

**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 esiintymisestä karjassa on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista.

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 esiintymisestä on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista. Valmistetta 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 yliherkkyttä makrolidiantibiooteille tai apuaineille.

Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. kohta 4.8).

#### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

##### 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 antibioottihoidon 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 herkkyysmäärittäisiin. Jos se 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 makrolidejä 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. 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.

#### 4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Nahanalaisesti annettuna valmiste 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**

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**

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

#### **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 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)**

Kun naudalle annettiin kolme, viisi tai kymmenen kertaa suositusannoksia suurempia annoksia, havaittiin ohimeneviä, injektio-kohdan ärsytykseen liittyviä oireita, joita olivat levottomuus, pään ravistelu, maan polkeminen ja lyhyen aikaa kestänyt ruokahaluttomuus. Lievää sydänlihaksen degeneraatiota on havaittu naudoilla, jotka saivat 5–6 kertaa suositeltua annosta suuremman annoksen.

Nuorilla, noin 10 kg painavilla sioilla, joille annettiin kolme tai viisi kertaa hoitoannosta suurempi annos, havaittiin ohimenevää injektio-kohdan 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 injektio-kohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektio-kohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena, määkimisenä.

## 4.11 Varo aika

Nauta (teurastus): 22 vrk.

Sika (teurastus): 13 vrk.

Lamma (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 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 tai plasmideihin.

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 B<sub>4</sub>:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehduksen lievittävän lipidilipoksiini A<sub>4</sub>:n tuotannon.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Kun naudalle annettiin tulatomysiiniä 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 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 %.

## **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 injektiopullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty klooributyylitulppa 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 pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

## **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit 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)

## **9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17.09.2020

## **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.

## 1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Increxxa 25 mg/ml injektioneeste, 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

Injektioneeste, 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 esiintymisestä on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista. Valmistetta 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.

Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. kohta 4.8).

### 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Ei ole.

### 4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

#### Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Lääkkeen käytön tulisi perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmäärittämiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikallisiin (alueellisiin tai 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 makrolidejä 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. Jos lääkettä vahingossa joutuu iholle, pese iho välittömästi saippualla ja vedellä.

Pese kädet käytön jälkeen.

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

#### **4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)**

Patomorfologiset reaktiot (kuten korjautuva verentungos, turvotus, fibroosi ja verenvuoto) näkyvät injektiokohdassa 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**

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

#### **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 injoioidaan korkeintaan 4 ml.

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-annoksesta 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 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.

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 tai plasmideihin.

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 (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B<sub>4</sub>:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A<sub>4</sub>:n tuotannon.

#### 5.2 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 hidas eliminaatio. 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 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 %.

## **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**

Tyyppi I lasinen injektio pullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty klooributyylitulppa 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.

### **6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle**

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit 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: PP/KK/VVVV.

**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 JÄÄMIEN 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-ekvivalenteina	Lammas, vuohi	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Lihás Rasva Maksa Munuaiset	Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.	Anti-infektii viset aineet / Antibio otit
		Nauta	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Lihás Rasva Maksa Munuaiset		
		Sika	800 µg/kg 300 µg/kg  4000 µg/kg 8000 µg/kg	Lihás 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**

Haittavaikutusseurantaan koskevat vaatimukset:

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

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



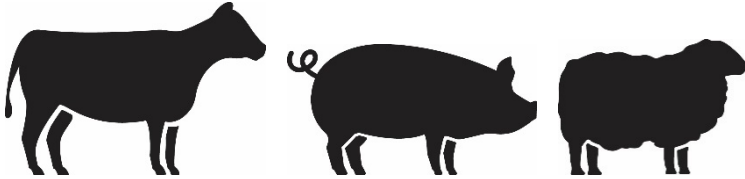
## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**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**

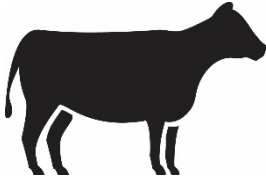
Lot

**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**

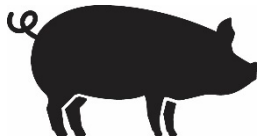
Lot

**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

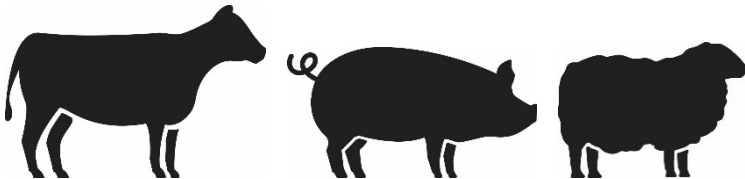


**SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA**

**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**

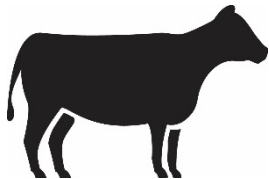
Lot

**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**

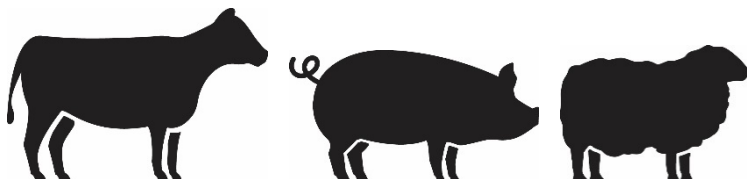
Lot

**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 esiintymisestä karjassa on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista.

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 esiintymisestä karjassa on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista. Valmistetta 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.

Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks. *Eritysisvaroitukset*).

### **6. HAITTAVAIKUTUKSET**

Nahanalaisesti annettuna valmiste 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.

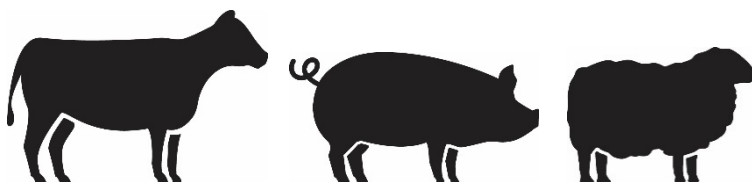
Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- 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 lääkitystä toiseen antibioottiin ja jatketaan hoitoa sillä, kunnes oireet lakkaavat.

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian pienen annoksen välttämiseksi. Kun samasta injektio-annoksesta 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**

### Lampaita koskevat erityiset varoitukset:

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 varoitukset:

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

epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien mikrobilääkeherkkyystiedosta.

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 makrolidejä 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. 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 pakkausseloste tai myyntipäällys.

Tiineys ja maidon erittyminen/imetys:

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

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Ei saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden kanssa, kuten muut makrolidit tai linkosamidit.

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 5–6 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.

### **13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI LÄÄKEJÄTTEEN HÄVITTÄMISEKSI**

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. 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 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 pakkauskokoja 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 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*.

Tulatromysiini tehoaa *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 tai plasmideihin.

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 B<sub>4</sub>:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehduksen lievittävän lipidilipoksiini A<sub>4</sub>: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<sub>max</sub>) 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 jakaantumistilavuus ( $V_{ss}$ ) 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 esiintymisestä karjassa on varmistuttava ennen ehkäisevän ryhmälääkityksen aloittamista. Valmistetta 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.

Ei saa käyttää samanaikaisesti muiden makrolidien tai linkosamidien kanssa (ks.*Erityisvaroitukset*).

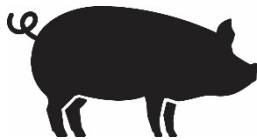
## 6. HAITTAVAIKUTUKSET

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

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**

### 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 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 makrolidejä 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. 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 pakkausselostetta tai myyntipäilystä.

### Tiineys ja maidon erittyminen/imetus:

Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emälle toksisia vaikutuksia. Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta sialle 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 saa antaa samanaikaisesti vaikutusmekanismiltaan samanlaisten mikrobilääkkeiden kanssa, kuten muut makrolidit tai linkosamidit.

### 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**

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi. 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 pakkauskookoja 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 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.

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 tai plasmideihin.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatomysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatomysiini edistää apoptoosia (ohjelmoitua solukuolemaa) sekä nautan että sian liuskatumaisissa soluissa (neutrofiileissä) ja apoptoottisten solujen poistamista makrofagien toimesta. Se vähentää pro-inflammatoristen välittäjäaineiden leukotrieni B<sub>4</sub>:n ja CXCL-8:n tuotantoa ja käynnistää anti-inflammatorisen ja tulehdusta lievittävän lipidilipoksiini A<sub>4</sub>: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 ( $T_{max}$ ). 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 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 %.