

I. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa 100 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és juhok számára

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden ml tartalmaz:

Hatóanyagok:

Tulatromicin 100 mg

Segédanyagok:

A segédanyagok és egyéb összetevők minőségi összetétele	Mennyiségi összetétel, amennyiben ez az információ elengedhetetlen az állatgyógyászati készítmény helyes alkalmazásához
Monotioglicerol	5 mg
Propilénglikol	
Citromsav	
Sósav, hígított (pH beállítás)	
Nátrium-hidroxid (pH beállítás)	
Víz, injekcióhoz való	

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

3. KLINIKAI ADATOK

3.1 Célállat faj(ok)

Szarvasmarha, sertés és juh.

3.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Szarvasmarha

A *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma bovis* fajok okozta szarvasmarhák légzőszervi megbetegedése (BRD) kezelésére és metafilaxisára. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor használható, ha a betegséget az állományban már megállapították.

A *Moraxella bovis* okozta szarvasmarhák fertőző keratokonjunktivitisze (IBK) kezelésére.

Sertés

A *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* fajok okozta sertések légzőszervi megbetegedése (SRD) kezelésére és metafilaxisára. A készítmény csak akkor alkalmazható, ha a betegséget az állományban már megállapították. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor alkalmazható, ha a sertéseknél a betegség kialakulása 2–3 napon belül feltételezhető.

Juh

Szisztémás kezelést igénylő *Dichelobacter nodosus* okozta fertőző pododermatitisz (panarícium) korai stádiumában történő kezelésre.

3.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a hatóanyaggal, más makrolid antibiotikumokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

3.4 Különleges figyelmeztetések

A célkórokozó(k)ban a tulatromicin és más makrolidok közötti keresztrezisztenciát mutattak ki. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazását gondosan meg kell fontolni, ha az érzékenységi vizsgálat a tulatromicinnel szembeni rezisztenciát mutatott ki, mert a készítmény hatékonysága csökkenhet.

Nem alkalmazható együtt más, hasonló hatásmechanizmussal rendelkező antimikrobiális készítményekkel, mint pl. más makrolidok vagy linkozamidok.

Juh

A lábvég-megbetegedések antimikrobiális terápiájának hatékonyságát a nedves környezet, illetve a nem megfelelő tartási és takarmányozási körülmények csökkenthetik. Ezért az antimikrobiális kezelést a környezet higiénijának javítása, például száraz alom biztosítása kell, hogy kíséresse.

Enyhe panarícium esetén az antimikrobiális kezelés nem indokolt. Mivel a tulatromicin hatékonysága súlyos és krónikus esetekben korlátozottnak bizonyult, ezért alkalmazni csak a fertőző pododermatitisz (panarícium) korai stádiumában lehet.

3.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

Különleges óvintézkedések a célállatfajokban való biztonságos alkalmazáshoz

Az állatgyógyászati készítmény csak az állatból azonosított célkórokozó(k) érzékenységi vizsgálatának eredménye alapján alkalmazható. Ha ez nem lehetséges, a kezelést a célkórokozók érzékenységének és a telepi helyi/regionális járványtani ismeretének alapján kell elvégezni. Az állatgyógyászati készítmény használatánál figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és helyi antimikrobiális alkalmazási szabályokat.

Az antimikrobiális rezisztencia szelekciójának alacsonyabb kockázatával rendelkező antibiotikumot (alacsonyabb AMEG-kategória) kell használni az első vonalbeli kezeléshez, amennyiben az érzékenységi vizsgálat azt sugallja, hogy ez a megközelítés valószínűleg hatásos.

Túlérzékenységi reakció jelentkezése esetén azonnal megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A tulatromicin irritálja a szemet. Ha véletlenül a szembe kerül, tiszta vízzel azonnal ki kell öblíteni. A tulatromicin a bőrrel érintkezve bőrirritációt okozhat, aminek eredményeként pl.: bőrpír (erythema) és/vagy bőrgyulladás alakulhat ki. Ha a készítmény véletlenül a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

Alkalmazás után kezét kell mosni.

Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Ha véletlen érintkezés után túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel (az alábbi tüneteket felismerve pl.: viszketés, légzési nehézség, csalánkiütés, az arc duzzanata, hányinger, hányás), megfelelő kezelést kell alkalmazni. Azonnal orvoshoz kell fordulni, és az orvosnak meg kell mutatni a használati utasítást vagy a címkét.

A környezet védelmére irányuló különleges óvintézkedések:

Nem értelmezhető.

3.6 Mellékhatások

Szarvasmarha:

Nagyon gyakori (>1 állat / 10 kezelt állat):	Az injekció beadásának helyén fibrózis ¹ , Az injekció beadásának helyén vérzés ¹ , Az injekció beadásának helyén ödéma ¹ , Az injekció beadásának helyén fájdalom ² , Az injekció beadásának helyén reakció ³ , Az injekció beadásának helyén duzzanat ¹
---	---

¹ Az s.c. injekció beadása után körülbelül 30 napig fennállhat

² Átmeneti az s.c. beadást követően

³ Reverzibilis átmeneti vérbőség

Sertés:

Nagyon gyakori (>1 állat / 10 kezelt állat):	Az injekció beadásának helyén fibrózis ¹ , Az injekció beadásának helyén vérzés ¹ , Az injekció beadásának helyén ödéma ¹ , Az injekció beadásának helyén reakció ²
---	---

¹ Az injekció beadása után körülbelül 30 napig fennállhat

² Reverzibilis átmeneti vérbőség

Juh:

Nagyon gyakori (>1 állat / 10 kezelt állat):	Diszkomfortérzés ¹
---	-------------------------------

¹ Átmeneti, néhány percen belül megszűnő: fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, hátrálás

Fontos a mellékhatások bejelentése. Ez lehetővé teszi az állatgyógyászati készítmény biztonságosságának folyamatos nyomon követését. A jelentéseket lehetőség szerint az állatorvoson keresztül kell elküldeni a forgalomba hozatali engedély jogosultja felé, vagy a nemzeti mellékhatás figyelő rendszeren keresztül az illetékes nemzeti hatóság felé. A vonatkozó elérhetőségeket lásd a használati utasításban.

3.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható. A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény nem rendelkezik bizonyított teratogén, fötotoxikus vagy maternotoxikus hatással.

3.8 Gyógyszerkölcsonhatás és egyéb interakciók

Nem ismert.

3.9 Az alkalmazás módja és az adagolás

A megfelelő adagolás érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A több adagos injekciós üveghez a záródugó fölőlegesen sok átszúrásának elkerülésére leszívó tűt vagy sorozatoltó fecskendőt ajánlott használni. A záródugó negyvenszer szűrhető át biztonságosan.

Szarvasmarha

Szubkután alkalmazásra.

Egyetlen szubkután injekció 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény/40 ttkg mennyiségnek). 300 kg testtömeg fölött az adagot el kell osztani úgy, hogy 7,5 ml-nél több ne kerüljön egy helyre.

Sertés

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak oldalába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény /40 ttkg mennyiségnek). 80 kg fölötti testtömeg esetén az adagot úgy kell elosztani, hogy ne fecskendezzünk 2 ml- nél nagyobb mennyiséget egy helyre.

Légzőszervi megbetegedések esetén a kezelést a megbetegedés korai szakaszában ajánlott elvégezni és a kezelés eredményét a beadást követő 48 órában javasolt értékelni. Amennyiben a légzőszervi tünetek nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, vagy visszaesés tapasztalható, akkor a kezelést másik antibiotikummal kell folytatni a klinikai tünetek megszűnéséig.

Juh

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak izomzatába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény /40 ttkg mennyiségnek).

3.10 A túladagolás tünetei (valamint – adott esetben – sürgősségi intézkedések és antidotumok)

Szarvasmarhában az ajánlott adag háromszorosának, ötszörösének vagy tízszeresének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető tüneteket lehetett megfigyelni, mint például: nyugtalanság, fejrázás, a padozat kaparása, és a takarmányfölvétel rövid ideig tartó csökkenése. A javasolt adag 5–6- szorosát kapó teheneknél enyhe szívizom-elfajulást állapítottak meg.

10 kg körüli malacokban a terápiás adag három-ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket – visítás és nyugtalanság – lehetett megfigyelni. Combizomba történő beadáskor sántaságot is észleltek.

Fiatal bárányokban (kb. 6 hetes korig) az ajánlott adag háromszorosának vagy ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket lehetett megfigyelni, mint például fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, gyakori lefekvés és felkelés, hátrálás és bégetés.

3.11 Egyedi felhasználási korlátozások és különleges felhasználási feltételek, ideértve az antimikrobiális és a parazitaellenes állatgyógyászati készítmények alkalmazásának korlátozását is a rezisztencia kialakulási kockázatának mérséklése érdekében

Nem értelmezhető.

3.12 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Szarvasmarha (hús és egyéb ehető szövetek): 22 nap.

Sertés (hús és egyéb ehető szövetek): 13 nap.

Juh (hús és egyéb ehető szövetek): 16 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.

Nem alkalmazható a várható ellés előtti 2 hónapon belül azoknál a vemhes állatoknál, amelyek emberi fogyasztásra szánt tejet fognak termelni.

4. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

4.1 Állatgyógyászati ATC kód: QJ01FA94

4.2 Farmakodinámia

A tultatromicin egy fermentációs eredetű, félszintetikus antimikrobás hatású makrolid vegyület. Más makrolidoktól a hosszú hatástartama különbözteti meg, amely részben a három amin csoportjának tulajdonítható és ennél fogva sorolták be triamilid csoportba.

A makrolidok bakteriosztatikus antibiotikumok és a baktérium riboszóma RNS-éhez való szelektív kötődésük révén gátolják annak fehérjeszintézisét. Hatásukat azáltal fejtik ki, hogy a transzlokációs folyamat során élénkítik a peptidil-tRNS-nek a riboszómáról való leválását.

A tultatromicin *in vitro* hatékony *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* és *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* valamint a szarvasmarha és a sertés leggyakoribb légzőszervi kórokozóival szemben. Néhány *Histophilus somni* és *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolátum esetében magasabb minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket találtak. A fertőző pododermatitiszhez (panarícium) leggyakrabban társított patogén, a virulens *Dichelobacter nodosus* ellen a tultatromicin hatékonyságát *in vitro* bizonyították.

A tultatromicin *in vitro* ugyancsak hatékony a szarvasmarha fertőző keratokonjunktivitiszét (IBK) leggyakrabban okozó baktériummal, a *Moraxella bovis*-szal szemben.

A Klinikai és Laboratóriumi Szabványok Intézete (KLSZI) megállapította a klinikai töréspontot tultatromicinre *M. haemolytica*, *P. multocida*, és szarvasmarha légzőszervi eredetű *H. somni* és a sertés légzőszervi eredetű *P. multocida* és *B. bronchiseptica* esetében, azaz $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ érzékeny és $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ rezisztens. Sertés légzőszervi eredetű *A. pleuropneumoniae* vizsgálatakor a töréspont $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ -nél lett meghatározva. Lemezdifúziós módszerrel végzett klinikai töréspontot szintén publikált a KLSZI (CLSI dokumentum VET08 4. Kiadás, 2018) tultatromicinről. A *H. parasuis*-ra nincs klinikai töréspont megállapítva. Sem az EUCAST sem a CLSI nem fejlesztett ki szabvány módszert az állatorvosi *Mycoplasma* fajok vizsgálatára, így nem lettek magyarázó kritériumok kialakítva.

A makrolidokkal szembeni rezisztencia a riboszómális RNS-t (rRNS) vagy bizonyos riboszóma fehérjéket kódoló gének mutációjával; a 23S rRNS cél helyeződés enzimatisz módosulásával (metiláció), amely általában a linkozamidokkal és a B csoportú sztreptograminokkal szembeni keresztrezisztencia kialakulását eredményezi (MLS_B rezisztencia); enzimes inaktiválás révén; vagy makrolid efflux által jöhet létre. Az MLS_B rezisztencia lehet alapvető vagy gerjesztett. A rezisztencia kromoszómális vagy plazmid kódolású és átvihető is lehet, ha transzpozonokhoz vagy plazmidokhoz, integrálódó vagy kapcsolódó elemekhez csatlakozik. Továbbá a *Mycoplasma* genomikus képlékenysége felerősödik a nagy kromoszóma fragmentumok horizontális átvitele során.

Kísérletes vizsgálatokban a tultatromicin az antibakteriális hatás mellett immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatást is mutatott. Szarvasmarha és sertés eredetű polimorfonukleáris sejtekben (PMN-ek, neutrofilek) a tultatromicin támogatja az apoptózist (programozott sejthalál) és az apoptotikus sejtek makrofágok általi eliminálását a szervezetből. Csökkenti a leukotrién B4 és a CXCL-

8 gyulladásos mediátorok képződését, illetve indukálja a gyulladáscsökkentő és a gyulladás megszüntetésében szerepet játszó lipid, a lipoxin A4 termelődését.

4.3 Farmakokinetika

Egyetlen 2,5 mg/ttkg adag bőr alá juttatása esetén szarvasmarhában a tultatromicin farmakokinetikai profilját a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazma koncentráció (C_{max}) hozzávetőleg 0,5 µg/ml; ez az érték kb. 30 perccel a beadás után (T_{max}) alakul ki. A tüdő homogenizátumban a tultatromicin koncentráció jelentősen magasabb értéket ér el, mint a plazmában. Bizonyított tény, hogy a tultatromicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris makrofágokban akkumulálódik. Mindamellett, a tultatromicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúcskoncentrációt lassú csökkenés követi 90 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjékhez való kötődés alacsony, kb. 40 %. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 11 l/kg volt. Szubkután beadást követően szarvasmarhában a tultatromicin biológiai értékesülése kb. 90 %-os volt.

Sertésben egyetlen 2,5 mg/ttkg adag izomba adása esetén a tultatromicin farmakokinetikai profilját szintén a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}) hozzávetőleg 0,6 µg/ml volt; ezt az értéket kb. 30 perccel a beadás után (T_{max}) érte el. A tüdő homogenizátumban a tultatromicin koncentráció jelentősen magasabb volt, mint a plazmában. Bebizonyosodott, hogy a tultatromicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris macrofágokban akkumulálódik. Mindamellett, a tultatromicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúcskoncentrációt lassú csökkenés követi 91 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjékhez való kötődés alacsony, kb. 40 %. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 13,2 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően a sertésben a tultatromicin biológiai értékesülése kb. 88 %-os volt.

Juhban egyetlen 2,5 mg/ttkg adagban intramuszkulárisan adott tultatromicin maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 1,19 µg/ml, 15 perccel a beadás után (T_{max}) alakult ki, 69,7 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjékhez kötődés mértéke 60–75 %. Az intravénás beadást követően az állandósult plazmaszint idején megállapított megoszlási térfogat (V_{ss}) 31,7 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően juhban a tultatromicin biológiai értékesülése 100 %-os volt.

5. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

5.1 Főbb inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

5.2 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 évig.
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 napig.

5.3 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

5.4 A közvetlen csomagolás jellege és összetétele

I-es típusú üveg fluoropolimer bevonatú klórbutil dugóval és alumínium zárókupakkal.

Kiszerezések:

Kartondoboz 1 db 20 ml-es injekciós üveggel.
Kartondoboz 1 db 50 ml-es injekciós üveggel.
Kartondoboz 1 db 100 ml-es injekciós üveggel.
Kartondoboz 1 db 250 ml-es injekciós üveggel.
Kartondoboz 1 db 500 ml-es injekciós üveggel.

Az 500 ml-es üvegek sertések és juhok kezelésére nem használhatók.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

5.5 A fel nem használt állatgyógyászati készítmények vagy az állatgyógyászati készítmények alkalmazása után keletkező hulladékok ártalmatlanítására vonatkozó különleges óvintézkedések

A gyógyszerek nem kerülhetnek a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt vagy az állatgyógyászati készítmény alkalmazása után keletkező hulladékokat az állatgyógyászati készítményre vonatkozó helyi előírásoknak és a nemzeti hulladékgyűjtési előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.

6. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Elanco

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/20/258/001-005

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020/09/16

9. A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA LEGUTÓBBI FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap NN.

10. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK BESOROLÁSA

Kizárólag állatorvosi vényre kiadható állatgyógyászati készítmény.

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ érhető el a készítmények uniós adatbázisában (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa 25 mg/ml oldatos injekció sertések számára

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden ml tartalmaz:

Hatóanyagok:

Tulatromicin 25 mg

Segédanyagok:

A segédanyagok és egyéb összetevők minőségi összetétele	Mennyiségi összetétel, amennyiben ez az információ elengedhetetlen az állatgyógyászati készítmény helyes alkalmazásához
Monotioglicerol	5 mg
Propilénglikol	
Citromsav	
Sósav, hígított (pH beállítás)	
Nátrium-hidroxid (pH beállítás)	
Víz, injekcióhoz való	

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

3. KLINIKAI ADATOK

3.1 Célállat faj(ok)

Sertés.

3.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Sertés

A Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis és Bordetella bronchiseptica fajok okozta sertések légzőszervi megbetegedése (SRD) kezelésére és metafilaxisára. A készítmény csak akkor alkalmazható, ha a betegséget az állományban már megállapították. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor alkalmazható, ha a sertéseknél a betegség kialakulása 2–3 napon belül feltételezhető.

3.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a hatóanyaggal, más makrolid antibiotikumokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

3.4 Különleges figyelmeztetések

A célkórokozó(k)ban a tulatromicin és más makrolidok közötti keresztrezisztenciát mutattak ki.

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazását gondosan meg kell fontolni, ha az érzékenységi vizsgálat a tularomicinnel szembeni rezisztenciát mutatott ki, mert a készítmény hatékonysága csökkenhet. Nem alkalmazható együtt más, hasonló hatásmechanizmussal rendelkező antimikrobiális készítményekkel, mint pl. más makrolidok vagy linkozamidok.

3.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

Különleges óvintézkedések a célállatfajokban való biztonságos alkalmazáshoz

Az állatgyógyászati készítmény csak az állatból azonosított célkórokozó(k) érzékenységi vizsgálatának eredménye alapján alkalmazható. Ha ez nem lehetséges, a kezelést a célkórokozók érzékenysége és a telepi helyi/regionális járványtani ismeretének alapján kell elvégezni. Az állatgyógyászati készítmény használatánál figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és helyi antimikrobiális alkalmazási szabályokat.

Az antimikrobiális rezisztencia szelekciójának alacsonyabb kockázatával rendelkező antibiotikumot (alacsonyabb AMEG-kategória) kell használni az első vonalbeli kezeléshez, amennyiben az érzékenységi vizsgálat azt sugallja, hogy ez a megközelítés valószínűleg hatásos.

Túlérzékenységi reakció jelentkezése esetén azonnal megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A tularomicin irritálja a szemet. Ha véletlenül a szembe kerül, tiszta vízzel azonnal ki kell öblíteni. A tularomicin a bőrrel érintkezve bőrzékenységet okozhat, aminek eredményeként pl.: bőrpír (erythema) és/vagy bőrgyulladás alakulhat ki. Ha a készítmény véletlenül a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

Alkalmazás után kezet kell mosni.

Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Ha véletlen érintkezés után túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel (az alábbi tüneteket felismerve pl.: viszketés, légzési nehézség, csalánkiütés, az arc duzzanata, hányinger, hányás), megfelelő kezelést kell alkalmazni. Azonnal orvoshoz kell fordulni, és az orvosnak meg kell mutatni a használati utasítást vagy a címkét.

A környezet védelmére irányuló különleges óvintézkedések:

Nem értelmezhető.

3.6 Mellékhatások

Sertés:

Nagyon gyakori (>1 állat / 10 kezelt állat):	Az injekció beadásának helyén fibrózis ¹ , Az injekció beadásának helyén vérzés ¹ , Az injekció beadásának helyén ödéma ¹ , Az injekció beadásának helyén reakció ²
---	---

¹ Az injekció beadása után körülbelül 30 napig fennállhat

² Reverzibilis átmeneti vérbőség

Fontos a mellékhatások bejelentése. Ez lehetővé teszi az állatgyógyászati készítmény biztonságosságának folyamatos nyomon követését. A jelentéseket lehetőség szerint az állatorvoson keresztül kell elküldeni a forgalomba hozatali engedély jogosultja felé, vagy a nemzeti mellékhatás figyelő rendszeren keresztül az illetékes nemzeti hatóság felé. A vonatkozó elérhetőségeket lásd a használati utasításban.

3.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható. A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény nem rendelkezik bizonyított teratogén, főtotoxikus vagy maternotoxikus hatással.

3.8 Gyógyszerkölcsönhatás és egyéb interakciók

Nem ismert.

3.9 Az alkalmazás módja és az adagolás

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak oldalába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény /10 ttkg mennyiségnek). 40 kg fölötti testtömeg esetén az adagot úgy kell elosztani, hogy ne fecskendezzünk 4 ml- nél nagyobb mennyiséget egy helyre.

Légzőszervi megbetegedések esetén a kezelést a megbetegedés korai szakaszában ajánlott elvégezni és a kezelés eredményét a beadást követő 48 órában javasolt értékelni. Amennyiben a légzőszervi tünetek nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, vagy visszaesés tapasztalható, akkor a kezelést másik antibiotikummal kell folytatni a klinikai tünetek megszűnéséig.

A megfelelő adagolás érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A több adagos injekciós üveghez a záródugó fölőlslegesen sok átszúrásának elkerülésére- leszívó tűt vagy sorozatoltó fecskendőt ajánlott használni. A záródugó negyvenszer szúrható át biztonságosan.

3.10 A túladagolás tünetei (valamint – adott esetben – sürgősségi intézkedések és antidotumok)

10 kg körüli malacokban a terápiás adag három-ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket – visítás és nyugtalanság – lehetett megfigyelni. Combizomba történő beadáskor sántaságot is észleltek.

3.11 Egyedi felhasználási korlátozások és különleges felhasználási feltételek, ideértve az antimikrobiális és a parazitaellenes állatgyógyászati készítmények alkalmazásának korlátozását is a rezisztencia kialakulási kockázatának mérséklése érdekében

Nem értelmezhető.

3.12 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Sertés (hús és egyéb ehető szövetek): 13 nap.

4. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

4.1 Állatgyógyászati ATC kód: QJ01FA94

{a legalacsonyabb meghatározható szintig (pl. kémiai vegyület alcsoport)}

4.2 Farmakodinámia

A tularomicin egy fermentációs eredetű, felszintetikus antimikrobás hatású makrolid vegyület. Más makrolidoktól a hosszú hatástartama különbözteti meg, amely részben a három amin csoportjának tulajdonítható és ennél fogva sorolták be triamilid csoportba.

A makrolidok bakteriosztatikus antibiotikumok és a baktérium riboszóma RNS-éhez való szelektív kötődésük révén gátolják annak fehérjeszintézisét. Hatásukat azáltal fejtik ki, hogy a transzlokációs folyamat során élénkítik a peptidil-tRNS-nek a riboszómáról való leválását.

A tularomicin *in vitro* hatékony *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* valamint a sertés leggyakoribb légzőszervi kórokozóival szemben. Néhány *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolátum esetében magasabb minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket találtak.

A Klinikai és Laboratóriumi Szabványok Intézete (KLSZI) megállapította a klinikai töréspontot tularomicinre *M. haemolytica*, *P. multocida*, és szarvasmarha légzőszervi eredetű *H. somni* és a sertés légzőszervi eredetű *P. multocida* és *B. bronchiseptica* esetében, azaz $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ érzékeny és $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ rezisztens. Sertés légzőszervi eredetű *A. pleuropneumoniae* vizsgálatakor a töréspont $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ -nél lett meghatározva. Lemezdifúziós módszerrel végzett klinikai töréspontot szintén publikált a KLSZI (CLSI dokumentum VET08 4. Kiadás, 2018) tularomicinről. A *H. parasuis*-ra nincs klinikai töréspont megállapítva. Sem az EUCAST sem a CLSI nem fejlesztett ki szabvány módszert az állatorvosi *Mycoplasma* fajok vizsgálatára, így nem lettek magyarázó kritériumok kialakítva.

A makrolidokkal szembeni rezisztencia a riboszómális RNS-t (rRNS) vagy bizonyos riboszóma fehérjéket kódoló gének mutációjával; a 23S rRNS cél helyeződés enzimatisz módosulásával (metiláció), amely általában a linkozamidokkal és a B csoportú sztreptograminokkal szembeni keresztrezisztencia kialakulását eredményezi (MLS_B rezisztencia); enzimes inaktiválás révén; vagy makrolid efflux által jöhet létre. Az MLS_B rezisztencia lehet alapvető vagy gerjesztett. A rezisztencia kromoszómális vagy plazmid kódolású és átvihető is lehet, ha transzpozonokhoz vagy plazmidokhoz, integrálódó vagy kapcsolódó elemekhez csatlakozik. Továbbá a *Mycoplasma* genomikus képlékenysége felerősödik a nagy kromoszóma fragmentumok horizontális átvitele során.

Kísérletes vizsgálatokban a tularomicin az antibakteriális hatás mellett immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatást is mutatott. Szarvasmarha és sertés eredetű polimorfonukleáris sejtekben (PMN-ek, neutrofilek) a tularomicin támogatja az apoptózist (programozott sejthalál) és az apoptotikus sejtek makrofágok általi eliminálását a szervezetből. Csökkenti a leukotrién B4 és a CXCL-8 gyulladáshoz köztartósok képződését, illetve indukálja a gyulladáscsökkentő és a gyulladás megszüntetésében szerepet játszó lipid, a lipoxin A4 termelődését.

4.3 Farmakokinetika

Sertésben egyetlen 2,5 mg/ttkg adag izomba adása esetén a tularomicin farmakokinetikai profilját szintén a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}) hozzávetőleg 0,6 $\mu\text{g/ml}$ volt; ezt az értéket kb. 30 perccel a beadás után (T_{max}) érte el. A tüdő homogenizátumban a tularomicin koncentráció jelentősen magasabb volt, mint a plazmában. Bebizonyosodott, hogy a tularomicin alapvetően a neutrofil és az alveolaris makrofágokban akkumulálódik. Mindamelllett, a tularomicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúcskoncentrációt lassú csökkenés követi 91 órás plazmafelezési idővel (t_{1/2}). A plazmafehérjékhez való kötődés alacsony, kb. 40 %. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 13,2 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően a sertésben a tularomicin biológiai értékesülése kb. 88 %-os volt.

5. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

5.1 Főbb inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

5.2 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 évig.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 napig.

5.3 Különleges tárolási előírások

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

5.4 A közvetlen csomagolás jellege és összetétele

I-es típusú üveg fluoropolimer bevonatú klórbutil dugóval és alumínium zárókupakkal.

Kiszerelések:

Kartondoboz 1 db 50 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 100 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 250 ml-es injekciós üveggel.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

5.5 A fel nem használt állatgyógyászati készítmények vagy az állatgyógyászati készítmények alkalmazása után keletkező hulladékok ártalmatlanítására vonatkozó különleges óvintézkedések

A gyógyszerek nem kerülhetnek a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba.

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt vagy az állatgyógyászati készítmény alkalmazása után keletkező hulladékokat az állatgyógyászati készítményre vonatkozó helyi előírásoknak és a nemzeti hulladékgyűjtési előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.

6. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Elanco

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/20/258/006-008

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020/09/16

9. A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA LEGUTÓBBI FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

ÉÉÉÉ. hónap NN.

10. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK BESOROLÁSA

Kizárólag állatorvosi vényre kiadható állatgyógyászati készítmény.

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ érhető el a készítmények uniós adatbázisában (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

II. MELLÉKLET

[Not applicable for MRP/DCP/SRP and national procedures]

A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Nincs.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa 100 mg/ml oldatos injekció

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tulatromicin 100 mg/ml

3. KISZERELÉSI EGYSÉG

20 ml

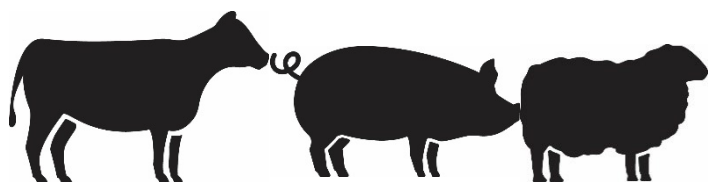
50 ml

100 ml

250 ml

4. CÉLÁLLAT FAJOK

Szarvasmarha, sertés és juh.



5. JAVALLATOK

6. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szarvasmarha: szubkután alkalmazásra.

Sertés és juh: intramuszkuláris alkalmazásra.

7. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:

Hús és egyéb ehető szövetek:

Szarvasmarha: 22 nap.

Sertés: 13 nap.

Juh: 16 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.

Nem alkalmazható a várható ellés előtti 2 hónapon belül azoknál a vemhes állatoknál, amelyek emberi fogyasztásra szánt tejet fognak termelni.

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp. {hh/éééé}

Felbontás után 28 napon belül felhasználandó.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK**10. „ALKALMAZÁS ELŐTT OLVASSA EL A HASZNÁLATI UTASÍTÁST!” SZAVAK**

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

11. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

12. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

13. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Elanco 

14. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KARTONDOBOZ (500 ml)****1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE**

Increxxa 100 mg/ml oldatos injekció

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tulatromicin 100 mg/ml

3. KISZERELÉSI EGYSÉG

500 ml

4. CÉLÁLLAT FAJOK

Szarvasmarha

**5. JAVALLATOK****6. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Szubkután alkalmazásra.

7. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:

Hús és egyéb ehető szövetek: 22 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejtermelő állatoknál nem engedélyezett.

Nem alkalmazható a várható ellés előtti 2 hónapon belül azoknál a vemhes állatoknál, amelyek emberi fogyasztásra szánt tejtermelő állatok.

8. LEJÁRATI IDŐ

Exp. {hh/éééé}

Felbontás után 28 napon belül felhasználható.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK

10. „ALKALMAZÁS ELŐTT OLVASSA EL A HASZNÁLATI UTASÍTÁST!” SZAVAK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

11. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

12. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

13. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Elanco 

14. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/2/20/258/005

15. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**KARTONDOBOZ (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE**

Increxxa 25 mg/ml oldatos injekció

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tulatromicin 25 mg/ml

3. KISZERELÉSI EGYSÉG50 ml
100 ml
250 ml**4. CÉLÁLLAT FAJOK**

Sertés.

**5. JAVALLATOK****6. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Intramuszkuláris alkalmazásra.

7. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐÉlelmezés-egészségügyi várakozási idő:
Hús és egyéb ehető szövetek: 13 nap.**8. LEJÁRATI IDŐ**Exp. {hh/éééé}
Felbontás után 28 napon belül felhasználandó.**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK**

10. „ALKALMAZÁS ELŐTT OLVASSA EL A HASZNÁLATI UTASÍTÁST!” SZAVAK

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

11. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

12. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

13. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Elanco 

14. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

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

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

15. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (100 ml, 250 ml)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa 100 mg/ml oldatos injekció

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tulatromicin 100 mg/ml

3. CÉLÁLLAT FAJOK

Szarvasmarha, sertés és juh.



4. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szarvasmarha: **s.c.**

Sertés és juh: **i.m.**

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:

Hús és egyéb ehető szövetek:

Szarvasmarha: 22 nap.

Sertés: 13 nap.

Juh: 16 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.

Nem alkalmazható a várható ellés előtti 2 hónapon belül azoknál a vemhes állatoknál, amelyek emberi fogyasztásra szánt tejet fognak termelni.

6. LEJÁRATI IDŐ

Exp. {hh/éééé}

Felbontás után 28 napon belül felhasználandó.

7. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (500 ml)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa 100 mg/ml oldatos injekció

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tulatromicin 100 mg/ml

3. CÉLÁLLAT FAJOK

Szarvasmarha



4. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szubkután alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:
Hús és egyéb ehető szövetek: 22 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.
Nem alkalmazható a várható ellés előtti 2 hónapon belül azoknál a vemhes állatoknál, amelyek emberi fogyasztásra szánt tejet fognak termelni.

6. LEJÁRATI IDŐ

Exp. {hh/éééé}
Felbontás után 28 napon belül felhasználandó.

7. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Elanco logo

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG (100 ml, 250 ml)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa 25 mg/ml oldatos injekció

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tulatromicin 25 mg/ml

3. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés.



4. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intramuszkuláris alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

5. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:
Hús és egyéb ehető szövetek: 13 nap.

6. LEJÁRATI IDŐ

Exp. {hh/éééé}
Felbontás után 28 napon belül felhasználandó.

7. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ÓVINTÉZKEDÉSEK

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Elanco logo

9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

**A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG (20 ml / 50 ml)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa



2. A HATÓANYAGOK MENNYISÉGI ADATAI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

4. LEJÁRATI IDŐ

Exp. {hh/éééé}

Felbontás után 28 napon belül felhasználandó.

**A KISMÉRETŰ KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG (50 ml)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Increxxa



2. A HATÓANYAGOK MENNYISÉGI ADATAI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot {Gy.sz.}

4. LEJÁRATI IDŐ

Exp. {hh/éééé}

Felbontás után 28 napon belül felhasználandó.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

1. Az állatgyógyászati készítmény neve

Increxxa 100 mg/ml oldatos injekció szarvasmarhák, sertések és juhok számára

2. Összetétel

Minden ml tartalmaz:

Hatóanyagok:

Tulatromicin 100 mg

Segédanyagok:

Monotioglicerol 5 mg

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

3. Céllát fajok

Szarvasmarha, sertés és juh.



4. Terápiás javallatok

Szarvasmarha

A *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* és *Mycoplasma bovis* fajok okozta szarvasmarhák légzőszervi megbetegedése (BRD) kezelésére és metafilaxisára. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor használható, ha a betegséget az állományban már megállapították.

A *Moraxella bovis* okozta szarvasmarhák fertőző keratokonjunktivitisze (IBK) kezelésére.

Sertés

A *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* fajok okozta sertések légzőszervi megbetegedése (SRD) kezelésére és metafilaxisára. A készítmény csak akkor alkalmazható, ha a betegséget az állományban már megállapították. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor alkalmazható, ha a sertéseknél a betegség kialakulása 2–3 napon belül feltételezhető.

Juh

Szisztémás kezelést igénylő *Dichelobacter nodosus* okozta fertőző pododermatitisz (panarícium) korai stádiumában történő kezelésre.

5. Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a hatóanyaggal, más makrolid antibiotikumokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

6. Különleges figyelmeztetések

Különleges figyelmeztetések:

A célkórokozó(k)ban a tularomicin és más makrolidok közötti keresztrezisztenciát mutattak ki. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazását gondosan meg kell fontolni, ha az érzékenységi vizsgálat a tularomicinnel szembeni rezisztenciát mutatott ki, mert a készítmény hatékonysága csökkenhet. Nem alkalmazható együtt más, hasonló hatásmechanizmussal rendelkező antimikrobiális készítményekkel, mint pl. más makrolidok vagy linkozamidok.

Juh

A lábvég-megbetegedések antimikrobiális terápiájának hatékonyságát a nedves környezet, illetve a nem megfelelő tartási és takarmányozási körülmények csökkenthetik. Ezért az antimikrobiális kezelést a környezet higiénijának javítása, például száraz alom biztosítása kell, hogy kísérje.

Enyhe panarícium esetén az antimikrobiális kezelés nem indokolt. Mivel a tularomicin hatékonysága súlyos és krónikus esetekben korlátozottnak bizonyult, ezért alkalmazni csak a fertőző pododermatitisz (panarícium) korai stádiumában lehet.

Különleges óvintézkedések a célállatfajokon való biztonságos alkalmazáshoz:

Az állatgyógyászati készítmény csak az állatból azonosított célkórokozó(k) érzékenységi vizsgálatának eredménye alapján alkalmazható. Ha ez nem lehetséges, a kezelést a célkórokozók érzékenységének és a telepi helyi/regionális járványtani ismeretének alapján kell elvégezni. Az állatgyógyászati készítmény használatánál figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és helyi antimikrobiális alkalmazási szabályokat.

Az antimikrobiális rezisztencia szelekciójának alacsonyabb kockázatával rendelkező antibiotikumot (alacsonyabb AMEG-kategória) kell használni az első vonalbeli kezeléshez, amennyiben az érzékenységi vizsgálat azt sugallja, hogy ez a megközelítés valószínűleg hatásos.

Túlérzékenységi reakció jelentkezése esetén azonnal megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A tularomicin irritálja a szemet. Ha véletlenül a szembe kerül, tiszta vízzel azonnal ki kell öblíteni. A tularomicin a bőrrel érintkezve bőrirritációt okozhat, aminek eredményeként pl.: bőrpír (erythema) és/vagy bőrgyulladás alakulhat ki. Ha a készítmény véletlenül a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

Alkalmazás után kezét kell mosni.

Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Ha véletlen érintkezés után túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel (az alábbi tüneteket felismerve pl.: viszketés, légzési nehézség, csalánkiütés, az arc duzzanata, hányinger, hányás), megfelelő kezelést kell alkalmazni. Azonnal orvoshoz kell fordulni, és az orvosnak meg kell mutatni a használati utasítást vagy a címkét.

Vemhesség és laktáció:

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható. A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény nem rendelkezik bizonyított teratogén, fötotoxikus vagy maternotoxikus hatással.

Gyógyszerköcsönhatás és egyéb interakciók:

Nem ismert.

Túlادagolás:

Szarvasmarhában az ajánlott adag háromszorosának, ötszörösének vagy tízszeresének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető tüneteket lehetett megfigyelni, mint például: nyugtalanság, fejrázás, a padozat kaparása, és a takarmányfölvétel rövid ideig tartó csökkenése. A javasolt adag 5–6- szorosát kapó teheneknél enyhe szívizom-elfajulást állapítottak meg.

10 kg körüli malacokban a terápiás adag három-ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket – visítás és nyugtalanság – lehetett megfigyelni. Combizomba történő beadáskor sántaságot is észleltek.

Fiatal bárányokban (kb. 6 hetes korig) az ajánlott adag háromszorosának vagy ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket lehetett megfigyelni, mint például fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, gyakori lefekvés és felkelés, hátrálás és bégetés.

Főbb inkompatibilitások:

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

7. Mellékhatások

Szarvasmarha:

Nagyon gyakori

(>1 állat / 10 kezelt állat):

Az injekció beadásának helyén fibrózis¹, Az injekció beadásának helyén vérzés¹, Az injekció beadásának helyén ödéma¹, Az injekció beadásának helyén fájdalom², Az injekció beadásának helyén reakció³, Az injekció beadásának helyén duzzanat¹

¹ A s.c. injekció beadása után körülbelül 30 napig fennállhat

² Átmeneti a s.c. beadást követően

³ Reverzibilis átmeneti vérbőség

Sertés:

Nagyon gyakori

(>1 állat / 10 kezelt állat):

Az injekció beadásának helyén fibrózis¹, Az injekció beadásának helyén vérzés¹, Az injekció beadásának helyén ödéma¹, Az injekció beadásának helyén reakció²

¹ Az injekció beadása után körülbelül 30 napig fennállhat

² Reverzibilis átmeneti vérbőség

Juh:

Nagyon gyakori

(>1 állat / 10 kezelt állat):

Diszkomfortérzés¹

¹ Átmeneti, néhány percen belül megszűnő: fejrázás, a beadás helyének dörzsölése, hátrálás

Fontos a mellékhatások bejelentése. Ez lehetővé teszi a készítmény biztonságosságának folyamatos nyomon követését. Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost! A mellékhatásokat a forgalombahozatali engedély jogosultjának is bejelentheti a jelen használati utasítás végén található elérhetőségeken vagy a nemzeti mellékhatás figyelő rendszeren keresztül: Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal, Állatgyógyászati Termékek Igazgatósága
Postafiók 30, H- 1525 Budapest
E-mail: E-pharmacovigilance@nebih.gov.hu
Honlap: <https://portal.nebih.gov.hu/-/pharmacovigilance>

8. Adagolás állatfajok szerint, az alkalmazás módszere és módja

Szarvasmarha

Szubkután alkalmazásra.

Egyetlen szubkután injekció 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény/40 ttkg mennyiségnek). 300 kg testtömeg fölött az adagot el kell osztani úgy, hogy 7,5 ml-nél több ne kerüljön egy helyre.

Sertés

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak oldalába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény /40 ttkg mennyiségnek). 80 kg fölötti testtömeg esetén az adagot úgy kell elosztani, hogy ne fecskendezzünk 2 ml- nél nagyobb mennyiséget egy helyre.

Juh

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak izomzatába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény /40 ttkg mennyiségnek).

9. A helyes alkalmazásra vonatkozó útmutatás

Légzőszervi megbetegedések esetén a kezelést a megbetegedés korai szakaszában ajánlott elvégezni és a kezelés eredményét a beadást követő 48 órában javasolt értékelni. Amennyiben a légzőszervi tünetek nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, vagy visszaesés tapasztalható, akkor a kezelést másik antibiotikummal kell folytatni a klinikai tünetek megszűnéséig.

A megfelelő adagolás érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A több adagos injekciós üveghez a záródugó fölöslegesen sok átszúrásának elkerülésére leszívó tűt vagy sorozatoltó fecskendőt ajánlott használni. A záródugó negyvenszer szűrhető át biztonságosan.

10. Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Szarvasmarha (hús és egyéb ehető szövetek): 22 nap.

Sertés (hús és egyéb ehető szövetek): 13 nap.

Juh (hús és egyéb ehető szövetek): 16 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tejet termelő állatoknál nem engedélyezett.

Nem alkalmazható a várható ellés előtti 2 hónapon belül azoknál a vemhes állatoknál, amelyek emberi fogyasztásra szánt tejet fognak termelni.

11. Különleges tárolási óvintézkedések

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén az Exp. után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 napig.

12. Az ártalmatlanná tételre vonatkozó különleges óvintézkedések

A gyógyszerek nem kerülhetnek a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba!

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt vagy az állatgyógyászati készítmény alkalmazása után keletkező hulladékokat az állatgyógyászati készítményre vonatkozó helyi előírásoknak és a nemzeti hulladékgyűjtési előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Ezek az intézkedések a környezetet védik.

Kérdezze meg a kezelő állatorvost vagy a gyógyszerészt, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket!

13. Az állatgyógyászati készítmények besorolása

Kizárólag állatorvosi vényre kiadható állatgyógyászati készítmény.

14. A forgalombahozatali engedély száma(i) és a kiszerelések

EU/2/20/258/001-005

Kiszerelések:

Kartondoboz 1 db 20 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 50 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 100 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 250 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 500 ml-es injekciós üveggel.

Az 500 ml-es üvegek sertések és juhok kezelésére nem használhatók.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

15. A használati utasítás legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

{ÉÉÉÉ. HH.}

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ érhető el a készítmények uniós adatbázisában (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kapcsolattartási adatok

A forgalombahozatali engedély jogosultja és kapcsolattartási adatai a feltételezett mellékhatások bejelentése céljából:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven, Németország

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

Österreich

Tel: +43 720116570

PV.AUT@elancoah.com

España

Tel: +34 518890402

PV.ESP@elancoah.com

Polska

Tel.: +48 221047306

PV.POL@elancoah.com

France

Tél: +33 975180507

PV.FRA@elancoah.com

Portugal

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com

Hrvatska

Tel: +36 18088411

PV.HRV@elancoah.com

România

Tel: +40 376300400

PV.ROU@elancoah.com

Ireland

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com

Slovenija

Tel: +386 82880093

PV.SVN@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**Slovenská republika**

Tel: +420 228880231

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

Puh/Tel: +358 753252088

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

Tel: +46 108989397

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

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.com

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,

37530 Pocé-sur-Cisse, Franciaország

17. További információk

A tultatromicin egy fermentációs eredetű, félszintetikus antimikrobás hatású makrolid vegyület. Más makrolidoktól a hosszú hatástartama különbözteti meg, amely részben a három amin csoportjának tulajdonítható és ennél fogva sorolták be triamilid csoportba.

A makrolidok bakteriosztatikus antibiotikumok és a baktérium riboszóma RNS-éhez való szelektív kötődésük révén gátolják annak fehérjeszintézisét. Hatásukat azáltal fejtik ki, hogy a transzlokációs folyamat során élénkítik a peptidil-tRNS-nek a riboszómáról való leválását.

A tultatromicin *in vitro* hatékony *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Mycoplasma bovis* és *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* mint a szarvasmarha és a sertés leggyakoribb légzőszervi kórokozóival szemben. Néhány *Histophilus somni* és *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolátum esetében magasabb minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket találtak. A fertőző pododermatitiszhez (panarícium) leggyakrabban társított patogén, a virulens *Dichelobacter nodosus* ellen a tultatromicin hatékonyságát *in vitro* bizonyították.

A Klinikai és Laboratóriumi Szabványok Intézete (KLSZI) megállapította a klinikai töréspontot tultatromicinre *M. haemolytica*, *P. multocida*, és szarvasmarha légzőszervi eredetű *H. somni* és a sertés légzőszervi eredetű *P. multocida* és *B. bronchiseptica* esetében, azaz ≤ 16 mikrogramm/ml érzékeny és ≥ 64 mikrogramm/ml rezisztens. Sertés légzőszervi eredetű *A. pleuropneumoniae* vizsgálatkor a töréspont

≤ 64 mikrogramm/ml-nél lett meghatározva. Lemezdiffúziós módszerrel végzett klinikai töréspontot szintén publikált a KLSZI (CLSI dokumentum VET08 4. Kiadás, 2018) tultatromicinről. A *H. parasuis*-ra

nincs klinikai töréspont megállapítva. Sem az EUCAST sem a CLSI nem fejlesztett ki szabvány módszert az állatorvosi *Mycoplasma* fajok vizsgálatára, így nem lettek magyarázó kritériumok kialakítva.

A tultatromicin *in vitro* ugyancsak hatékony a szarvasmarha fertőző keratokonjunktivitiszét (IBK) leggyakrabban okozó baktériummal, a *Moraxella bovis*-szal szemben.

A makrolidokkal szembeni rezisztencia a riboszómális RNS-t (rRNS) vagy bizonyos riboszóma fehérjéket kódoló gének mutációjával; a 23S rRNS cél helyeződés enzimatis módosulásával (metiláció), amely általában a linkozamidokkal és a B csoportú sztreptograminokkal szembeni keresztrezisztencia kialakulását eredményezi (MLS_B rezisztencia); enzimes inaktiválás révén; vagy makrolid efflux által jöhet létre. Az MLS_B rezisztencia lehet alapvető vagy gerjesztett. A rezisztencia kromoszómális vagy plazmid kódolású és átvihető is lehet, ha transzpozonokhoz vagy plazmidokhoz, integrálódó vagy kapcsolódó elemekhez csatlakozik. Továbbá a Mycoplasma genomikus képlékenysége felerősödik a nagy kromoszóma fragmentumok horizontális átvitele során.

Kísérletes vizsgálatokban a tulatromicin az antibakteriális hatás mellett immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatást is mutatott. Szarvasmarha és sertés eredetű polimorfonukleáris sejtekben (PMN-ek, neutrofilek) a tulatromicin támogatja az apoptózist (programozott sejthalál) és az apoptózis sejt makrofágok általi kilökődését a szervezetből. Csökkenti a leukotrién B₄ és a CXCL-8 gyulladásos mediátorok képződését, illetve indukálja a gyulladáscsökkentő és a gyulladás megszüntetésében szerepet játszó lipíd, a lipoxin A₄ termelődését.

Egyetlen 2,5 mg/ttkg adag bőr alá juttatása esetén szarvasmarhában a tulatromicin farmakokinetikai profilját a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazma koncentráció (C_{max}) hozzávetőleg 0,5 mikrogramm/ml; ez az érték kb. 30 perccel a beadás után (T_{max}) alakul ki. A tüdő homogenizátumban a tulatromicin koncentráció jelentősen magasabb értéket ér el, mint a plazmában. Bizonyított tény, hogy a tulatromicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris makrofágokban akkumulálódik. Mindamellett, a tulatromicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúscsökkentő koncentrációt lassú csökkenés követi 90 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjékhez való kötődés alacsony, kb. 40 %. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 11 l/kg volt. Szubkután beadást követően szarvasmarhában a tulatromicin biológiai értékesülése kb. 90 %-os volt.

Sertésben egyetlen 2,5 mg/ttkg adag izomba adása esetén a tulatromicin farmakokinetikai profilját szintén a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}) hozzávetőleg 0,6 mikrogramm/ml volt; ezt az értéket kb. 30 perccel a beadás után (T_{max}) érte el. A tüdő homogenizátumban a tulatromicin koncentráció jelentősen magasabb volt mint a plazmában. Bebizonyosodott, hogy a tulatromicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris makrofágokban akkumulálódik. Mindamellett, a tulatromicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúscsökkentő koncentrációt lassú csökkenés követi 91 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjékhez való kötődés alacsony, kb. 40 %. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 13,2 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően a sertésben a tulatromicin biológiai értékesülése kb. 88 %-os volt.

Juhban egyetlen 2,5 mg/ttkg adagban intramuszkulárisan adott tulatromicin maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 1,19 µg/ml, 15 perccel a beadás után (T_{max}) alakult ki, 69,7 órás plazmafelezési idővel ($t_{1/2}$). A plazmafehérjékhez kötődés mértéke 60–75 %. Az intravénás beadást követően az állandósult plazmaszint idején megállapított megoszlási térfogat (V_{ss}) 31,7 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően juhban a tulatromicin biológiai értékesülése 100 %-os volt.

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

1. Az állatgyógyászati készítmény neve

Increxxa 25 mg/ml oldatos injekció sertések számára

2. Összetétel

Minden ml tartalmaz:

Hatóanyagok:

Tulatromicin 25 mg

Segédanyagok:

Monotioglicerol 5 mg

Tiszta, színtelen vagy enyhén sárga színű oldat.

3. Céllát fajok



Sertés.

4. Terápiás javallatok

A *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és *Bordetella bronchiseptica* fajok okozta sertések légzőszervi megbetegedése (SRD) kezelésére és metafilaxisára. A készítmény csak akkor alkalmazható, ha a betegséget az állományban már megállapították. Az állatgyógyászati készítmény csak akkor alkalmazható, ha a sertéseknél a betegség kialakulása 2–3 napon belül feltételezhető.

5. Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a hatóanyaggal, más makrolid antibiotikumokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

6. Különleges figyelmeztetések

Különleges figyelmeztetések:

A célkórokozó(k)ban a tulatromicin és más makrolidok közötti keresztrezisztenciát mutattak ki. Az állatgyógyászati készítmény alkalmazását gondosan meg kell fontolni, ha az érzékenységi vizsgálat a tulatromicinre szembeni rezisztenciát mutatott ki, mert a készítmény hatékonysága csökkenhet. Nem alkalmazható együtt más, hasonló hatásmechanizmussal rendelkező antimikrobiális készítményekkel, mint pl. más makrolidok vagy linkozamidok.

Különleges óvintézkedések a céllát fajokon való biztonságos alkalmazáshoz:

Az állatgyógyászati készítmény csak az állatból azonosított célkórokozó(k) érzékenységi vizsgálatának eredménye alapján alkalmazható. Ha ez nem lehetséges, a kezelést a célkórokozók

érzékenysége és a telepi helyi/regionális járványtani ismeretének alapján kell elvégezni. Az állatgyógyászati készítmény használatánál figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és helyi antimikrobiális alkalmazási szabályokat.

Az antimikrobiális rezisztencia szelekciójának alacsonyabb kockázatával rendelkező antibiotikumot (alacsonyabb AMEG-kategória) kell használni az első vonalbeli kezeléshez, amennyiben az érzékenységi vizsgálat azt sugallja, hogy ez a megközelítés valószínűleg hatásos.

Túlérzékenységi reakció jelentkezése esetén azonnal megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A tultatromicin irritálja a szemet. Ha véletlenül a szembe kerül, tiszta vízzel azonnal ki kell öblíteni. A tultatromicin a bőrrel érintkezve bőrzérzékenységet okozhat, aminek eredményeként pl.: bőrpír (erythema) és/vagy bőrgyulladás alakulhat ki. Ha a készítmény véletlenül a bőrre kerül, szappannal és vízzel azonnal le kell mosni.

Alkalmazás után kezet kell mosni.

Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Ha véletlen érintkezés után túlérzékenységi reakció gyanúja merül fel (az alábbi tüneteket felismerve pl.: viszketés, légzési nehézség, csalánkiütés, az arc duzzanata, hányinger, hányás), megfelelő kezelést kell alkalmazni. Azonnal orvoshoz kell fordulni, és az orvosnak meg kell mutatni a használati utasítást vagy a címkét.

Vemhesség és laktáció:

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható. A patkányokon és nyulakon végzett laboratóriumi vizsgálatok szerint a készítmény nem rendelkezik bizonyított teratogén, főtotoxikus vagy maternotoxikus hatással.

Gyógyszerkölsönhatás és egyéb interakciók:

Nem ismert.

Túladagolás:

10 kg körüli malacokban a terápiás adag három-ötszörösének hatására a beadás helyének diszkomfortjára visszavezethető, átmeneti tüneteket – visítás és nyugtalanság – lehetett megfigyelni. Combizomba történő beadáskor sántaságot is észleltek.

Főbb inkompatibilitások:

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

7. Mellékhatások

Sertés:

Nagyon gyakori

(>1 állat / 10 kezelt állat):

Az injekció beadásának helyén fibrózis ¹, Az injekció beadásának helyén vérzés ¹, Az injekció beadásának helyén ödéma ¹, Az injekció beadásának helyén reakció ²

¹ Az injekció beadása után körülbelül 30 napig fennállhat

² Reverzibilis átmeneti vérbőség

Fontos a mellékhatások bejelentése. Ez lehetővé teszi a készítmény biztonságosságának folyamatos nyomon követését. Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost! A mellékhatásokat a forgalombahozatali engedély jogosultjának is bejelentheti a jelen használati utasítás végén található elérhetőségeken vagy a nemzeti mellékhatás figyelő rendszeren keresztül: Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal, Állatgyógyászati Termékek Igazgatósága

Postafiók 30, H- 1525 Budapest

E-mail: E-pharmacovigilance@nebih.gov.hu

Honlap: <https://portal.nebih.gov.hu/-/pharmacovigilance>

8. Adagolás állatfajok szerint, az alkalmazás módszere és módja

Intramuszkuláris alkalmazásra.

Egyetlen intramuszkuláris injekció a nyak oldalába 2,5 mg tularomicin/ttkg adagban (megfelel 1 ml állatgyógyászati készítmény /10 ttkg mennyiségnek). 40 kg fölötti testtömeg esetén az adagot úgy kell elosztani, hogy ne fecskendezzünk 4 ml- nél nagyobb mennyiséget egy helyre.

9. A helyes alkalmazásra vonatkozó útmutatás

Bármely légzőszervi megbetegedés esetében a kezelést a megbetegedés korai szakaszában ajánlott elvégezni és a kezelés hatását a beadást követő 48 órában javasolt értékelni. Amennyiben a légzőszervi tünetek nem enyhülnek, vagy éppen súlyosbodnak, vagy visszaesés tapasztalható, akkor a kezelést másik antibiotikummal kell a klinikai tünetek megszűnéséig folytatni.

A megfelelő adagolás érdekében a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni. A több adagos injekciós üveghez a záródugó fölőselegesen sok átszúrásának elkerülésére leszívó tűt vagy sorozatoltó fecskendőt ajánlott használni. A záródugó negyvenszer szúrható át biztonságosan.

10. Élelmezés-egészségügyi várakozási idő

Hús és egyéb ehető szövetek: 13 nap.

11. Különleges tárolási óvintézkedések

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Ez az állatgyógyászati készítmény különleges tárolási körülményeket nem igényel.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén az Exp. után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 napig.

12. Az ártalmatlanná tételre vonatkozó különleges óvintézkedések

A gyógyszerek nem kerülhetnek a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba!

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt vagy az állatgyógyászati készítmény alkalmazása után keletkező hulladékokat az állatgyógyászati készítményre vonatkozó helyi előírásoknak és a nemzeti hulladékgyűjtési előírásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani. Ezek az intézkedések a környezetet védik.

Kérdezze meg a kezelő állatorvost vagy a gyógyszerészt, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket!

13. Az állatgyógyászati készítmények besorolása

Kizárólag állatorvosi vényre kiadható állatgyógyászati készítmény.

14. A forgalombahozatali engedély száma(i) és a kiszerelések

EU/2/20/258/006-008

Kiszerelések:

Kartondoboz 1 db 50 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 100 ml-es injekciós üveggel.

Kartondoboz 1 db 250 ml-es injekciós üveggel.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

15. A használati utasítás legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

{ÉÉÉÉ. HH.}

Erről az állatgyógyászati készítményről részletes információ érhető el a készítmények uniós adatbázisában (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kapcsolattartási adatok

A forgalombahozatali engedély jogosultja és kapcsolattartási adatai a feltételezett mellékhatások bejelentése céljából:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven, Németország

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

Danmark
Tlf: +45 78775477
PV.DNK@elancoah.com

Deutschland
Tel: +49 32221852372
PV.DEU@elancoah.com

Eesti
Tel: +372 8807513
PV.EST@elancoah.com

Ελλάδα
Τηλ: +386 82880097
PV.GRC@elancoah.com

España
Tel: +34 518890402
PV.ESP@elancoah.com

France
Tél: +33 975180507
PV.FRA@elancoah.com

Hrvatska
Tel: +36 18088411
PV.HRV@elancoah.com

Ireland
Tel: +44 3308221732
PV.IRL@elancoah.com

Ísland
Sími: +45 89875379
PV.ISL@elancoah.com

Italia
Tel: +39 0282944231
PV.ITA@elancoah.com

Κύπρος
Τηλ: +386 82880095
PV.CYP@elancoah.com

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

Magyarország
Tel.: +36 18506968
PV.HUN@elancoah.com

Malta
Tel: +36 18088530
PV.MLT@elancoah.com

Nederland
Tel: +31 852084939
PV.NLD@elancoah.com

Norge
Tlf: +47 81503047
PV.NOR@elancoah.com

Österreich
Tel: +43 720116570
PV.AUT@elancoah.com

Polska
Tel.: +48 221047306
PV.POL@elancoah.com

Portugal
Tel: +351 308801355
PV.PRT@elancoah.com

România
Tel: +40 376300400
PV.ROU@elancoah.com

Slovenija
Tel: +386 82880093
PV.SVN@elancoah.com

Slovenská republika
Tel: +420 228880231
PV.SVK@elancoah.com

Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 753252088
PV.FIN@elancoah.com

Sverige
Tel: +46 108989397
PV.SWE@elancoah.com

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

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:
FAREVA Amboise
Zone Industrielle, 29 route des Industries,

17. További információk

A tulatromicin egy fermentációs eredetű, félszintetikus antimikrobás hatású makrolid vegyület. Más makrolidoktól a hosszú hatástartama különbözteti meg, amely részben három amin csoportjának tulajdonítható és ennél fogva sorolták be triamilid csoportba.

A makrolidok bakteriosztatikus antibiotikumok és a baktérium riboszóma RNS-éhez való szelektív kötődésük révén gátolják annak fehérjeszintézisét. Hatásukat azáltal fejtik ki, hogy a transzlokációs folyamat során élénkítik a peptidil-tRNS-nek a riboszómáról való leválását.

A tulatromicin *in vitro* hatékony *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* és a *Bordetella bronchiseptica*, a sertés leggyakoribb légzőszervi kórokozóival szemben. Néhány *Histophilus somni* és *Actinobacillus pleuropneumoniae* izolátum esetében magasabb minimális gátló koncentráció (MIC) értékeket találtak.

A Klinikai és Laboratóriumi Szabványok Intézete (KLSZI) megállapította a klinikai töréspontot tulatromicinre a sertés légzőszervi eredetű *P. multocida* és *B. bronchiseptica* esetében, azaz ≤ 16 mikrogramm/ml érzékeny és ≥ 64 mikrogramm/ml rezisztens. Sertés légzőszervi eredetű *A. pleuropneumoniae* vizsgálatoknál a töréspont ≤ 64 mikrogramm/ml-nél lett meghatározva. Lemezdifúziós módszerrel végzett klinikai töréspontot szintén publikált a KLSZI (CLSI dokumentum VET08 4. Kiadás, 2018) tulatromicinről. A *H. parasuis*-ra nincs klinikai töréspont megállapítva. Sem az EUCAST sem a CLSI nem fejlesztett ki szabvány módszert az állatorvosi *Mycoplasma* fajok vizsgálatára, így nem lettek magyarázó kritériumok kialakítva.

A makrolidokkal szembeni rezisztencia a riboszómális RNS-t (rRNS) vagy bizonyos riboszóma fehérjéket kódoló gének mutációjával; a 23S rRNS cél helyeződés enzimikus módosulásával (metiláció), amely általában a linkozamidokkal és a B csoportú sztreptograminokkal szembeni keresztrezisztencia kialakulását eredményezi (MLS_B rezisztencia); enzimes inaktiválás révén; vagy makrolid efflux által jöhet létre. Az MLS_B rezisztencia lehet alapvető vagy gerjesztett. A rezisztencia kromoszómális vagy plazmid kódolású és átvihető is lehet, ha transzpozonokhoz vagy plazmidokhoz, integrálódó vagy kapcsolódó elemekhez csatlakozik. Továbbá a *Mycoplasma* genomikus képlékenysége felerősödik a nagy kromoszóma fragmentumok horizontális átvitele során.

Kísérletes vizsgálatokban a tulatromicin az antibakteriális hatás mellett immunmoduláns és gyulladáscsökkentő hatást is mutatott. Szarvasmarha és sertés eredetű polimorfonukleáris sejtekben (PMN-ek, neutrofilek) a tulatromicin támogatja az apoptózist (programozott sejthalál) és az apoptózisos sejtek makrofágok általi kiürülését a szervezetből. Csökkenti a leukotrién B4 és a CXCL-8 gyulladásos mediátorok képződését, illetve indukálja a gyulladáscsökkentő és a gyulladás megszüntetésében szerepet játszó lipid, a lipoxin A4 termelődését.

Sertésben egyetlen 2,5 mg/ttkg adag izomba adása esetén a tulatromicin farmakokinetikai profilját szintén a gyors és kiterjedt felszívódás, az ezt követő nagyfokú eloszlás és a lassú kiürülés jellemzi. A maximális plazmakoncentráció (C_{max}) hozzávetőleg 0,6 mikrogramm/ml volt; ezt az értéket kb. 30 perccel a beadás után (T_{max}) érte el. A tüdő homogenizátumban a tulatromicin koncentráció jelentősen magasabb volt mint a plazmában. Bebizonyosodott, hogy a tulatromicin alapvetően a neutrofil és az alveoláris makrofágokban akkumulálódik. Mindamellett, a tulatromicin *in vivo* koncentrációja a fertőzés helyén, a tüdőben nem ismert. Általános eloszlás tekintetében a csúscsökkentő koncentrációt lassú csökkenés követi 91 órás plazmafelezési idővel (t_{1/2}). A plazmafehérjéhez való kötődés alacsony, kb. 40 %. A vénás beadást követően megállapított stacionárius térfogat eloszlás (V_{ss}) 13,2 l/kg volt. Intramuszkuláris beadást követően a sertésben a tulatromicin biológiai értékesülése kb. 88 %-os volt.