

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Rexxolide 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 bakteeri, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* tai *Mycoplasma bovis*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä.

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

Sika:

Sian hengitystieinfektioiden hoito (SRD, swine respiratory disease) ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on tulatomysiinille herkkä bakteeri, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmistettava 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 maatilanhoidon takia. Sorkkavälin ajotulehduksen hoitoon tulee siksi liittää muita karjanhoidollisia toimenpiteitä, kuten kuivien elinolojen järjestäminen. Hyvänlaatuisen sorkkavälin ajotulehduksen antibioottihoitoa ei pidetä asianmukaisena. 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:

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmäärittäisiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikallisiin (alueellisiin, tilakohtaisiin) 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 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 valmistetta vahingossa joutuu ihollesi, 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.

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

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Nahanalaisesti annettu 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 korjautuvat kongestiiviset muutokset, 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 emolle 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

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. Tulpan voi lävistää turvallisesti korkeintaan 50 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 suositeltua annosta suurempi annos, havaittiin ohimeneviä injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektiokohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena, määkimisenä.

4.11 Varoaika

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

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

Makrolidit ovat bakteriostaattisesti vaikuttavia antibiootteja. Ne estävät proteiinien biosynteesiä sitoutumalla selektiivisesti bakteerien ribosomaaliseen 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 lampaiden tarttuvan pododermatiitin (sorkkavälin ajotulehduksen) aiheuttaja, on osoitettu *in vitro*.

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

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 $\leq 16 \mu\text{g/ml}$

herkille ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistenteille. Sian hengitysteistä peräisin oleville *A. pleuropneumoniae* -bakteereille herkkyuden raja-arvo on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on julkaissut myös kiekkoDIFFUSIOMENETELMÄÄN perustuvia kliinisiä raja-arvoja tulatromysiinille (CLSI-asiakirja VET08, 4. painos, 2018). *H. parasuis* -bakteerille ei ole kliinisiä raja-arvoja saatavissa. Eläinten mycoplasmabakteereja vastaan tehoavien bakteerilääkkeiden tutkimiseen EUCAST tai CLSI eivät ole kehittäneet standardoituja menetelmiä, joten tulkintakriteerejä ei siksi ole määritetty.

Makrolidiresistenssi voi kehittyä mutaatiolla geneeissä, jotka koodaavat ribosomaalista RNA:ta (rRNA), tai eräissä ribosomiproteiineissa. Resistenssi voi syntyä myös entsyymaattisesti (metylaatio) ribosomi 23S rRNA:n vaikutuskohdan muuttuessa, mikä yleensä lisää ristiresistenssiä linkosamideille ja B-ryhmän streptogramiineille (MLS_B-resistenssi). Lisäksi resistenssi voi johtua entsyymaattisesta inaktivaatiosta tai makrolidin ulosvirtauksesta. MLS_B-resistenssi voi olla konstitutiivista tai indusoituvaa. Resistenssi voi olla kromosomaalista tai plasmidin koodaamaa ja se voi siirtyä, jos resistenssi liittyy transposoneihin, plasmideihin tai integriivisiin ja konjugatiivisiin elementteihin. Lisäksi suurten kromosomaalisten fragmenttien horisontaalinen siirtyminen tehostaa mykoplasmabakteerien genomien plastisuutta.

Antimikrobisen vaikutuksen lisäksi tulatromysiinillä on kokeellisissa tutkimuksissa osoitettu olevan immunomoduloivaa ja anti-inflammatorista vaikutusta. Tulatromysiini 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 naudalle annettiin tulatromysiiniä nahanalaisesti kerta-annoksella 2,5 mg painokiloa kohden, farmakokineettinen profiili oli seuraava: nopea ja laaja imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskäily. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,5 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{max}). Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On selvästi osoitettu, että tulatromysiini kertyy merkittävästi neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin.

Sen pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa *in vivo* ei kuitenkaan tiedetä.

Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen pitoisuus väheni hitaasti, ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 90 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %.

Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 11 l/kg. Naudalle annetun nahanalaisen 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 laaja imeytyminen, jota seurasi nopea jakautuminen ja hidaskäily. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli noin 0,6 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 30 minuuttia annoksen antamisen jälkeen (T_{max}).

Tulatromysiinin pitoisuus oli huomattavasti suurempi keuhkohomogenaatissa kuin plasmassa. On selvästi osoitettu, että tulatromysiini kertyy merkittävästi neutrofiileihin ja keuhkorakkuloiden makrofageihin. Sen pitoisuutta infektoituneessa keuhkokudoksessa *in vivo* ei kuitenkaan tiedetä.

Huippupitoisuuden jälkeen systeeminen altistus väheni hitaasti ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli noin 91 tuntia. Sitoutuminen plasman proteiineihin oli vähäistä, noin 40 %.

Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakaantumistilavuus (V_{ss}) oli 13,2 l/kg. Sialle annetun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli noin 88 %.

Kun lampaalle annettiin tulatromysiiniä kerta-annoksena 2,5 mg painokiloa kohden lihaksensisäisesti, farmakokineettinen profiili oli seuraava: huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) oli 1,19 mikrog/ml, joka saavutettiin noin 15 minuutin kuluttua annoksen antamisesta (T_{max}), ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa ($t_{1/2}$) oli 69,7 tuntia.

Sitoutuminen plasman proteiineihin oli noin 60–75 %. Suonensisäisen annoksen jälkeen määritetty vakaan tilan jakautumistilavuus (V_{ss}) oli 31,7 l/kg. Lampaalle annetun lihaksensisäisen annoksen jälkeen tulatromysiinin biologinen hyötyosuus oli 100%.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Monotioglyseroli
Propyleeniglykoli
Sitruunahappo
Kloorivetyhappo, laimea
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattouustutkimuksia 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 kirkas lasinen injektio pullo, jossa fluoripolymeerillä päällystetty klooributyylitulppa ja sinetöity alumiinisuljain.

Pakkaus koot:

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 pakkaus kokoja 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

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/20/263/001-003

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 03/12/2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

MYyntiÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KäYTTÖÖ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- 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

Eurovet Animal Health B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Alankomaat

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Eläinlääkemääräys.

C. SELVITYS JÄÄMIEN ENIMMÄISMÄÄRISTÄ

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

Farmakologisesti vaikuttava aine	Merkkijäämä	Eläinlajit	Jäämien enimmäismäärä	Kohdekudos	Muut säännökset	Farmakoterapeuttinen ryhmä
Tulatromysiini	(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-(dimetyyliaminoo)-β-D-ksyloheksopyranosyyli]oksi]-1-oksa-6-atsasyklopentadekan-15-oni ilmaistuna tulatromysiinekvivalentteina	Lammas, vuohi	450 mikrog/kg 250 mikrog/kg 5400 mikrog/kg 1800 mikrog/kg	Lihas Rasva Maksa Munuaiset	Ei saa käyttää eläimille, joiden maitoa käytetään elintarvikkeeksi.	Anti-infektiiviset aineet / Antibiootit
		Nauta	300 mikrog/kg 200 mikrog/kg 4500 mikrog/kg 3000 mikrog/kg	Lihas Rasva Maksa Munuaiset		
		Sika	800 mikrog/kg 300 mikrog/kg 4 000 mikrog/kg 8 000 mikrog/kg	Lihas 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 edellytetä 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 (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Rexxolide 100 mg/ml injektioneste, liuos naudalle, sialle ja lampaalle
tulatromysiini (tulathromycin.)

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

50 ml
100 ml
250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

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.
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

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

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Alankomaat

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

EU/2/20/263/001 (50 ml)
EU/2/20/263/002 (100 ml)
EU/2/20/263/003 (250 ml)

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

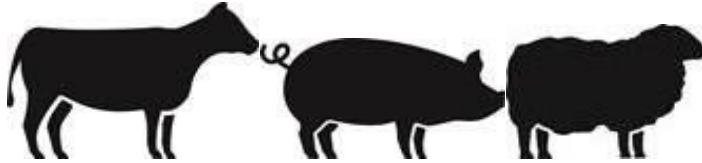
Lot

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

Injektiopullo (lasinen - 100 ml / 250 ml)

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Rexxolide 100 mg/ml injektioneste, liuos, naudalle, sialle ja lampaalle tulatromysiini (tulathromycin.)



2. VAIKUTTAVAT AINEET

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

4. PAKKAUSKOKO

100 ml
250 ml

5. KOHDE-ELÄINLAJIT

Nauta, sika ja lammas

6. KÄYTTÖAIHEET

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Nauta: SC.
Sika ja lammas: IM.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Varoajat:
Teurastus:
Nauta: 22 päivää.

Sika: 13 päivää.

Lammas: 16 päivää.

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

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

Dechra Regulatory B.V.

Handelsweg 25

5531 AE Bladel

Alankomaat

16. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/2/20/263/002 (100 ml)

EU/2/20/263/003 (250 ml)

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

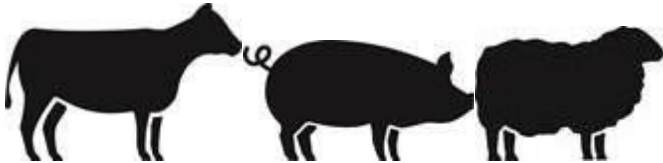
Lot

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUSYKSIKÖISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
TIEDOT**

Injektiopullo (lasinen - 50 ml)

1. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rexxolide 100 mg/ml injektioneste, liuos, naudalle, sialle ja lampaalle
tulatromysiini (tulathromycin.)



2. VAIKUTTAVIEN AINEIDEN MÄÄRÄT

Tulatromysiini 100 mg/ml

3. SISÄLLÖN PAINO, TILAVUUS TAI ANNOSMÄÄRÄ

50 ml

4. ANTOREITIT

Nauta: SC.
Sika ja lammas: IM.

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.

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE:

Rexxolide 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:

Dechra Regulatory B.V.

Handelsweg 25

5531 AE Bladel

Alankomaat

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

Eurovet Animal Health B.V.

Handelsweg 25

5531 AE Bladel

Alankomaat

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rexxolide 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 hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on tulatromysiinille herkkä bakteeri, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* tai *Mycoplasma bovis*. Taudin esiintyminen eläinryhmässä täytyy varmistaa ennen valmisteen käyttöä. Naudan infektiivisen keratokonjunktiviitin hoito (IBK, infectious bovine keratoconjunctivitis), kun sen aiheuttajana on tulatromysiinille herkkä bakteeri, *Moraxella bovis*.

Sika:

Sian hengitystieinfektioiden hoito ja metafylaksia (ehkäisevä ryhmälääkitys) silloin, kun aiheuttajana on tulatromysiinille herkkä bakteeri, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* tai *Bordetella bronchiseptica*. 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.

5. VASTA-AIHEET

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

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Nahanalaisesti annettu 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 korjautuvat kongestiiviset muutokset, 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).

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:

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:

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.

Lammas: 2,5 mg tulatromysiiniä painokiloa kohden (vastaa 1 ml/40 elopainokiloa)

Yhtenä lihaksensisäisenä injektiona niskaan.

9. ANNOSTUSOHJEET

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

Eläimen elopaino on määritettävä mahdollisimman tarkasti liian alhaisen annoksen välttämiseksi. Kun samasta injektio- tai pullosta otetaan useita annoksia, on suositeltavaa käyttää aspiraationeulaa tai moniannosruiskua, jotta tulppaa ei lävistettäisi liian usein. Tulpan voi lävistää turvallisesti korkeintaan 50 kertaa.

10. VAROAIKA (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.

Ei 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 samankaltaisten 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.

Hyvänlaatuisen sorkkavälin ajotulehduksen antibioottihoitoa ei pidetä asianmukaisena. 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:

Eläinlääkevalmisteen käytön tulee perustua eläimestä eristetyn taudinaiheuttajan herkkyysmäärittäisiin. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon tulee perustua paikallisiin (alueellisiin, tilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerin mikrobilääkeherkyydestä.

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

Jos valmistetta käytetään pakkausselosteessa 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 varoitustoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

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

puhtaalla vedellä.

Tulatumysiini saattaa aiheuttaa herkistymistä joutuessaan iholle, mikä voi aiheuttaa esim. ihon punoitusta (eryteemaa) ja/tai dermatiittia. Jos valmistetta vahingossa joutuu ihollesi, 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.

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

Tiineys ja imetys:

Rotille ja kaniineille tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole todettu epämuodostumia aiheuttavia, sikiötoksisia tai emolle 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):

Kun naudalle annettiin kolme, viisi tai kymmenen kertaa suositeltua annosta 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 suositeltua annosta suurempia annoksia, havaittiin ohimeneviä injektiokohdan ärsytystä, joka ilmeni taaksepäin kävelynä, pään ravisteluna, injektiokohdan hankaamisena, makuulle laskeutumisena ja ylös nousemisena, määkimisenä.

Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä 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. Näin menetellen suojelet luontoa.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

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

15. MUUT TIEDOT

Pakkauskoot:

Pahvikotelo, jossa yksi 50 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 100 ml:n injektiopullo.

Pahvikotelo, jossa yksi 250 ml:n injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.