

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadržava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Goveda, svinje i ovce

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Goveda

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti goveda (*engl.* BRD) uzrokovane bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i mikoplazmom *Mycoplasma bovis* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini.

Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (*engl.* IBK) uzrokovanog bakterijom *Moraxella bovis* osjetljivom na tulatromicin.

Svinje

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (*engl.* SRD) uzrokovane bakterijama i mikoplazmama: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti unutar 2 - 3 dana.

Ovce

Liječenje ranih faza zaraznog pododermatitisa (zarazne šepavosti ovaca) povezanog sa zaraznom *Dichelobacter nodosus* koji zahtijeva sustavnu terapiju.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju pomoćnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce

Učinkovitost antimikrobnog liječenja zarazne šepavosti ovaca može se smanjiti drugim faktorima, kao što su vlažni okolišni uvjeti i neodgovarajuće upravljanje farmom. Liječenje zarazne šepavosti ovaca stoga treba poduzeti zajedno s drugim mjerama za upravljanje stadom, na primjer osiguravanje suhog okruženja.

Antibiotska terapija benigne zarazne šepavosti ovaca ne smatra se prikladnom. Tulatromicin je pokazao ograničenu učinkovitost u ovaca s težim kliničkim znakovima ili kronične zarazne šepavosti ovaca, pa ga stoga treba dati samo u ranoj fazi zarazne šepavosti ovaca.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Primjenu veterinarsko-medicinskog proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije. Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice.

Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja s drugim makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Tulatromicin iritira oči. U slučaju nehotičnog izlaganja oka tulatromicinu, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis. U slučaju nehotičnog prolijevanja po koži, odmah isperite sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti prikladnu terapiju. Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Subkutana primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda kod goveda često uzrokuje prolazne bolne reakcije i lokalne otekline na mjestu injiciranja koje mogu potrajati do 30 dana. Takve reakcije nisu uočene kod svinja ili ovaca nakon intramuskularne primjene.

Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) vrlo su česte u goveda i svinja približno do 30 dana nakon injiciranja.

Nakon intramuskularne primjene u ovaca vrlo su učestali sljedeći znakovi nelagode koji su prolazni (tresenje glavom, trljanje mjesta primjene, povlačenje/odmicanje unatrag). Znakovi nestaju u roku od nekoliko minuta.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))

- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta i laktacije. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Goveda

Subkutana primjena.

Pojedinačna subkutana injekcija od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine). Prilikom liječenja goveda težih od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 ml.

Svinje

Intramuskularna primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 80 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 ml. U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injiciranja. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Ovce

Intramuskularna primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine) u vrat.

Da bi se osiguralo pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Kod goveda predoziranih trostrukom, peterostrukom ili deseterostrukom preporučenom dozom uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju nelagodi na mjestu injiciranja i uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila peterostruku do šesterostruku preporučenu dozu.

Kod odojaka od približno 10 kg koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

U janjadi (starih približno 6 tjedana), prilikom doziranja od tri ili pet puta veće doze od preporučene, zabilježeni su prolazni znakovi pripisani nelagodi na mjestu injiciranja, što uključuje hodaње unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta ubrizgavanja, ležanje i ustajanje, blejanje.

4.11 Karencija (e)

Goveda (meso i jestive iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i jestive iznutrice): 13 dana.

Ovce (meso i jestive iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena kod životinja koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Ne primjenjivati na gravidnim životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, unutar 2 mjeseca od očekivanog poroda.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski proizvodi za sustavnu upotrebu, makrolidi.
ATCvet kod: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino skupina; stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima goveda, odnosno svinja.

Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađene su u nekim izolatima *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Kod *in vitro* djelovanja protiv *Dichelobacter nodosus* (*vir*), dokazano je, da je bakterijski patogen najčešće povezan sa zaraznim pododermatitisom (zarazna šepavost) u ovaca.

Tulatromicin također ima *in vitro* djelovanje protiv *Moraxella bovis*, bakterijskog patogena koji je najčešće povezan sa заразним keratokonjunktivitisom goveda (IBK).

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni*, podrijetlom iz dišnog sustava goveda, i s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose **≤16 µg/mL za osjetljive izolate, a ≥ 64 µg/mL za rezistentne**. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi **≤64 µg/ml**. CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B)

rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim svojih antimikrobnih svojstava, u eksperimentalnim istraživanjima pokazalo se i njegovo svojstvo imunološkog moduliranja i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju protuupalnog medijatora leukotriena B₄ i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksin A₄.

5.2 Farmakokinetički podaci

Kada je tulatromicin primijenjen govedima kao pojedinačna subkutana doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil bio karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u plazmi bila je približno 0,5 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene ($T_{\max}$). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od 90 sati u plazmi. Vežanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 11 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon subkutane primjene u goveda bila je približno 90%.

Kada je tulatromicin primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u plazmi bila je približno 0,6 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene ($T_{\max}$). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vežanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.

U ovaca, farmakokinetički profil tulatromicina primijenjenog u 1 dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine intramuskularnim putem, maksimalnu koncentraciju u plazmi ($C_{\max}$) od 1,19 µg/ml postiže unutar 15 minuta ($T_{\max}$) nakon primjene, te mu eliminacijski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi 69,7 sati. Vežanje proteina plazme iznosilo je otprilike 60 - 75%. Nakon intravenoznog doziranja volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) bio je 31,7 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene u ovaca iznosila je 100%.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Monotioglicerol
Propilen glikol
Limunska kiselina
Klorovodična kiselina, razrijeđena (za reguliranje pH)
Natrijev hidroksid (za reguliranje pH)
Voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Staklena bočica tipa I s klorobutilnim čepom, obloženim fluoropolimerom i aluminijskom kapicom.

Veličina pakovanja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 20 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 500 ml.

Bočice od 500 ml ne smiju se upotrebljavati za svinje i ovce.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

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

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

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

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16/09/2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml sadržava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 25 mg

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra bezbojna do žućkasta otopina.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Svinje.

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (engl. SRD) uzrokovane bakterijama i mikoplazmama: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* i *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2 - 3 dana.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja.

Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije. Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice.

Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja s drugim makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije..

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Tulatromicin iritira oči. U slučaju nehotičnog izlaganja oka tulatromicinu, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis.

U slučaju nehotičnog prolijevanja po koži, odmah isperite sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju nehotičnog samoinjiciranja, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti prikladnu terapiju. Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) prisutne su približno do 30 dana nakon injiciranja.

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta i laktacije. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Intramuskularna primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina po kilogramu tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/10 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 40 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 4 ml.

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injiciranja. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Da bi osigurali pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Kod odojaka teških približno 10 kg koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

4.11 Karencija (e)

Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski proizvodi za sustavnu upotrebu, makrolidi.
ATCvet kod: QJ01FA94.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je, djelomično, rezultat njegovih triju amino skupina; stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima svinja. Povišena vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađena je u nekim izolatima *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose **≤16 µg/mL za osjetljive izolate, a ≥ 64 µg/mL za rezistentne**. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi ≤64 µg/ml. CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistentnost na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu rezistenciju s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonom, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim svojih antimikrobnih svojstava, u eksperimentalnim istraživanjima pokazalo se i njegovo svojstvo imunološkog moduliranja i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju protu-upalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksin A4.

5.2 Farmakokinetički podaci

Kada je tulatromicin bio primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također bio karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 $\mu\text{g/ml}$; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Monotioglicerol
Propilen glikol
Limunska kiselina
Klorovodična kiselina, razrijeđena (za reguliranje pH)
Natrijev hidroksid (za reguliranje pH)
Voda za injekcije

6.2 Glavne inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 2 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Staklena bočica tipa I s klorobutilnim čepom, obloženim fluoropolimerom i aluminijskom kapicom.

Veličina pakovanja:
Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.
Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.
Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/20/258/006-008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16/09/2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove (<http://www.ema.europa.eu/>).

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE**
- C. IZVJEŠĆE O MRL**
- D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije u promet:

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Veterinarsko-medicinski proizvod se izdaje na veterinarski recept.

C. IZVJEŠĆE O MRL

Djelatna tvar u Increxxa je dozvoljena tvar kako je navedeno u tablici 1, Dodatka Uredbe Komisije (EU) br. 37/2010:

Farmakološki djelatna tvar	Marker rezidue	Životinjska vrsta	MRL	Ciljna tkiva	Ostale odredbe	Terapijska klasifikacija
Tulatromicin	(2R,3S,4R, 5R,8R,10R, 11R,12S, 13S,14R)-2- etil-3,4,10,13- tetra-hidroksi- 3,5,8,10,12,14 - heksametil- 11- [[3,4,6- trideoksi- 3- (dimetil- lamino)-β-D- ksilo- heksopiranosil oks]-1- oksa-6- azaciklopent- dekan-15- izražen kao ekvivalenti tulatromicina	Ovce, koze	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Mišić Mast Jetra Bubreg	Nije za uporabu na životinjama od kojih se proizvodi mlijeko za prehranu ljudi	Antiinfektivni agensi / Antibiotici
		Goveda	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Mišić Mast Jetra Bubreg		
		Svinje	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Mišić Koža i mast u prirodnom omjeru Jetra Bubreg		

Pomoćne tvari navedene u dijelu 6.1 SPC su dozvoljene tvari za koje je u tablici 1, Dodatka Uredbe Komisije (EU) br. 37/2010 navedeno da određivanje MRL nije nužno ili se smatra da se na njih ne primjenjuju odredbe Uredbe (EK) br. 470/2009 kada se primjenjuju u tim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

D. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Specifični zahtjevi farmakovigilancije:

Podnošenje periodičkih godišnjih izvješća (PSUR) treba uskladiti i podnositi u istim intervalima kao i za referentni VMP.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
tulatromicin



2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce

6. INDIKACIJA(E)

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Goveda: subkutana primjena.
Svinje i ovce: intramuskularna primjena.
Prije upotrebe pročitajte uputu.

8. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Meso i jestive iznutrice:

Goveda: 22 dana.

Svinje: 13 dana.

Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena kod životinja u laktaciji koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.
Ne primjenjivati na gravidnim životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, unutar 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

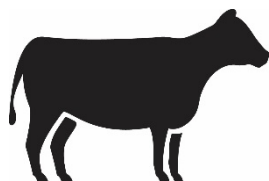
Lot {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija (500 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda
tulatromicin



2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

500 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda

6. INDIKACIJE

7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE

Subkutana primjena.
Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija(e): Meso i jestive iznutrice: 22 dana.

Nije odobrena primjena na kravama u laktaciji koja proizvodi mlijeko za ljudsku uporabu.
Ne primjenjivati na gravidnim kravama ili junicama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, unutar 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/20/258/005

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Kartonska kutija (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje
tulatromicin

**2. SASTAV DJELATNIH TVARI**

Tulatromicin 25 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

50 ml
100 ml
250 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje

6. INDIKACIJE**7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE**

Za intramuskularnu primjenu.
Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija: Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTRANJEM PAKOVANJU

Bočica (staklo - 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
tulatromicin



2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

100 ml

250 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce

6. INDIKACIJE

7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE

Goveda: s.c.

Svinje i ovce: i.m.

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Meso i jestive iznutrice:

Goveda: 22 dana.

Svinje: 13 dana.

Ovce: 16 dana.

Nije odobrena primjena na životinjama u laktaciji koja proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Ne primjenjivati na životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, unutar 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

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

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTRANJEM PAKOVANJU

Bočica (staklo - 500 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda
tulatromicin

**2. SASTAV DJELATNIH TVARI**

Tulatromicin 100 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

500 ml

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda

6. INDIKACIJE**7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE**

Subkutana primjena.
Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija(e):
Meso i jestive iznutrice: 22 dana.

Nije odobrena primjena na govedima u laktaciji koja proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.
Ne primjenjivati na gravidnim kravama ili junicama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, unutar 2 mjeseca od očekivanog poroda.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

16. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/2/20/258/005

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTRANJEM PAKOVANJU

Bočica (staklo - 100 ml / 250 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje
tulatromicin



2. SASTAV DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju

4. VELIČINA PAKOVANJA

100 ml
250 ml

5. CILJNE VRSTE

Svinje

6. INDIKACIJE

7. NAČIN I PUTEVI PRIMJENE

Za intramuskularnu primjenu.
Pročitati uputu o VMP prije primjene.

8. KARENCIJA(E)

Karencija:
Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTREBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

16. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

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

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

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot {broj}

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKOVANJIMA**

Bočica (staklo - 20 ml / 50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
tulatromicin



2. KOLIČINA DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 100 mg/ml

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU DOZA

20 ml

50 ml

4. PUTEVI PRIMJENE

Goveda: s.c.

Svinje i ovce: i.m.

5. KARENCIJA(E)

Karencija(e):

Meso i jestive iznutrice:

Goveda: 22 dana.

Svinje: 13 dana.

Ovce: 16 dana.

Nije za primjenu na životinjama čije mlijeko se koristi za ljudsku uporabu.

6. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Lot {broj}

7. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}

Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

8. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”
--

Samo za primjenu na životinjama.

**OSNOVNI PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA MALIM UNUTARNJIM
PAKOVANJIMA**

Bočica (staklo - 50 ml)

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml solution for injection for pigs.
tulathromycin



2. KOLIČINA DJELATNIH TVARI

Tulatromicin 25 mg/ml

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU DOZA

50 ml

4. PUTEVI PRIMJENE

i.m.

5. KARENCIJA(E)

Karencija:
Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

6. BROJ PROIZVODNE SERIJE

Lot {broj}

7. ROK VALJANOSTI

EXP {mjesec/godina}
Nakon otvaranja upotrijebite u roku od 28 dana.

8. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA”

Samo za primjenu na životinjama.

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP:
Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 100 mg/ml otopina za injekciju za goveda, svinje i ovce
tulatromicin

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Svaki ml sadržava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 100 mg

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg

Bistra bezbojna do žućkasta tekućina.

4. INDIKACIJE

Goveda

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti goveda (engl. BRD) uzrokovane bakterijama *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i mikoplazmom *Mycoplasma bovis* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Liječenje zaraznog keratokonjunktivitisa goveda (engl. IBK) povezanog s *Moraxella bovis* osjetljivom na tulatromicin.

Svinje

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja uzrokovane *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2 - 3 dana.

Ovce

Liječenje ranih faza zaraznog pododermatitisa (zarazne šepavosti ovaca) povezanog sa zaraznom *Dichelobacter nodosus* koji zahtijeva sustavnu terapiju.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

6. NUSPOJAVE

Subkutana primjena ovog veterinarsko-medicinskog proizvoda kod goveda često uzrokuje prolazne bolne reakcije i lokalne otekline na mjestu injiciranja koje mogu potrajati do 30 dana. Takve reakcije nisu uočene kod svinja i ovaca nakon intramuskularne primjene. Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) vrlo su česte približno 30 dana nakon injiciranja u goveda i svinja.

Nakon intramuskularne primjene u ovaca vrlo su učestali sljedeći znakovi nelagode koji su prolazni (tresenje glavom, trljanje mjesta injiciranja, povlačenje/odmicanje unatrag). Znakovi nestaju u roku od nekoliko minuta.

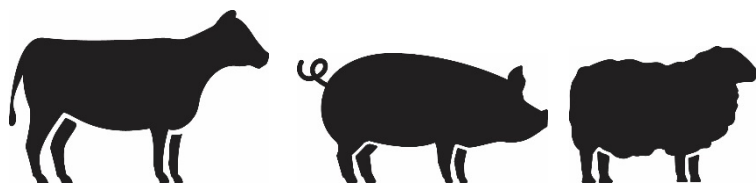
Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju ozbiljnu nuspojavu, čak i one nuspojave koje još nisu opisane u uputi o VMP, ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Goveda, svinje i ovce



8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUTEVI PRIMJENE

Goveda

Subkutana primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine).

Prilikom liječenja goveda težih od 300 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 7,5 ml.

Svinje

Intramuskularna primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 80 kg tjelesne težine, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto aplicira najviše 2 ml.

Ovce

Intramuskularna primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/40 kg tjelesne težine) u vrat.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injekcije. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Da bi se osiguralo pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

10. KARENCIJA(E)

Goveda (meso i jestive iznutrice): 22 dana.

Svinje (meso i jestive iznutrice): 13 dana.

Ovce (meso i jestive iznutrice): 16 dana.

Nije odobrena primjena kod životinja u laktaciji koje proizvode mlijeko za ljudsku uporabu.

Ne primjenjivati na gravidnim životinjama koje su namijenjene za proizvodnju mlijeka za ljudsku upotrebu, unutar 2 mjeseca od očekivanog poroda.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtjeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi poslije EXP.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: 28 dana.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Ovce:

Učinkovitost antimikrobnog liječenja zarazne šepavosti ovaca može se smanjiti drugim faktorima, kao što su vlažni okolišni uvjeti i neodgovarajuće upravljanje farmom. Liječenje zarazne šepavosti ovaca stoga treba poduzeti zajedno s drugim mjerama za upravljanje stadom, na primjer osiguravanje suhog okruženja.

Antibiotska terapija benigne zarazne šepavosti ovaca ne smatra se prikladnom. Tulatromicin je pokazao ograničenu učinkovitost u ovaca s težim kliničkim znakovima ili kronične zarazne šepavosti, pa ga stoga treba dati samo u ranoj fazi zarazne šepavosti ovaca.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije.

Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice. Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja drugim makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Tulatromicin iritira oči. Ako dođe do nehotičnog izlaganja oka, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis.

Ako dođe do nehotičnog prolijevanja po koži, odmah isprati sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se nehotice samoinjicira, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti prikladnu terapiju. Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Graviditet i laktacija:

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda nije utvrđena tijekom graviditeta i laktacije. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Nisu poznate.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Kod goveda predoziranih trostrukom, peterostrukom ili deseterostrukom preporučenom dozom uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju nelagodi na mjestu injiciranja i uključuju nemir, tresenje glavom, kopanje zemlje papkom i kratkotrajni gubitak apetita. Blaga degeneracija miokarda primijećena je kod goveda koja su primila peterostruku do šesterostruku preporučenu dozu.

Kod odojaka od približno 10 kg, koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

U janjadi (starih približno 6 tjedana), prilikom doziranja od tri ili pet puta veće doze od preporučene, zabilježeni su prolazni znakovi pripisani nelagodi na mjestu injiciranja, što uključuje hodaње unatrag, tresenje glavom, trljanje mjesta ubrizgavanja, ležanje i ustajanje, blejanje.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Veterinarsko-medicinski proizvodi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad.

Pitajte vašeg veterinara ili farmaceuta kako odlagati VMP koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličina pakovanja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 20 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 500 ml.

Bočice od 500 ml ne smiju se upotrebljavati za svinje i ovce.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je djelomično rezultat njegovih triju amino skupina, stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* i *Mycoplasma bovis*, te *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima goveda, odnosno svinja. Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađene su u nekim izolatima *Histophilus somni* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Kod *in vitro* djelovanja protiv *Dichelobacter nodosus* (*vir*), dokazano je, da je bakterijski patogen najčešće povezan sa zaraznim pododermatitisom (zarazna šepavost) u ovaca.

Tulatromicin također ima *in vitro* djelovanje protiv *Moraxella bovis*, bakterijskog patogena koji je najčešće povezan s заразним keratokonjunktivitisom goveda (IBK).

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *M. haemolytica*, *P. multocida* i *H. somni*, podrijetlom iz dišnog sustava goveda, i s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose **≤16 µg/mL za osjetljive izolate, a ≥ 64 µg/mL za rezistentne**. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi **≤64 µg/ml**. CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistencija na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu otpornost s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistencija); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistencija može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistencija može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genomskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata. Osim svojih antimikrobnih svojstava, u eksperimentalnim istraživanjima pokazalo se i njegovo svojstvo imunološkog moduliranja i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) goveda i svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju protuupalnog medijatora leukotriena B₄ i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksin A₄.

Kada je tulatromicin primijenjen na govedima kao pojedinačna subkutana doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil karakteriziran vrlo brzim i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u plazmi bila je približno 0,5 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene ($T_{\max}$). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog krila bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od 90 sati u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 11 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon subkutane primjene u goveda bila je približno 90%.

Kada je tulatromicin primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također karakteriziran vrlo brzim i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija ($C_{\max}$) u plazmi bila je približno 0,6 µg/ml; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene ($T_{\max}$). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.

U ovaca, farmakokinetički profil tulatromicina primijenjenog u 1 dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine intramuskularnim putem, maksimalnu koncentraciju u plazmi od 1,19 µg/ml postiže unutar 15 minuta ($T_{\max}$) nakon primjene, te mu eliminacijski poluvijek ($t_{1/2}$) iznosi 69,7 sati. Vezanje proteina plazme iznosilo je otprilike 60 - 75%. Nakon intravenoznog doziranja volumen raspodjele u mirnom u stanju ravnoteže (V_{ss}) bio je 31,7 l/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene u ovaca iznosila je 100%.

UPUTA O VMP:
Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Njemačka

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Increxxa 25 mg/ml otopina za injekciju za svinje
tulatromicin

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Svaki ml sadržava:

Djelatna tvar:

Tulatromicin 25 mg

Pomoćna tvar:

Monotioglicerol 5 mg

Bistra bezbojna do žućkasta tekućina.

4. INDIKACIJE

Liječenje i metafilaksa respiratorne bolesti svinja (engl. SRD) uzrokovane bakterijama i mikoplazmama: *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica* osjetljivima na tulatromicin. Prije upotrebe proizvoda treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. Veterinarsko-medicinski proizvod treba primijeniti samo ako se očekuje da će se bolest u svinja razviti za 2 - 3 dana.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na makrolidne antibiotike ili na bilo koju od pomoćnih tvari.

6. NUSPOJAVE

Patomorfološke reakcije na mjestu injiciranja (uključujući reverzibilne promjene kongestije, edeme, fibroze i krvarenja) prisutne su približno do 30 dana nakon injiciranja.

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, uključujući nuspojave koje još nisu opisane u uputi o VMP, ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinje



8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUTEVI PRIMJENE

Intramuskularna primjena.

Pojedinačna intramuskularna injekcija od 2,5 mg tulatromicina/kg tjelesne težine (ekvivalentno 1 ml/10 kg tjelesne težine) u vrat.

Pri liječenju svinja težih od 40 kg, dozu treba podijeliti tako da se na jedno mjesto ne aplicira više od 4 ml.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

U slučaju bolesti dišnih puteva preporučuje se liječiti životinje u ranim stadijima bolesti i procijeniti reakciju na liječenje unutar 48 sati nakon injekcije. Ako klinički znakovi respiratorne bolesti potraju, pogoršaju se ili se vrate, terapiju treba zamijeniti nekim drugim antibiotikom i nastaviti dok se klinički znakovi ne povuku.

Da bi se osiguralo pravilno doziranje, potrebno je što preciznije odrediti tjelesnu težinu kako bi se izbjeglo davanje premalene doze. Da se čep na bočici ne bi nepotrebno probadao, savjetuje se koristiti posebnu iglu za navlačenje ili automatsku brizgaljku za višekratno apliciranje. Čep se može sigurno probosti do 40 puta.

10. KARENCIJA

Meso i jestive iznutrice: 13 dana.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Ovaj veterinarsko-medicinski proizvod ne zahtjeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi poslije EXP.

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja spremnika: 28 dana.

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Javlja se unakrižna rezistencija na druge makrolide. Ne primjenjivati istovremeno s antimikrobnim tvarima sa sličnim načinom djelovanja, kao što su drugi makrolidi ili linkozamidi.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testiranju osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (na razini regije, farme) epidemiološkim podacima o osjetljivosti ciljne bakterije. Kod primjene proizvoda u obzir bi trebalo uzeti službene, nacionalne i regionalne antimikrobne smjernice. Korištenje proizvoda koje nije u skladu s uputama danim u SPC-u može povećati prevalenciju bakterija rezistentnih na tulatromicin i može smanjiti učinkovitost liječenja s drugim makrolidima, linkozamidima i sa streptogramima iz skupine B zbog moguće pojave unakrižne rezistencije.

Ako se pojavi reakcija preosjetljivosti, odmah treba započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Tulatromicin iritira oči. Ako dođe do nehotičnog izlaganja oka, odmah isperite oči čistom vodom.

Tulatromicin može uzrokovati preosjetljivost u kontaktu s kožom što za posljedicu može imati npr. crvenilo (eritem) i/ili dermatitis.

Ako dođe do nehotičnog prolijevanja po koži, odmah isprati sapunom i vodom.

Operite ruke nakon primjene.

U slučaju da se nehotice samoinjicira, odmah potražite pomoć liječnika i pokažite mu uputu o VMP ili etiketu.

U slučaju sumnje na reakciju preosjetljivosti nakon nehotičnog izlaganja (što se prepoznaje po npr. svrbežu, otežanom disanju, osipu, oteklini lica, mučnini i povraćanju) treba primijeniti prikladnu terapiju.

Odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Graviditet i laktacija:

Laboratorijska ispitivanja na štakorima i kunićima nisu dala nikakve dokaze teratogenog, fetotoksičnog ili maternotoksičnog učinka. Neškodljivost veterinarsko-medicinskog proizvoda tijekom graviditeta i laktacije nije utvrđena. Primijeniti samo nakon procjene odnosa koristi/rizika od strane odgovornog veterinara.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Nisu poznate.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Kod odojaka od približno 10 kg koji su dobili trostruku ili peterostruku terapijsku dozu uočeni su prolazni znakovi koji se pripisuju boli na mjestu injiciranja i uključuju pretjerano glasanje i nemir. Uočena je i šepavost ako je injekcija ubrizgana u stražnji ekstremitet.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTREBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Veterinarsko-medicinski proizvodi se ne smiju odlagati u otvorene vode ili kućni otpad

Pitajte vašeg veterinara ili farmaceuta kako odlagati veterinarsko-medicinske proizvode koji vam više nisu potrebni. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Detaljne informacije o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu su dostupne na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

15. OSTALE INFORMACIJE

Veličina pakovanja:

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 50 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 100 ml.

Kartonska kutija koja sadržava 1 bočicu od 250 ml.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Tulatromicin je polusintetičko makrolidno antimikrobno sredstvo koje potječe od produkta fermentacije. Razlikuje se od mnogih drugih makrolida po tome što ima dugotrajno djelovanje koje je djelomično rezultat njegovih triju amino-skupina, stoga je razvrstan u podskupinu triamilida.

Makrolidi su bakteriostatski antibiotici i inhibiraju biosintezu esencijalnih bjelančevina uslijed njihova selektivnog vezanja na bakterijsku ribosomsku RNK. Djeluju stimulacijom disocijacije peptidil-tRNK iz ribosoma tijekom procesa translokacije.

Tulatromicin je *in vitro* učinkovit protiv *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* i *Bordetella bronchiseptica*, bakterijskih patogena koji su najčešće povezani s respiratornim bolestima svinja. Povišene vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) pronađene su u nekim izolatima *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) odredio je granične vrijednosti tulatromicina za kliničke slučajeve infekcije s *P. multocida* i *B. bronchiseptica*, podrijetlom iz dišnog sustava svinja, koje iznose **$\leq 16 \mu\text{g/mL}$ za osjetljive izolate, a $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ za rezistentne**. Za *A. pleuropneumoniae* podrijetlom iz dišnog sustava svinja, određena granična vrijednost za osjetljivost iznosi **$\leq 64 \mu\text{g/mL}$** . CLSI je objavio granične vrijednosti tulatromicina na temelju metode difuzije diska (dokument VET08 CLSI-a, 4. izdanje, 2018.). Nisu dostupne granične vrijednosti za *H. parasuis*. Ni Europski odbor za ispitivanje antimikrobne osjetljivosti (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) ni CLSI nisu razvili standardne metode za ispitivanje antibakterijskih tvari protiv vrsta mikoplazmi podrijetlom iz životinja te stoga nisu određene ni granične vrijednosti.

Rezistentnost na makrolide može se razviti mutacijom u genima koji kodiraju ribosomsku RNK (rRNK) ili neke ribosomske proteine; enzimskom modifikacijom (metilacijom) ciljnog mjesta 23S rRNK, što općenito pobuđuje križnu otpornost s linkozamidima i streptograminima skupine B (MLS_B rezistentnost); enzimskom inaktivacijom; ili makrolidnim efluksom. MLS_B rezistentnost može biti konstitutivna ili inducibilna. Rezistentnost može biti kromosomska ili kodirana plazmidima i može se prenijeti ako je povezana s transpozonomima, plazmidima, integracijskim i konjugacijskim elementima. Uz to, genskoj plastičnosti mikoplazmi pridonosi horizontalni prijenos velikih kromosomskih fragmenata.

Osim svojih antimikrobnih svojstava, u eksperimentalnim istraživanjima pokazalo se i njegovo svojstvo imunološkog moduliranja i protuupalno djelovanje. U polimorfonuklearnim stanicama (PMN, neutrofili) svinja, tulatromicin potiče apoptozu (programirana smrt stanice) i klirens apoptoze stanica pomoću makrofaga. Smanjuje proizvodnju protuupalnog medijatora leukotriena B4 i CXCL-8 te inducira proizvodnju protuupalnih i „pro-resolving“ lipida lipoksin A4.

Kada je tulatromicin primijenjen na svinjama kao pojedinačna intramuskularna doza od 2,5 mg/kg tjelesne težine, njegov je farmakokinetički profil također karakteriziran vrlo brзом i ekstenzivnom apsorpcijom nakon koje je uslijedila opsežna distribucija i spora eliminacija. Maksimalna koncentracija (C_{max}) u plazmi bila je približno 0,6 $\mu\text{g/mL}$; ta je vrijednost postignuta približno 30 minuta nakon primjene (T_{max}). Koncentracije tulatromicina u homogenatu plućnog tkiva bile su znatno više od onih u plazmi. Postoje snažni dokazi značajne akumulacije tulatromicina u neutrofilima i alveolarnim makrofagima. Međutim, *in vivo* koncentracija tulatromicina na mjestu infekcije pluća nije poznata. Nakon vršnih koncentracija uslijedio je spori pad sustavne izloženosti s prividnim poluvijekom

eliminacije ($t_{1/2}$) od približno 91 sata u plazmi. Vezanje na proteine plazme bilo je nisko, približno 40%. Volumen raspodjele u stanju ravnoteže (V_{ss}) utvrđen nakon intravenske primjene bio je 13,2 L/kg. Bioraspoloživost tulatromicina nakon intramuskularne primjene na svinjama bila je približno 88%.