

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:

Tulatomysiini 100 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlajit

Nauta, sika ja lammas

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Nauta

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

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

Sika

Sian hengitystieinfektioiden hoito (SRD, swine respiratory disease) ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on tulatomysiinille herkkä *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Tätä eläinlääkevalmistetta 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.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy. 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 maatalanhoidon 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 lampailla, joilla on vaikeat kliiniset oireet tai krooninen sorkkavälin ajotulehdus, ja siksi sitä tulee antaa vain sairauden varhaisvaiheessa.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Tämän eläinlääkevalmisteen käytön tulisi perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmääryksiin. Jos se ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikallisiin (alueellisiin tai maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien mikrobilääkeherkkydestä. Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Jos valmistetta käytetään valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poiketen, tulatromysiinille resistenttien bakteerikantojen esiintyvyys saattaa kasvaa. Mahdollisen ristiresistenssin takia hoidon teho saattaa heiketä myös muita makrolideja, linkosamideja ja B-ryhmän streptogramiineja käytettäessä.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

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

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

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injoiit 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.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Nahanalaisesti annettuna eläinlääkevalmiste aiheuttaa naudalle hyvin yleisesti ohimenevää kipua ja injektiokohdan turvotusta, joka voi kestää jopa 30 päivää. Sioilla ja lampailla tällaisia reaktioita ei ole havaittu lihaksensisäisen annon jälkeen.

Injektiokohdan patomorfologiset reaktiot (kuten korjautuva verentungos, turvotus, fibroosi ja verenvuoto) ovat hyvin yleisiä lehmillä ja sioilla noin 30 päivän ajan injektion jälkeen.

Lampailla ohimenevät epämukavuuden tunteen merkit (pään ravistelu, injektiokohdan hankaaminen, peruuttaminen) ovat hyvin yleisiä lihaksensisäisen injektion jälkeen. Nämä oireet häviävät muutamassa minuutissa.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Ei tunneta.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.9 Annostus ja antotapa

Nauta

Nahan alle.

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

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian alhaisen annoksen välttämiseksi. Kun samasta injektiopullostasta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein. Tulppa voidaan lävistää turvallisesti enintään 40 kertaa.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

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.

4.11 Varo aika

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lamma s (teurastus): 16 vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit.

ATCvet-koodi: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiikka

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 bakteriostaattisesti vaikuttavia 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 *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*.

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

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 µg/ml herkille ja ≥ 64 µg/ml resistentteille**. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkyyden raja-arvo on **≤ 64 µg/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 tulkintakriteerejä ei siksi ole määritelty.

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 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 makrofagiin 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.

5.2 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 hidas eliminaatio. 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 hidas eliminaatio. 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 %.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Monotioglyseroli
Propyleeniglykoli
Sitruunahappo
Kloorivetyhappo, laimennettu (pH:n säätö)
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varoitimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

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

Pakkauskoost:

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 pakkauskoostia ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varoitimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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)

8.1 ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16.9.2020

9. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PP/KK/VVVV

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>.

MYyntIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KäYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos, sialle

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatomysiini 25 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji

Sika.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy. Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden, kuten muiden makrolidien tai linkosamidien, kanssa.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Lääkkeen käytön tulisi perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmäärityksiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikallisiin (alueellisiin tai maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien mikrobilääkeherkyydestä.

Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Jos valmistetta käytetään valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poiketen, tulatromysiinille resistenttien bakteerikantojen esiintyvyys saattaa kasvaa. Mahdollisen ristiresistenssin takia hoidon teho saattaa heiketä myös muita makrolideja, linkosamideja ja B-ryhmän streptogramiineja käytettäessä.

Jos yliherkkyysoireet ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

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

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

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseoste 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 pakkausseoste tai myyntipäällys.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Patomorfologiset reaktiot (kuten korjautuva verentungos, turvotus, fibroosi ja verenvuoto) näkyvät injektio kohdassa noin 30 päivän ajan injektion jälkeen.

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty–haitta-arvion perusteella.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei tunneta.

4.9 Annostus ja antotapa

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml/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 kuluttua injektion antamisesta. Jos hengitystiesairauden kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian pienen annoksen välttämiseksi. 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.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

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.

4.11 Varo aika

Teurastus: 13 vrk.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, makrolidit.
ATCvet-koodi: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiikka

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 bakteriostaattisesti vaikuttavia 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 µg/ml herkille ja ≥ 64 µg/ml resistenteille**. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkyyden raja-arvo on **≤ 64 µg/ml**. CLSI on myös julkaissut kiekko diffuusio menetelmään 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 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 tulatomysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatomysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä nautaan 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun sialle annettiin tulatromysiiniä lihakseen kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettisessä profiilissa havaittiin nopea ja laajamittainen imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskuuma eliminaatio. 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 vakaaan tilaan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle lihakseen annetun annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Monotioglyseroli
Propyleeniglykoli
Sitruunahappo
Kloorivetyhappo, laimennettu (pH:n säätö)
Natriumhydroksidi (pH:n säätö)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 2 vuotta.
Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 28 vuorokautta.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

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

Pakkausko ot:

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.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 16.9.2020.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

PP/KK/VVVV

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevaa yksityiskohtaista tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa <http://www.ema.europa.eu/>

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ**
- D. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET>**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Eläinlääkemääräys.

C. SELVITYS JÄAMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ

Seuraava Increxxa-valmisteen sisältämä aine on sallittu aine Komission asetuksen (EY) N:o 37/2010 liitteen taulukon 1 mukaisesti:

Farmakologisesti vaikuttava aine	Merkkijäämä	Eläinlajit	Jäämien enimmäismäärä	Kohde-kudos	Muut säännökset	Farmakoterapeuttinen ryhmä
Tulatumysiini	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etyyli-3,4,10,13-tetrahydroksi-3,5,8,10,12,14-heksametyyli-11-[[3,4,6-trideoksi-3-(dimetyyliamino)-β-D-ksyloheksopyranosyyli]oksi]-1-oksa-6-atsasyklopentadekan-15-oni, ilmaistuna tulatumysiini-ekvivalentteina	Lammas, vuohi	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Lihaskudos Rasva Maksa Munuaiset	Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.	Anti-infektioviset aineet / Antibiotit
		Nauta	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Lihaskudos Rasva Maksa Munuaiset		
		Sika	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Lihaskudos Nahka ja rasva luonnollisissa suhteissa Maksa Munuaiset		

Valmisteyhteenvedon kappaleessa 6.1. luetellut apuaineet ovat joko sallittuja aineita, joille Komission asetuksen 37/2010 liitteen taulukon 1 mukaisesti ei tarvita jäämien enimmäismäärää tai niiden ei katsota kuuluvan Asetuksen (EU) No 470/2009 soveltamisalaan, kun niitä käytetään kuten tässä eläinlääkevalmisteissa.

D. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

Haittavaikutusseurantaa koskevat vaatimukset:

Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset (PSUR) synkronoidaan ja toimitetaan samaan aikaan viitevalmisteen kanssa.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

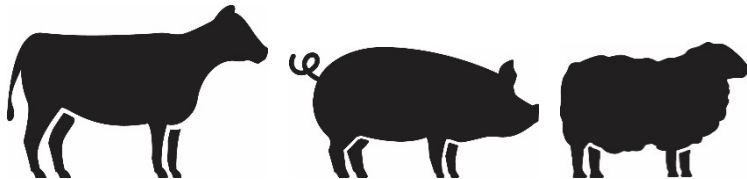
A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

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

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

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



2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta, sika ja lammas

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Nauta: Nahan alle.
Sika ja lammas: Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoajat:
Teurastus:
Nauta: 22 vrk.

Sika: 13 vrk.
Lamma: 16 vrk.

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

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ "EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE."

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

16. MYYNTILUPIEN 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)

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

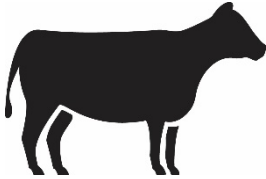
Lot

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Pahvikotelo (500 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos, naudalle
tulatromysiini



2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

500 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Nahan alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoaika: Teurastus: 22 vrk.

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

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/2/20/258/005

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

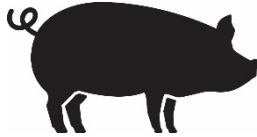
Lot

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA ULKOPAKKAUKSESSA

Pahvikotelo (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos, sialle
tulatromysiini



2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 25 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

50 ml
100 ml
250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoaika: Teurastus: 13 vrk.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

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

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

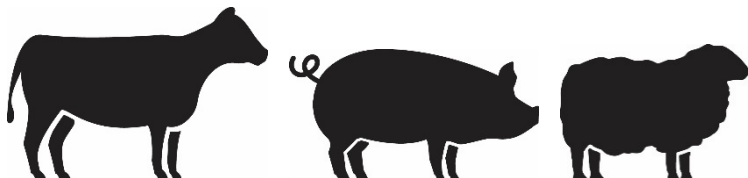
Lot

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

Injektiopullo (lasi - 100 ml / 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

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



2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

100 ml
250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta, sika ja lammas

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Nauta: s.c.
Sika ja lammas: i.m.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoajat:

Teurastus:

Nauta: 22 vrk.

Sika: 13 vrk.

Lammas: 16 vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

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

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ "EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE."

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

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

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

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

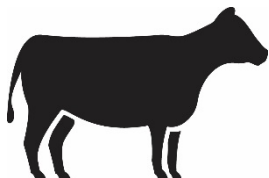
Lot

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

Injektiopullo (lasi - 500 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 100 mg/ml injektioneste, liuos, naudalle
tulatromysiini



2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

500 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Nauta

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Nahan alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoaika:
Teurastus: 22 vrk.

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

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/2/20/258/005

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA

Injektionipullo (lasi - 100 ml / 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos, sialle
tulatromysiini



2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Tulatromysiini 25 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

100 ml
250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lihakseen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoaika:
Teurastus: 13 vrk.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

13. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”, TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Reseptivalmiste.

14. MERKINTÄ “EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE.”

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

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

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

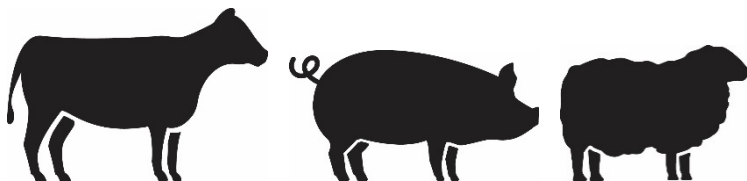
Lot

PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT TIEDOT

Injektiopullo (lasi - 20 ml / 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ

20 ml
50 ml

4. ANTOREITIT

Nauta: s.c.
Sika ja lammas: i.m.

5. VAROAIKA (VAROAJAT)

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

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

6. ERÄNUMERO

Lot

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

8. MERKINTÄ “ELÄIMILLE”

Eläimille.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

Injektiopullo (lasi - 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos, sialle
tulatromysiini



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT

Tulatromysiini 25 mg/ml

3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ

50 ml

4. ANTOREITIT

i.m.

5. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoaika:
Teurastus: 13 vrk.

6. ERÄNUMERO

Lot

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Käytä lävistetty pakkaus 28 vrk:n kuluessa.

8. MERKINTÄ "ELÄIMILLE"

Eläimille.

B. PAKKAUSSELOSTE

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

1. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatromysiini 100 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KÄYTTÖAIHEET

Nauta

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

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

Sika

Sian hengitysteiden infektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys), kun aiheuttajana on tulatromysiinille herkkä *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica* -bakteeri. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen 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 kohde-eläimissä esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Nahanalaisesti annettuna tämä eläinlääkevalmiste aiheuttaa naudalle hyvin yleisesti ohimenevää kipua ja paikallista injektiokohdan turvotusta, joka kestää jopa 30 päivää. Sioilla ja lampailla tällaisia reaktioita ei ole havaittu lihaksensisäisen annon jälkeen. Injektiokohdan patomorfologiset reaktiot (kuten korjautuva verentungos, turvotus, fibroosi ja verenvuoto) ovat hyvin yleisiä naudoilla ja sioilla noin 30 päivän ajan injektion jälkeen.

Lampailla ohimenevät epämukavuuden tunteen merkit (pään ravistelu, injektiokohdan hankaaminen, peruuttaminen) ovat hyvin yleisiä lihaksensisäisen injektion jälkeen. Nämä oireet häviävät muutamassa minuutissa.

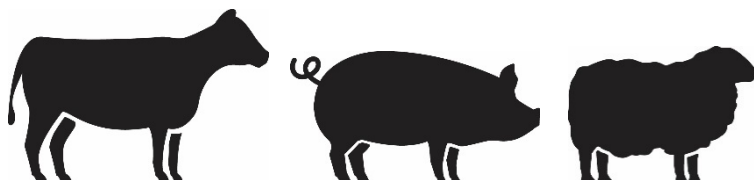
Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10.000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10.000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Nauta, sika ja lammas



8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Nauta

Nahan alle.

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

9. ANNOSTUSOHJEET

On suositeltavaa hoitaa eläimiä taudin alkuvaiheessa ja arvioida hoidon vaste 48 tunnin kuluttua injektio antamisesta. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian pienen annoksen välttämiseksi. 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.

10. VAROAJAT

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lammas (teurastus): 16 vrk.

Ei saa käyttää lypsäville eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.

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

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Tämä eläinlääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä merkinnän EXP jälkeen.

Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 28 vuorokautta.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy. 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.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Lääkkeen käytön tulisi perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmäärittämiin. Jos tämä

ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikallisiin (alueellisiin tai sikala/maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien mikrobilääkeherkkyydestä.

Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Jos valmistetta käytetään valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poiketen, tulatromysiinille resistenttien bakteerikantojen esiintyvyys saattaa kasvaa. Mahdollisen ristiresistenssin takia hoidon teho saattaa heiketä myös muita makrolideja, linkosamideja ja B-ryhmän streptokokkeja käytettäessä. Jos yliherkkyysoireet ilmaantuvat, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

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

Tulatromysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos lääkettä vahingossa joutuu 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 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 maidon erittyminen/imetys:

Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja laktation aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei tunnetta.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet):

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 ääntelyä 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.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista. Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa: <http://www.ema.europa.eu/>.

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoost:

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

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

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole markkinoilla.

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

Tulatromysiini tehoa *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 tulatromysiinin 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 µg/ml herkille ja ≥ 64 µg/ml resistenteille**. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkyyden raja-arvo on **≤ 64 µg/ml**. CLSI on myös julkaissut kiekkodiffuusiomenetelmään perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatromysiinille (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.

Tulatromysiini tehoa *in vitro* myös *Moraxella bovis* -bakteeriin, joka on tavallisin naudan infektioivista 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 integratiivisiin 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 (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 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 hidas eliminaatio. 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 hidas eliminaatio. 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 lampaille 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
Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos, sialle

1. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneste, liuos, sialle
tulatromysiini

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Yksi ml sisältää:

Vaikuttava aine:

Tulatromysiini 25 mg

Apuaine:

Monotioglyseroli 5 mg

Kirkas, väritön tai hieman kellertävä liuos.

4. KÄYTTÖAIHEET

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

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa kohde-eläimissä esiintyy yliherkkyyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

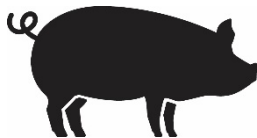
6. HAITTAVAIKUTUKSET

Patomorfologiset reaktiot (kuten korjautuva verentungos, turvotus, fibroosi ja verenvuoto) näkyvät injektiokohdassa noin 30 päivän ajan injektion jälkeen.

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Sika



8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Lihakseen.

2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml/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 kuluttua injektion antamisesta. Jos hengitystieinfektion kliiniset oireet jatkuvat tai lisääntyvät tai tauti uusiutuu, vaihdetaan lääkitys toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian alhaisen annoksen välttämiseksi. 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. VAROAIKA

Teurastus: 13 vrk.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Tämä eläinlääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä merkinnän EXP jälkeen.

Avatun pakkauksen kesto aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 28 vuorokautta.

12. ERITYISVAROITUKSET

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Ristiresistenssiä muiden makrolidien kanssa esiintyy. Ei saa antaa samanaikaisesti

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

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Lääkkeen käytön tulisi perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmäärittämiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikallisiin (alueellisiin tai sikala/maatilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien mikrobilääkeherkkyydestä.

Valmisteen käytössä on otettava huomioon mikrobilääkkeitä koskevat viranomaismääräykset sekä kansalliset ja paikalliset määräykset.

Jos valmistetta käytetään valmisteyhteenvedossa annetuista ohjeista poiketen, tulatromysiinille resistenttien bakteerikantojen esiintyvyys saattaa kasvaa. Mahdollisen ristiresistenssin takia hoidon teho saattaa heiketä myös muita makrolideja, linkosamideja ja B-ryhmän streptogramiineja käytettäessä.

Jos yliherkkyysreaktio ilmaantuu, täytyy se hoitaa välittömästi asianmukaisella tavalla.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

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

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

Pese kädet käytön jälkeen.

Jos vahingossa injisoit itseesi valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkauselostetta 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 pakkauseloste tai myyntipäällyys.

Tiineys ja maidon erittyminen/imetys:

Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja imetyksen aikana ei ole selvitetty. Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

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, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI

Lääkkeitä ei saa heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana.

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

Nämä toimenpiteet on tarkoitettu ympäristön suojelemiseksi.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Tätä eläinlääkevalmistetta koskevia yksityiskohtaisia tietoja on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla osoitteessa: <http://www.ema.europa.eu/>

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoost:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole markkinoilla.

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 *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 µg/ml herkille ja ≥ 64 µg/ml resistentille**. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae*-bakteereille herkyyden raja-arvo on **≤ 64 µg/ml**. CLSI on myös julkaissut kiekkodiffuusioimenetelmään 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 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 tulatomysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatomysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä nautaan että sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagiin 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 hidas eliminaatio. 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 infektoiduneessa 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 %.