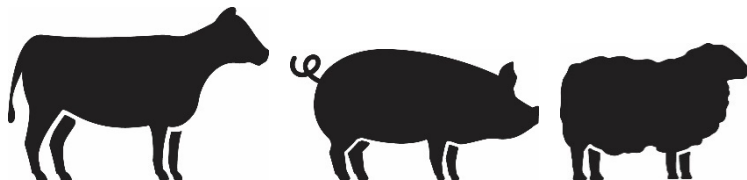
Lot:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka szklana (20 ml/50 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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



2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-YCH)

Tulatromycyna 100 mg/ml

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
DAWEK**

20 ml

50 ml

4. DROGA (-I) PODANIA

Bydło: s.c.
Świnie i owce: i.m.

5. OKRES(-Y) KARENCJI

Okresy karencji:

Tkanki jadalne:

Bydło: 22 dni.

Świnie: 13 dni.

Owce: 16 dni.

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

6. NUMER SERII

Lot:

7. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP:

Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

8. NAPIS "WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT"
--

Wyłącznie dla zwierząt

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka szklana (50 ml)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Increxx 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń
tualtromycyna



2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-YCH)

Tulatromycyna 25 mg/ml

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
DAWEK**

50 ml

4. DROGA (-I) PODANIA

i.m.

5. OKRES(-Y) KARENCJI

Okresy karencji:
Tkanki jadalne: 13 dni.

6. NUMER SERII

Lot:

7. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

EXP:
Zawartość otwartego opakowania zużyć w ciągu 28 dni.

8. NAPIS "WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT"

Wyłącznie dla zwierząt

B. ULOTKA INFORMACYJNA

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

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

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

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 100 mg

Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Bydło

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

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

Świnie

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

Owce

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

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na antybiotyki makrolidowe.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Podskórne podanie produktu leczniczego weterynaryjnego u bydła powoduje bardzo często przejściową reakcję bólową i obrzęk w miejscu iniekcji który może utrzymywać się do 30 dni. Nie obserwowano tych reakcji po domięśniowym podaniu u świń i owiec.

Zmiany patomorfologiczne w miejscu iniekcji (włączając odwracalne przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienie) są bardzo często stwierdzane przez około 30 dni po podaniu u bydła i świń. Po domięśniowym podaniu u owiec, bardzo często występują przejściowe objawy dyskomfortu (potrząsanie głową, pocieranie miejsca iniekcji, chodzenie do tyłu). Objawy te ustępują w ciągu kilku minut.

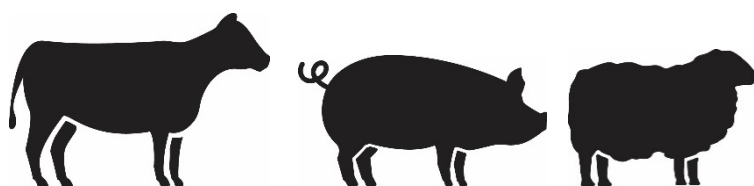
Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Bydło, świnię i owce



8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Bydło

Podanie podskórne.

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

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

Świnie

Podanie domięśniowe.

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

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

Owce

Podanie domięśniowa.

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

9. ZALECENIA DLA PRAWDŁOWEGO PODANIA

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

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

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Bydło (tkanki jadalne): 22 dni.

Świnie (tkanki jadalne): 13 dni.

Owce (tkanki jadalne): 16 dni.

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

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

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie po EXP.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia

każdego z docelowych gatunków zwierząt:

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

Owce:

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

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na badaniach wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych (regionalnych lub z poziomu fermy) informacjach epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii docelowych.

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

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcją podaną w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego może spowodować wzrost przewelencji bakterii opornych na tulatromycynę i może obniżać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami lub streptograminami grupy B, ze względu na możliwą oporność krzyżową.

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

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

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

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

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

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne u szczurów i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nieznane

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

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

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

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

Główne niezgodności farmaceutyczne:

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

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

15. INNE INFORMACJE

Wielkość opakowań:

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

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

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

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

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

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

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

weterynaryjnym gatunkom *Mycoplasma* i dlatego kryteria interpretacyjne nie zostały określone.

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

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

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

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

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

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

ULOTKA INFORMACYJNA
Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Increxxa 25 mg/ml roztwór do wstrzykiwań dla świń
tulatromycyna

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (-CH) I INNYCH SUBSTANCJI

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tulatromycyna 25 mg

Substancja pomocnicza:

Monotioglicerol 5 mg

Przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego roztwór.

4. WSKAZANIA LECZNICZE

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

5. PRZECIWWSKAZANIA

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

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Zmiany patomorfologiczne w miejscu iniekcji (włączając odwracalne przekrwienie, obrzęk, zwłóknienie i krwawienie) są bardzo często stwierdzane przez około 30 dni po podaniu.

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej, lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnie



8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Podanie domięśniowe.

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

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

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

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

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

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Tkanki jadalne: 13 dni.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Brak specjalnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie po EXP.

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 28 dni.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

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

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno być oparte na badaniach wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie powinno opierać się na lokalnych (regionalnych lub z poziomu fermy) informacjach epidemiologicznych na temat wrażliwości bakterii docelowych.

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

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego niezgodnie z instrukcją podaną w charakterystyce produktu leczniczego weterynaryjnego może spowodować wzrost przewelencji bakterii opornych na tulatromycynę i może obniżać skuteczność leczenia innymi makrolidami, linkozamidami lub streptograminami grupy B, ze względu na możliwą oporność krzyżową..

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy niezwłocznie zastosować odpowiednie leczenie.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

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

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

Po zastosowaniu umyć ręce.

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

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

Ciąża i laktacja:

Badania laboratoryjne u szczurów i królików nie dostarczyły dowodów działania teratogennego, toksycznego dla płodu i szkodliwego dla samicy. Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Nieznane

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

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

Główne niezgodności farmaceutyczne:

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

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci.

O sposoby usunięcia niepotrzebnych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pomogą one chronić środowisko.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI.

Szczegółowe informacje dotyczące powyższego produktu leczniczego weterynaryjnego są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

15. INNE INFORMACJE

Wielkość opakowań:

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 50 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 100 ml produktu.

Pudełko tekturowe zawierające 1 fiolkę z 250 ml produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

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

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

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

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

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

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

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