

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Principio attivo:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Monotioglicerolo 5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Bovini, suini e ovini

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Bovini

Per il trattamento e metafilassi della malattia respiratoria del bovino (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* sensibili alla tulatromicina. Prima di impegnare il prodotto deve essere stabilita la presenza della malattia nel gruppo. Per il trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis* sensibile alla tulatromicina.

Suini

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

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

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

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

Ovini

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

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

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del medicinale veterinario dovrebbe essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia si dovrebbe basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio. Durante l'uso del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali, sull'uso di prodotti antimicrobici.

L'uso del prodotto diverso dalle istruzioni fornite nel RCP può aumentare la prevalenza dei batteri resistenti alla tulatromicina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B a causa della potenziale cross resistenza.

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

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

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

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

Lavarsi le mani dopo l'uso.

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

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

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

La somministrazione sottocutanea del medicinale veterinario nel bovino causa molto comunemente reazioni dolorose transitorie e gonfiori locali al punto di inoculo che possono persistere fino a 30 giorni. Tali reazioni non sono state osservate nei suini e negli ovini dopo somministrazione intramuscolare.

Reazioni patomorfologiche al punto di inoculo (incluse manifestazioni reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono molto comuni per circa 30 giorni dopo la somministrazione nei bovini e suini.

Negli ovini segni transitori di disagio (scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, indietreggiamento) sono molto comuni dopo l'iniezione intramuscolare. Questi segni si risolvono nel giro di pochi minuti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

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

Studi di laboratorio sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici.

La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

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

Nessuna conosciuta.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Bovini

Uso sottocutaneo.

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

Suini

Uso intramuscolare.

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

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

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

Ovini

Uso intramuscolare.

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

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

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

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

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

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

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

4.11 Tempo(i) di attesa

Bovini (carne e visceri): 22 giorni.

Suini (carne e visceri): 13 giorni.

Ovini (carne e visceri): 16 giorni.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

Codice ATCvet: QJ01FA94.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Informazioni farmacocinetiche

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Monotioglicerolo
Glicole propilenico
Acido citrico
Acido cloridrico, diluito (per correzione pH)
Idrossido di sodio (per correzione pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità principali

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

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

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

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 20 ml.
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 50 ml.
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.
Scatola di cartone contenente 1 flacone da 500 ml.

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

EU/2/20/258/001-005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/09/2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

Principio attivo:

Tulatromicina 25 mg

Eccipienti:

Monotiglicerolo 5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini.

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

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

4.3 Controindicazioni

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

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

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del prodotto dovrebbe essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non è possibile, la terapia deve basarsi sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio. Durante l'uso del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali sull'uso di prodotti antimicrobici.

L'uso del prodotto diverso dalle istruzioni fornite nel RCP può aumentare la prevalenza dei batteri resistenti a tulatromicina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B a causa della potenziale cross resistenza.

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

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

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

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

Lavarsi le mani dopo l'uso.

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

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

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

Reazioni patomorfologiche al punto di inoculo (incluse manifestazioni reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono presenti per circa 30 giorni dopo la somministrazione.

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

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

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

Nessuna conosciuta.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Uso intramuscolare.

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

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

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

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

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

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

4.11 Tempo(i) di attesa

Carne e visceri: 13 giorni.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

Codice ATCvet: QJ01FA94.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

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

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

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

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

5.2 Informazioni farmacocinetiche

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Monotioglicerolo
Glicole propilenico
Acido citrico
Acido cloridrico, diluito (per correzione pH)
Idrossido di sodio (per correzione pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità principali

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

6.3 Periodo di validità

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

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

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

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

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 50 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

EU/2/20/258/006 -008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16/09/2020.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non pertinente.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO**
- C. INDICAZIONE DEI LMR**
- D. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI IMPIEGO

Medicinale veterinario soggetto a prescrizione.

C. INDICAZIONE DEI LMR

Il principio attivo d'Increxxa è una sostanza consentita come descritto nella tabella 1 dell'allegato del Regolamento (UE) N. 37/2010 della Commissione:

Sostanza farmacologica mente attiva	Residuo marcatore	Specie animali	LMR	Tessuti campione	Altre disposizioni	Classificazione terapeutica
Tulatromicina	(2R, 3S, 4R,5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-ethyl-3,4,10,13-tetrahydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[[3,4,6-trideoxy-3-o)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopent-de-can-15-one espresso in equivalenti di tulatromicina	Ovino, caprino	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Muscolo Grasso Fegato Rene	Non per l'uso negli animali da cui viene prodotto il latte per il consumo umano.	Agenti anti-infettivi / antibiotici
		Bovino	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Muscolo Grasso Fegato Rene		
		Suino	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Muscolo Pelle e grasso in proporzioni naturali Fegato Rene		

Gli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 del RCP sono sostanze consentite per le quali la tabella 1 dell'allegato al Regolamento (UE) n. 37/2010 della Commissione indica che non sono richiesti LMR o sono sostanze che non rientrano nell'ambito di applicazione del Regolamento (CE) N. 470/2009 quando utilizzate come in questo medicinale veterinario.

D. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Requisiti specifici di farmacovigilanza:

La presentazione dello PSUR deve essere sincronizzata e presentata con la stessa frequenza del prodotto di riferimento.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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



2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini, suini e ovini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: uso sottocutaneo.
Suini e ovini: uso intramuscolare.
Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Carne e visceri:

Bovini: 22 giorni.

Suini: 13 giorni.

Ovini : 16 giorni.

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

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

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone (500 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini
tulatromicina



2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

500 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e visceri: 22 giorni.
Uso non autorizzato in bovine che producono latte per consumo umano.

Non usare in vacche o manze gravide destinate alla produzione di latte per il consumo umano nei 2 mesi prima della data prevista per il parto.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

EU/2/20/258/005

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini
tulatromicina



2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 25 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

50 ml
100 ml
250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempo di attesa:

Carne e visceri: 13 giorni.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI**

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

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

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

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

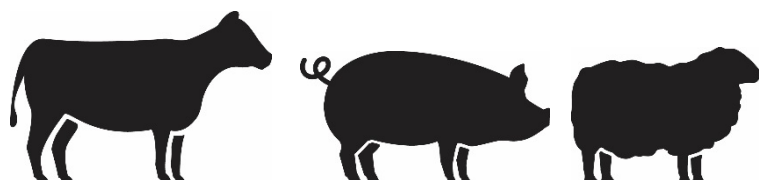
Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone (vetro - 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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



2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

100 ml
250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini, suini e ovini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Carne e visceri:

Bovini: 22 giorni.

Suini: 13 giorni.

Ovini: 16 giorni.

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

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

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

Scad {mese/anno}

Dopo l'apertura usare entro 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI****13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, SE PERTINENTE**

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"**15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

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

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lot {numero}

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

Increxxa 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini
tulatromicina

**2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI**

Tulatromicina 100 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

500 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini

6. INDICAZIONE(I)**7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

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

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Carne e visceri: 22 giorni.

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

Non usare in vacche o manze gravide, destinate alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi prima della data prevista per il parto.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

SCAD {mese/anno}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI****13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, SE PERTINENTE**

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

14. LA SCRITTA "TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI"**15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

EU/2/20/258/005

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE
--

Lot {numero}

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

Flacone (vetro - 100 ml / 250 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini
tulatromicina



2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI

Tulatromicina 25 mg/ml

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

4. CONFEZIONI

100 ml
250 ml

5. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini

6. INDICAZIONE(I)

7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e visceri: 13 giorni.

9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

10. DATA DI SCADENZA

Scad{mese/anno}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI

13. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED UTILIZZAZIONE, SE PERTINENTE

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria.

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

15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

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

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

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

17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE

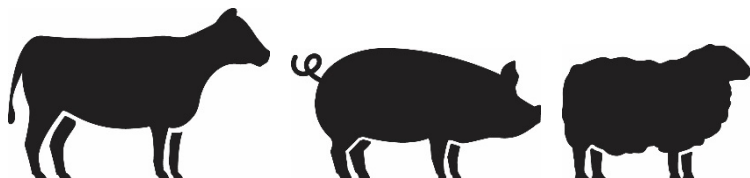
Lot {numero}

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

Flacone (vetro - 20 ml / 50 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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



2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Tulatromicina 100 mg/ml

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

20 ml

50 ml

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini: s.c.

Suini e ovini: i.m..

5. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempi di attesa:

Carne e visceri :

Bovini: 22 giorni.

Suini: 13 giorni.

Ovini: 16 giorni.

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

6. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

7. DATA DI SCADENZA

EXP {mese/anno}

Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

8. LA SCRITTA "SOLO PER USO VETERINARIO"

Solo per uso veterinario.

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

Flacone (vetro - 50 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile **per suini**
tulatromicina



2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Tulatromicina 25 mg/ml

3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI

50 ml

4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

i.m.

5. TEMPO(I) DI ATTESA

Tempo di attesa:
Carne e visceri: 13 giorni.

6. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

7. DATA DI SCADENZA

EXP {mese/anno}
Dopo l'apertura, usare entro 28 giorni.

8. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”

Solo per uso veterinario.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

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

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francia

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

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

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ogni ml contiene:

Principio attivo:

Tulatromicina 100 mg

Eccipienti:

Monotioglicerolo 5 mg

Soluzione iniettabile limpida da incolore a leggermente gialla.

4. INDICAZIONE(I)

Bovini

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

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

Suini

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

Ovini

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

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti.

6. REAZIONI AVVERSE

La somministrazione sottocutanea del medicinale veterinario nel bovino causa molto comunemente reazioni dolorose transitorie e gonfiori locali al punto di inoculo che possono persistere fino a 30 giorni. Tali reazioni non sono state osservate nel suino e nell'ovino dopo somministrazione intramuscolare.

Reazioni patomorfologiche al punto di inoculo (incluse manifestazioni reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono molto comuni per circa 30 giorni dopo la somministrazione nei bovini e suini.

Negli ovini segni transitori di disagio (scuotimento della testa, sfregamento del punto di inoculo, indietreggiamento) sono molto comuni dopo l'iniezione intramuscolare. Questi segni si risolvono nel giro di pochi minuti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Bovini, suini e ovini



8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Bovini

Uso sottocutaneo.

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

Suini

Uso intramuscolare.

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

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

Ovini

Uso intramuscolare

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

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

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

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

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Bovini (carne e visceri): 22 giorni.

Suini (carne e visceri): 13 giorni.

Ovini (carne e visceri): 16 giorni.

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

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

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta, dopo EXP.

Periodo di validità dopo prima apertura del contenitore: 28 giorni.

12. AVVERTENZE SPECIALI

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

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

Ovini:

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

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

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

L'uso del medicinale veterinario dovrebbe essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia si dovrebbe basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello dell'allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio. Durante l'uso del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali, sull'uso di prodotti antimicrobici.

L'uso del prodotto diverso dalle indicazioni fornite nel RCP può aumentare la prevalenza dei batteri resistenti alla tulatromicina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B a causa della potenziale cross resistenza.

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

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

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

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

Lavarsi le mani dopo l'uso.

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

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

Gravidanza e allattamento:

Studi di laboratorio sul ratto e sul coniglio non hanno evidenziato l'esistenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario durante la gravidanza e

l'allattamento non è stata stabilita. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto rischio/beneficio del veterinario responsabile.

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

Nessuna conosciuta.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

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

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

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

Incompatibilità principali:

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

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

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

Chiedere al proprio medico veterinario come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 20 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 50 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 500 ml.

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a ≤ 16 µg/ml sensibile e ≥ 64 µg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint sensibile è fissato a ≤ 64 µg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di 42 diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare gli agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

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

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

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

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

condizioni di steady-state (V_{ss}) determinato dopo somministrazione endovenosa è risultato pari a 1 l/kg. La biodisponibilità della tulatromicina dopo somministrazione sottocutanea nel bovino è risultata circa del 90%.

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

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

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:
Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini

1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Germania

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

FAREVA AMBOISE
Zone Industrielle,
29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse
Francia

2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Increxxa 25 mg/ml soluzione iniettabile per suini
Tulatromicina

3. INDICAZIONE DEL(I) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI

Ogni ml contiene:

Principio attivo:

Tulatromicina 25 mg

Eccipienti:

Monotioglicerolo 5 mg

Soluzione iniettabile limpida da incolore a leggermente gialla.

4. INDICAZIONE(I)

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

5. CONTROINDICAZIONI

Non usare in casi di ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o ad uno degli eccipienti.

6. REAZIONI AVVERSE

Reazioni patomorfologiche al punto di inoculo (incluse manifestazioni reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono presenti per circa 30 giorni dopo la somministrazione.

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Suini.



8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Una singola somministrazione intramuscolare di 2,5 mg tulatromicina/kg peso corporeo (pari a 1 ml/10 kg peso corporeo) nel collo.

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

9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

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

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

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Carne e visceri: 13 giorni.

11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta, dopo EXP.

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

12. AVVERTENZE SPECIALI

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

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

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

L'uso del medicinale veterinario dovrebbe essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia si dovrebbe basare sulle informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello dell'allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio.

Durante l'uso del medicinale veterinario, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali, sull'uso di prodotti antimicrobici.

L'uso del prodotto diverso dalle indicazioni fornite nel RCP può aumentare la prevalenza dei batteri resistenti alla tulatromicina e può diminuire l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B a causa della potenziale cross resistenza.

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

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

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

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

Lavarsi le mani dopo l'uso.

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

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

Gravidanza e allattamento:

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

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

Nessuna conosciuta.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

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

Incompatibilità principali:

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

13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI

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

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente.

14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Tutte le informazioni su questo medicinale veterinario si trovano sul sito Web dell'Agenzia Europea per i Medicinali (<http://www.ema.europa.eu/>).

15. ALTRE INFORMAZIONI

Confezioni:

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 50 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 100 ml.

Scatola di cartone contenente 1 flacone da 250 ml.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

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

per testare agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

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

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

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