

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos naudalle, sialle ja lampaalle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatumysiini 100 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus	Määrällinen koostumus, jos tämä tieto on tarpeen eläinlääkkeen annostelemiseksi oikein
Monotioglyseroli	5 mg
Propyleeniglykoli	
Sitruunahappo	
Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätöön)	
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)	
Injektionesteisiin käytettävä vesi	

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

3. KLIINISET TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Nauta, sika ja lammas.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica*-, *Pasteurella multocida*-, *Histophilus somni*- tai *Mycoplasma bovis* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen eläinlääkkeen käyttöä.

Naudan infektiivisen keratokonjunktiviitin hoito (IBK, infectious bovine keratoconjunctivitis), kun sen aiheuttajana on *Moraxella bovis* -bakteeri.

Sika

Sian hengitystieinfektioiden hoito (SRD, swine respiratory disease) ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Pasteurella multocida*-, *Mycoplasma hyopneumoniae*-, *Haemophilus parasuis*- tai *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen eläinlääkkeen käyttöä. Eläinlääkettä tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

Lammas

Tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) varhaisvaiheiden hoito silloin, kun aiheuttajana on virulentti *Dichelobacter nodosus* ja sairaus vaatii systeemistä hoitoa.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibioteille tai apuaineille.

3.4 Erityisvaroitukset

Kohdepatogeneissa on osoitettu tulatromysiinin ja muiden makrolidien välistä ristiresistenssiä.

Eläinlääkkeen käyttöä on harkittava huolellisesti, kun herkkyysmäärittämisessä on todettu resistenssi tulatromysiinille, koska sen teho voi olla heikentynyt. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

Lammas

Sorkkavälin ajotulehduksen mikrobilääkehoidon teho voi heikentyä muista syistä, kuten märkien olosuhteiden sekä epäasianmukaisen maatilanhoidon takia. Sorkkavälin ajotulehduksen hoitoon tulee siksi liittää muita karjanhoidollisia toimenpiteitä, kuten kuivien elinolojen järjestäminen.

Hyvälaatuisen sorkkavälin ajotulehduksen antibiootihoidon ei katsota olevan asianmukaista. Tulatromysiinin teho on osoittautunut vähäiseksi lampaille, joilla on vaikeat kliiniset oireet tai krooninen sorkkavälin ajotulehdus, ja siksi sitä tulee antaa vain sairauden varhaisvaiheessa.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Eläinlääkkeen käytön pitää perustua kohdepatogeeni(e)n tunnistamiseen ja herkkyysmäärittäykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon pitää perustua epidemiologisiin tietoihin ja maatilakohtaiseen tai paikalliseen/alueelliseen tietoon kohdepatogeenien mikrobilääkeherkkyydestä.

Eläinlääkkeen käytössä on noudatettava virallisia kansallisia ja alueellisia ohjeita mikrobilääkkeiden käytöstä.

Ensilinjan hoitona on käytettävä antibioottia, johon liittyy pienempi mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riski (alempi AMEG-luokitus), silloin kun herkkyysmäärittäminen viittaa tällaisen hoidon todennäköiseen tehoon.

Jos yliherkkyysoireet ilmaantuvat, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava

Tulatromysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä. Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen. Jos vahingossa injoi itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys. Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus,

pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälllys.

Erietyiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan fibroosi ¹ , Injektiokohdan verenvuoto ¹ , Injektiokohdan edeema ¹ , Injektiokohdan kipu ² , Injektiokohdan reaktio ³ , Injektiokohdan turvotus ¹
---	--

¹ Voi kestää noin 30 päivää nahan alle annetun injektion jälkeen.

² Ohimenevä nahan alle annon jälkeen

³ Korjautuva verentungos

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan fibroosi ¹ , Injektiokohdan verenvuoto ¹ , Injektiokohdan edeema ¹ , Injektiokohdan reaktio ^{1,2}
---	---

¹ Voi kestää noin 30 päivää nahan alle annetun injektion jälkeen.

² Korjautuva verentungos

Lammas:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Epämukavuus ¹
---	--------------------------

¹ Ohimenevä, häviää muutamassa minuutissa: pään ravistelu, injeksiokohdan hankaaminen, peruuttaminen

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on pakkausselosteessa.

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella. Laboratoriotutkimuksissa rotalla ja kaneilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista, sikiötoksisista tai emolle toksisista vaikutuksista.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

3.9 Antoreitit ja annostus

Oikean annoksen varmistamiseksi eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein. Tulppa voidaan lävistää turvallisesti enintään 40 kertaa.

Nauta

Nahan alle.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 40 elopainokiloa) nahanalaisesti yhtenä injektiona. Hoidettaessa yli 300 kg painavaa nautaa annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 7,5 ml.

Sika

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 40 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan. Hoidettaessa yli 80 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 2 ml.

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluessa injektion antamisesta. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Lammas

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 40 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Kun naudalle annettiin kolme, viisi tai kymmenen kertaa suositusannoksia suurempia annoksia, havaittiin ohimeneviä, injektiokohdan ärsytykseen liittyviä oireita, joita olivat levottomuus, pään ravistelu, maan polkeminen ja lyhyen aikaa kestänyt ruokahaluttomuus. Lievää sydänlihaksen degeneraatiota on havaittu naudoilla, jotka saivat viisi tai kuusi kertaa suositeltua annosta suuremman annoksen.

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

Karitsoilla (noin 6 viikon ikäisillä), joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektiokohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena, määkimisenä.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lammas (teurastus): 16 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamiikka

Tulatromysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatumysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*, jotka ovat tavallisimmat naudan hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit, sekä bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Histophilus somni*- ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen. Teho *Dichelobacter nodosus (vir)* -bakteeriin, joka on yleisin lampaiden tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) aiheuttaja, on osoitettu *in vitro*.

Tulatumysiini tehoaa *in vitro* myös *Moraxella bovis* -bakteeriin, joka on tavallisin naudan infektiivistä keratokonjunktiviittia (IBK) aiheuttava bakteeri.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatumysiinin kliiniset raja-arvot naudan hengitysteistä peräisin oleville *M. haemolytica*-, *P. multocida*- ja *H. somni* -bakteereille sekä sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica* -bakteereille ovat ≤ 16 mikrog/ml herkille ja ≥ 64 mikrog/ml resistenteille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkyyden raja-arvo on ≤ 64 mikrog/ml. CLSI on myös julkaissut kiekkodiffuusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatumysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerejä ei siksi ole määritetty.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä ribosomaalista RNA:ta (rRNA) tai eräitä ribosomiproteiineja koodaavien geenien mutaatioiden seurauksena. Resistenssi voi syntyä myös ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan entsyymaattisen muuntumisen (metylaatio) kautta, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLSB-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsyymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLSB-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomeihin tai plasmideihin koodattua ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatumysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatumysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä naudan että sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissa) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B₄:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A₄:n tuotannon.

4.3 Farmakokinetiikka

Kun naudalle annettiin tulatromysiiniä subkutaanisesti kerta-annoksella 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettinen profiili oli seuraava: nopea ja laajamittainen imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskeläiminäatio. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,5 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{max}). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatromysiinin huomattavasta kertymisestä neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahvaa näyttöä, mutta sen *in vivo* pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen pitoisuus väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 90 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 11 l/kg. Naudalle annetun subkutaanisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 90 %.

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin samoin nopea ja laajamittainen imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskeläiminäatio. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen (T_{max}). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatromysiinin huomattavasta kertymisestä neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahvaa näyttöä, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli noin 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

Kun lampaalle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihakseen, farmakokineettinen profiili oli seuraava: huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 1,19 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 15 minuutissa (T_{max}), ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 69,7 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 60–75 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 31,7 l/kg. Lampaalle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli 100 %.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa.

5.2 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Tyyppin I lasinen injektio pulllo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty klooributyyli tulppa ja alumiinisuljin.

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi 500 ml:n injektiopullo.

500 ml:n injektiopulloja ei saa käyttää sikojen ja lampaiden hoitoon.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/20/258/001–005

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16.9.2020

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos sialle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatumysiini 25 mg

Apuaineet:

Apuaineiden ja muiden ainesosien laadullinen koostumus	Määrällinen koostumus, jos tämä tieto on tarpeen eläinlääkkeen annostelemiseksi oikein
Monotioglyseroli	5 mg
Propyleeniglykoli	
Sitruunahappo	
Kloorivetyhappo, laimea (pH:n säätöön)	
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)	
Injektionesteisiin käytettävä vesi	

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

3. KLIINISET TIEDOT

3.1 Kohde-eläinlaji(t)

Sika.

3.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sian hengitystieinfektioiden hoito (SRD, swine respiratory disease) ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Tätä eläinlääkettä tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

3.3 Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibioteille tai apuaineille.

3.4 Erityisvaroitukset

Kohdepatogeneissa on osoitettu tulatumysiinin ja muiden makrolidien välistä ristiresistenssiä.

Eläinlääkkeen käyttöä on harkittava huolellisesti, kun herkkyysmäärityksessä on todettu resistenssi tulatumysiinille, koska sen teho voi olla heikentynyt. Ei saa antaa samanaikaisesti

vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

3.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Eläinlääkkeen käytön pitää perustua kohdepatogeeni(e)n tunnistamiseen ja herkkyysmäärittäisiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon pitää perustua epidemiologisiin tietoihin ja maatilakohtaiseen tai paikalliseen/alueelliseen tietoon kohdepatogeenien mikrobilääkeherkkydestä.

Eläinlääkkeen käytössä on noudatettava virallisia kansallisia ja alueellisia ohjeita mikrobilääkkeiden käytöstä.

Ensilinjan hoitona on käytettävä antibioottia, johon liittyy pienempi mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riski (alempi AMEG-luokitus), silloin kun herkkyysmäärittäminen viittaa tällaisen hoidon todennäköiseen tehoon.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tulatomysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatomysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injoi itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät ympäristön suojeluun:

Ei oleellinen.

3.6 Haittatapahtumat

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):	Injektiokohdan fibroosi ¹ , Injektiokohdan verenvuoto ¹ , Injektiokohdan edeema ¹ , Injektiokohdan reaktio ^{1,2}
---	---

¹ Voi kestää noin 30 päivää injektion jälkeen.

² Korjautuva verentungos

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeiden turvallisuuden jatkuvan seurannan. Ilmoitukset lähetetään mieluiten eläinlääkärin kautta joko myyntiluvan haltijalle tai kansalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Lisätietoja yhteystiedoista on pakkausselosteessa.

3.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella. Laboratoriotutkimuksissa rotalla ja kaneilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista, sikiötoksisista tai emolle toksisista vaikutuksista.

3.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

3.9 Antoreitit ja annostus

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 10 elopainokiloa) yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

Hoidettaessa yli 40 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 4 ml.

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluessa injektion antamisesta. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Oikean annoksen varmistamiseksi eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Kun samasta injektio-pullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein. Tulppa voidaan lävistää turvallisesti enintään 40 kertaa.

3.10 Yliannostuksen oireet (sekä tarvittaessa toimenpiteet hätätilanteessa ja vasta-aineet)

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

3.11 Käyttöä koskevat erityiset rajoitukset ja erityiset käyttöehdot, mukaan lukien mikrobilääkkeiden ja eläimille tarkoitettujen loislääkkeiden käytön rajoitukset resistenssin kehittymisriskin rajoittamiseksi

Ei oleellinen.

3.12 Varoajat

Teurastus: 13 vrk.

4. FARMAKOLOGISET TIEDOT

4.1 ATCvet-koodi: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamiikka

Tulatromysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatomysiini tehoa *in vitro* bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatomysiinin kliiniset raja-arvot sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica*-bakteereille ovat ≤ 16 mikrog/ml herkille ja ≥ 64 mikrog/ml resistenteille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae*-bakteereille herkyyden raja-arvo on ≤ 64 mikrog/ml. CLSI on myös julkaissut kiekkoDIFFUSIOMENETELMÄÄN perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatomysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis*-bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerijä ei siksi ole määritetty.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä ribosomaalista RNA:ta (rRNA) tai eräitä ribosomiproteiineja koodaavien geenien mutaatioiden seurauksena. Resistenssi voi syntyä myös ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan entsyymaattisen muuntumisen (metylaatio) kautta, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLSB-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsyymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLSB-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomeihin tai plasmideihin koodattua ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta..

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatomysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatomysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä naudan että sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissa) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B4:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A4:n tuotannon.

4.3 Farmakokinetiikka

Kun sialle annettiin tulatomysiiniä lihakseen kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin nopea ja laajamittainen imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskäily. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen (T_{max}). Tulatomysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkoomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatomysiinin huomattavasta kertymisestä neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahvaa näyttöä, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli noin 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatomysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

5. FARMASEUTTISET TIEDOT

5.1 Merkittävät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa.

5.2 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

5.3 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

5.4 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Tyyppin I lasinen injektio pullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty klooributyyli tulppa ja alumiinisuljin.

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektio pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektio pullo.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole markkinoilla.

5.5 Erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään lääkkeiden paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä.

6. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco

7. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/20/258/006-008

8. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16.9.2020

9. VALMISTEYHTEENVEDON VIIMEISIMMÄN TARKISTUKSEN PÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

10. ELÄINLÄÄKKEIDEN LUOKITTELU

Eläinlääkemääräys.

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

LIITE II

MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Ei ole.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

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

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

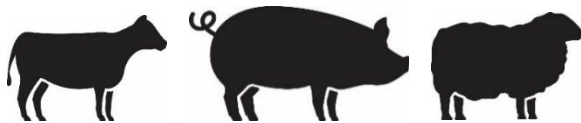
Tulatromysiini 100 mg/ml

3. PAKKAUSKOKO

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta, sika ja lammas



5. KÄYTTÖAIHEET

6. ANTOREITIT

Nauta: Nahan alle.
Sika ja lammas: Lihakseen.

7. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus:
Nauta: 22 vrk.
Sika: 13 vrk.
Lammas: 16 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}

Käytä lävistetty injektiopullo 28 vrk:n kuluessa.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

10. MERKINTÄ "LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ"

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"

Eläimille.

12. MERKINTÄ "EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE"

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco-logo

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

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

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

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

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

PAHVIKOTELO (500 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

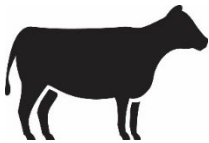
Tulatromysiini 100 mg/ml

3. PAKKAUSKOKO

500 ml

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta



5. KÄYTTÖAIHEET

6. ANTOREITIT

Nahan alle.

7. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 22 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}
Käytä lävistetty injektiopullo 28 vrk:n kuluessa.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

10. MERKINTÄ ”LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.


11. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco-

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/2/20/258/005

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

PAHVIKOTELO (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

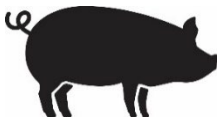
Tulatromysiini 25 mg/ml

3. PAKKAUSKOKO

50 ml
100 ml
250 ml

4. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika



5. KÄYTTÖAIHEET

6. ANTOREITIT

Lihakseen.

7. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 13 vrk.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}

Käytä lävistetty injektiopullo 28 vrk:n kuluessa.

9. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

10. MERKINTÄ ”LUE PAKKAUSSELOSTE ENNEN KÄYTTÖÄ”

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

11. MERKINTÄ ”ELÄIMILLE”

Eläimille.

12. MERKINTÄ ”EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

13. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco-logo

14. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

15. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

INJEKTIOPULLO (100 ml, 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

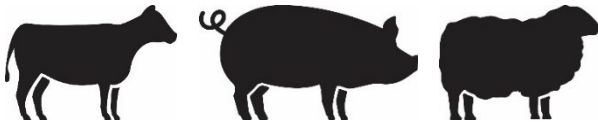
Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatomysiini 100 mg/ml

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta, sika ja lammas



4. ANTOREITIT

Nauta: s.c.
Sika ja lammas: i.m.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus:
Nauta: 22 vrk.
Sika: 13 vrk.
Lammas: 16 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco-logo

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

INJEKTIOPULLO (500 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos naudalle

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatomysiini 100 mg/ml

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta



4. ANTOREITIT

Nahan alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 22 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.
Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille lehmille tai hiehoille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco-logo

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

Injektiopullo (100 ml / 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

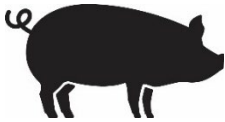
Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatomysiini 25 mg/ml

3. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika



4. ANTOREITIT

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

5. VAROAJAT

Varoaika:
Teurastus: 13 vrk.

6. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

7. SÄILYTYSTÄ KOSKEVAT ERITYISET VAROTOIMET

8. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Elanco-logo

9. ERÄNUMERO

Lot {numero}

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INJEKTIOPULLO (20 ml / 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

Tulatomysiini 100 mg/ml

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}

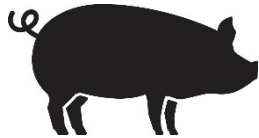
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

INJEKTIOPULLO 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN LAADULLISET OMINAISUUDET

Tulatomysiini 25 mg/ml

3. ERÄNUMERO

Lot {numero}

4. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Exp. {kk/vvvv}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos naudalle, sialle ja lampaalle

2. Koostumus

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 100 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä injektioneste, liuos.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Nauta, sika ja lammas



4. Käyttöaiheet

Nauta

Naudan hengitystieinfektioiden (BRD, bovine respiratory disease) hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys), kun aiheuttajana on *Mannheimia haemolytica*-, *Pasteurella multocida*-, *Histophilus somni*- tai *Mycoplasma bovis* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen eläinlääkkeen käyttöä.

Naudan infektiivisen keratokonjunktiviitin hoito (IBK, infectious bovine keratoconjunctivitis), kun sen aiheuttajana on *Moraxella bovis* -bakteeri.

Sika

Sian hengitysteiden infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys), kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Pasteurella multocida*-, *Mycoplasma hyopneumoniae*-, *Haemophilus parasuis*- tai *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen eläinlääkkeen käyttöä. Tätä eläinlääkevalmistetta tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

Lammas

Tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehdus) varhaisvaiheiden hoitoon, kun aiheuttajana on virulentti *Dichelobacter nodosus* ja sairaus vaatii systeemistä hoitoa.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Kohdepatogeneissa on osoitettu tulatromysiinin ja muiden makrolidien välistä ristiresistenssiä. Eläinlääkkeen käyttöä on harkittava huolellisesti, kun herkkyyismäärityksessä on todettu resistenssi tulatromysiinille, koska sen teho voi olla heikentynyt. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

Lammas:

Sorkkavälin ajotulehduksen mikrobilääkehoidon teho voi heikentyä muista syistä, kuten märkien olosuhteiden sekä epäasianmukaisen maatilanhoidon takia. Sorkkavälin ajotulehduksen hoitoon tulee siksi liittää muita karjanhoidollisia toimenpiteitä, kuten kuivien elinolojen järjestäminen. Hyvälaatuisen sorkkavälin ajotulehduksen antibiootihoidon ei katsota olevan asianmukaista. Tulatromysiinin teho on osoittautunut vähäiseksi lampaille, joilla on vaikeat kliiniset oireet tai krooninen sorkkavälin ajotulehdus, ja siksi sitä tulee antaa vain sairauden varhaisvaiheessa.

Erityiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajeilla:

Eläinlääkkeen käytön pitää perustua kohdepatogeeni(e)n tunnistamiseen ja herkkyyismäärityksiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon pitää perustua epidemiologisiin tietoihin ja maatilakohtaiseen tai paikalliseen/alueelliseen tietoon kohdepatogeenien mikrobilääkeherkkyydestä.

Eläinlääkkeen käytössä on noudatettava virallisia kansallisia ja alueellisia ohjeita mikrobilääkkeiden käytöstä.

Ensilinjan hoitona on käytettävä antibioottia, johon liittyy pienempi mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riski (alempi AMEG-luokitus) silloin, kun herkkyyismääritys viittaa tällaisen hoidon todennäköiseen tehoon. Jos yliherkkyysoireet ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tulatromysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos valmistetta joutuu vahingossa iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälllys.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäälllys.

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella. Laboratoriotutkimuksissa rotalla ja kaneilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista, sikiötoksisista tai emolle toksisista vaikutuksista.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei tunneta.

Yliannostus:

Kun naudalle annettiin kolme, viisi tai kymmenen kertaa suositusannoksia suurempia annoksia, havaittiin ohimeneviä, injektiokohdan ärsytykseen liittyviä oireita, joita olivat levottomuus, pään ravistelu, maan polkeminen ja lyhyen aikaa kestänyt ruokahaluttomuus. Lievää sydänlihaksen degeneraatiota on havaittu naudoilla, jotka saivat viisi tai kuusi kertaa suositeltua annosta suuremman annoksen.

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

Karitsoilla (noin 6 viikon ikäisillä), joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektiokohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena, määkimisenä.

Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

7. Haittatapahtumat

Nauta:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):
Injektiokohdan arpeutuminen ¹ , Injektiokohdan verenvuoto ¹ , Injektiokohdan nestepöhö ¹ , Injektiokohdan kipu ² , Injektiokohdan reaktio ³ , Injektiokohdan turvotus ¹

¹ Voi kestää noin 30 päivää nahan alle annetun injektion jälkeen.

² Ohimenevä nahan alle annon jälkeen

³ Korjautuva verentungos

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):
Injektiokohdan arpeutuminen ¹ , Injektiokohdan verenvuoto ¹ , Injektiokohdan nestepöhö ¹ , Injektiokohdan reaktio ^{1,2}

¹ Voi kestää noin 30 päivää injektion jälkeen.

² Korjautuva verentungos

Lammas:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):
Epämukavuus ¹

¹ Ohimenevä, häviää muutamassa minuutissa: pään ravistelu, injektiokohdan hankaaminen, peruuttaminen

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Nauta

Nahan alle.

Kerta-annos ihon alle 2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 40 elopainokiloa).

Hoidettaessa yli 300 kg painavaa nautaa annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 7,5 ml.

Sika

Lihakseen.

Kertainjektio niskaan lihaksensisäisesti 2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 40 elopainokiloa).

Hoidettaessa yli 80 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 2 ml.

Lammas

Lihakseen.

Kertainjektio niskaan lihaksensisäisesti 2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 40 elopainokiloa).

9. Annostusohjeet

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluessa injektion antamisesta. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Oikean annoksen varmistamiseksi eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein. Tulppa voidaan lävistää turvallisesti enintään 40 kertaa.

10. Varoajat

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lammas (teurastus): 16 vrk.

Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

Ei saa käyttää 2 kuukauden aikana ennen laskettua poikimisaikaa tiineille eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa kaataa viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/20/258/001–005

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 20 ml:n injektio-pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektio-pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektio-pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektio-pullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 500 ml:n injektio-pullo.

500 ml:n injektio-pulloja ei saa käyttää sikojen ja lampaiden hoitoon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

{KK/VVVV}

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4. 27472 Cuxhaven, Saksa

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com

Norge

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com

Ελλάδα

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com

Österreich

Tel: +43 720116570

PV.AUT@elancoah.com

España

Tel: +34 518890402

PV.ESP@elancoah.com

Polska

Tel.: +48 221047306

PV.POL@elancoah.com

France

Tél: +33 975180507

PV.FRA@elancoah.com

Portugal

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com

Hrvatska

Tel: +36 18088411

PV.HRV@elancoah.com

România

Tel: +40 376300400

PV.ROU@elancoah.com

Ireland

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com

Slovenija

Tel: +386 82880093

PV.SVN@elancoah.com

Ísland

Sími: +45 89875379

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

Tel: +420 228880231

PV.SVK@elancoah.com**Italia**

Tel: +39 0282944231

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

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@elancoah.com**Sverige**

Tel: +46 108989397

PV.SWE@elancoah.com**Latvija**

Tel: +372 8840390

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

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.comErän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Ranska

17. Lisätietoja

Tulatomysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteerien lisääntymistä estäviä antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyylitRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatomysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*, jotka ovat tavallisimmat naudan hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit, sekä bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Histophilus somni*- ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen. Teho *Dichelobacter nodosus* (*vir*)-bakteeriin, joka on yleisin tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) aiheuttaja, on osoitettu *in vitro*.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatomysiinin kliiniset raja-arvot naudan hengitysteistä peräisin oleville *M. haemolytica*-, *P. multocida*- ja *H. somni* -bakteereille sekä sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica* -bakteereille ovat ≤ 16 mikrog/ml herkille ja ≥ 64 mikrog/ml resistenteille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkyyden raja-arvo on ≤ 64 mikrog/ml. CLSI on myös julkaissut kiekkodiffuusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatomysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerijä ei siksi ole määritelty.

Tulatomysiini tehoaa *in vitro* myös *Moraxella bovis* -bakteeriin, joka on tavallisin naudan infektiivistä keratokonjunktiviittia (IBK) aiheuttava bakteeri.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä ribosomaalista RNA:ta (rRNA) tai eräitä ribosomiproteiineja koodaavien geenien mutaatioiden seurauksena. Resistenssi voi syntyä myös ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan entsyymaattisen muuntumisen (metylaatio) kautta, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLSB-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsyymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLSB-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomeihin tai plasmideihin koodattua ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integraatiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatromysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatromysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä naudan että sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B₄:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A₄:n tuotannon.

Kun naudalle annettiin tulatromysiiniä ihon alle kerta-annoksella 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettinen profiili oli seuraava: nopea ja laajamittainen imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskäily. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,5 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{max}). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatromysiinin huomattavasta kertymisestä neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahvaa näyttöä, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen pitoisuus väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 90 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 11 l/kg. Naudalle annetun subkutaanisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 90 %.

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä lihakseen kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin samoin nopea ja laajamittainen imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskäily. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen (T_{max}).

Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatromysiinin huomattavasta kertymisestä neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahvaa näyttöä, mutta sen *in vivo* -pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli noin 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

Kun lampaalle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihakseen, farmakokineettinen profiili oli seuraava: huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 1,19 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 15 minuutissa (T_{max}), ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 69,7 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 60–75 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 31,7 l/kg. Lampaalle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli 100 %.

PAKKAUSSELOSTE

1. Eläinlääkkeen nimi

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos sialle

2. Koostumus

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 25 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä injektioneste, liuos.

3. Kohde-eläinlaji(t)

Sika



4. Käyttöaiheet

Sian hengitysteiden infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys), kun aiheuttajana on *Actinobacillus pleuropneumoniae*-, *Pasteurella multocida*-, *Mycoplasma hyopneumoniae*-, *Haemophilus parasuis*- tai *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Eläinlääkettä tulisi antaa vain, jos taudin oletetaan kehittyvän sioille 2–3 vuorokauden kuluessa.

5. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle, muille makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

6. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset:

Kohdepatogeneissa on osoitettu tulatomysiinin ja muiden makrolidien välistä ristiresistenssiä. Eläinlääkkeen käyttöä on harkittava huolellisesti, kun herkkyysmäärityksessä on todettu resistenssi tulatomysiinille, koska sen teho voi olla heikentynyt. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

Erietyiset varotoimet, jotka liittyvät turvalliseen käyttöön kohde-eläinlajilla:

Eläinlääkkeen käytön pitää perustua kohdepatogeeni(e)n tunnistamiseen ja herkkyysmäärittäisiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon pitää perustua epidemiologisiin tietoihin ja maatilakohtaiseen tai paikalliseen/alueelliseen tietoon kohdepatogeenien mikrobilääkeherkkydestä. Eläinlääkkeen käytössä on noudatettava virallisia kansallisia ja alueellisia ohjeita mikrobilääkkeiden käytöstä. Ensilinjan hoitona on käytettävä antibioottia, johon liittyy pienempi mikrobilääkeresistenssin valikoitumisen riski (alempi AMEG-luokitus) silloin, kun herkkyysmäärittäminen viittaa tällaisen hoidon todennäköiseen tehoon.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erietyiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkettä eläimille antavan henkilön on noudatettava:

Tulatomysiini ärsyttää silmiä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmiin, huuhtelee silmät välittömästi puhtaalla vedellä.

Tulatomysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos valmistetta joutuu vahingossa ihollesi, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Jos on syytä epäillä allergista reaktiota altistumisen jälkeen (oireina esim. kutina, hengitysvaikeudet, nokkosihottuma, kasvojen turvotus, pahoinvointi tai oksentelu), altistunutta henkilöä on hoidettava asianmukaisella tavalla. Käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällystä.

Tiineys ja laktaatio:

Eläinlääkkeen turvallisuutta tiineyden ja laktation aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin hyöty-riskiarvion perusteella. Laboratoriotutkimuksissa rotalla ja kaneilla ei ole löydetty näyttöä epämuodostumia aiheuttavista, sikiötoksisista tai emolle toksisista vaikutuksista.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei tunneta.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni voimakkaana ääntelynä ja levottomuutena. Lisäksi havaittiin ontumista, kun injektio annettiin takajalkaan.

Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkettä ei saa sekoittaa muiden eläinlääkkeiden kanssa.

7. Haittatapahtumat

Sika:

Hyvin yleinen (> 1 eläin 10 hoidetusta eläimestä):
Injektiokohdan arpeutuminen ¹ , Injektiokohdan verenvuoto ¹ , Injektiokohdan nestepöhö ¹ , Injektiokohdan reaktio ^{1,2}

¹ Voi kestää noin 30 päivää injektion jälkeen.

Haittatapahtumista ilmoittaminen on tärkeää. Se mahdollistaa eläinlääkkeen turvallisuuden jatkuvan seurannan. Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä, että lääke ei ole tehonnut, ilmoita ensisijaisesti asiasta eläinlääkärillesi. Voit ilmoittaa kaikista haittavaikutuksista myös myyntiluvan haltijalle käyttämällä tämän pakkausselosteen lopussa olevia yhteystietoja tai kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta: {kansallisen järjestelmän yksityiskohdat}.

8. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml eläinlääkettä / 10 elopainokiloa) kertainjektiona niskaan lihaksensisäisesti.

Hoidettaessa yli 40 kg painavia sikoja annos jaetaan siten, että yhteen kohtaan injisoidaan korkeintaan 4 ml.

9. Annostusohjeet

Minkä tahansa hengitystiesairauden kyseessä ollessa on suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluessa injektion antamisesta. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti. Kun samasta injektiopullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein. Tulppa voidaan lävistää turvallisesti enintään 40 kertaa.

10. Varoajat

Teurastus: 13 vrk.

11. Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Ei erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkettä viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä merkinnän Exp. jälkeen. Viimeisellä käyttöpäivämäärällä tarkoitetaan kuukauden viimeistä päivää.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

12. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Eläinlääkkeiden tai niiden käytöstä syntyvien jättemateriaalien hävittämisessä käytetään paikallisia palauttamisjärjestelyjä sekä kyseessä olevaan eläinlääkkeeseen sovellettavia kansallisia keräysjärjestelmiä. Näiden toimenpiteiden avulla voidaan suojella ympäristöä.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

13. Eläinlääkkeiden luokittelu

Eläinlääkemääräys.

14. Myyntilupien numerot ja pakkauskoot

EU/2/20/258/006–008.

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektiopullo.
Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

15. Päivämäärä, jolloin pakkausselostetta on viimeksi tarkistettu

{KK/VVVV}

Tätä eläinlääkettä koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla unionin valmistetietokannassa (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Yhteystiedot

Myyntiluvan haltija ja yhteystiedot epäillyistä haittatapahtumista ilmoittamista varten:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven Saksa

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com**Ελλάδα**

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com**España**

Tel: +34 518890402

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

Tél: +33 975180507

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

Tel: +36 18088411

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

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com**Ísland**

Sími: +45 89875379

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

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

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

Tel: +372 8840390

PV.LVA@elancoah.com**Norge**

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com**Österreich**

Tel: +43 720116570

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

Tel.: +48 221047306

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

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com**România**

Tel: +40 376300400

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

Tel: +386 82880093

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

Tel: +420 228880231

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

Puh/Tel: +358 753252088

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

Tel: +46 108989397

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

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.com

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Ranska

17. Lisätietoja

Tulatomysiini on fermentoimalla tuotettu, puolisynteettinen makrolidiantibiootti. Useista muista makrolideista poiketen sillä on pitkä vaikutusaika, mikä johtuu osittain sen kolmesta amiiniryhmästä. Tämän vuoksi sen kemiallista alaluokkaa nimitetään triamilidiksi.

Makrolidit ovat bakteerien lisääntymistä estäviä antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomien RNA:han. Ne stimuloivat peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista translokaatioprosessin aikana.

Tulatomysiini tehoaa *in vitro* bakteereihin *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica*, jotka ovat tavallisimmat sian hengitysteiden sairauksia aiheuttavat bakteerit. Joissakin *Actinobacillus pleuropneumoniae* -isolaateissa MIC-arvojen (minimum inhibitory concentration) on havaittu suurentuneen.

CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) asettamat tulatomysiinin kliiniset raja-arvot sian hengitysteistä peräisin oleville *P. multocida*- ja *B. bronchiseptica*-bakteereille ovat ≤ 16 mikrog/ml herkille ja ≥ 64 mikrog/ml resistenteille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae*-bakteereille herkyyden raja-arvo on ≤ 64 mikrog/ml. CLSI on myös julkaissut kiekkoDIFFUSIOMENETELMÄN perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatomysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis*-bakteerille ei ole saatavilla kliinisiä raja-arvoja. Eläinten *Mycoplasma*-bakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerijä ei siksi ole määritely.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä ribosomaalista RNA:ta (rRNA) tai eräitä ribosomiproteiineja koodaavien geenien mutaatioiden seurauksena. Resistenssi voi syntyä myös ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan entsyymaattisen muuntumisen (metylaatio) kautta, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLSB-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsyymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLSB-resistenssi voi olla joko konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomeihin tai plasmideihin koodattua ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integratiivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa *Mycoplasma*-bakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatomysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatomysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä naudan että sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissa) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B4:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A4:n tuotannon.

Kun sialle annettiin tulatomysiiniä lihakseen kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin nopea ja laajamittainen imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskäily eli eliminointi. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen (T_{max}). Tulatomysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. Tulatomysiinin huomattavasta kertymisestä neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin on vahvaa näyttöä, mutta sen *in vivo*-pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa ei tiedetä. Huippupitoisuuden jälkeen pitoisuus elimistössä väheni hitaasti ja eliminointi puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli noin 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %. Laskimoon annetun annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatomysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.