

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml yra:

veikliosios (-ių) medžiagos (-ų):

tulatromicino 100 mg;

pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų):

monotioglicerolio 5 mg.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis iki šviesiai gelsvos spalvos tirpalas.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Galvijai, kiaulės ir avys.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Galvijai

Galvijams, sergantiems galvijų kvėpavimo organų liga (BRD), sukelta jautrių tulatromicinui *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis*, gydyti ir metafilaktikai.

Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje galvijai tikrai serga minėta liga.

Sergant infekciniu galvijų keratokonjunktyvitu (IGK), sukeltu jautrių tulatromicinui *Moraxella bovis*, gydyti.

Kiaulės

Kiaulėms, sergančioms kiaulių kvėpavimo organų liga (SRD), sukelta jautrių tulatromicinui *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydyti ir metafilaktikai. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje kiaulės tikrai serga minėta liga. Šis veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas tik tuomet, jei tikimasi, kad kiaulėms liga pasireikš per 2–3 dienas.

Avys

Avims, sergančioms ankstyvų stadijų infekciniu pododermatitu (nagų puvinio), gydyti, kai liga sukelta virulentiškos *Dichelobacter nodosus* ir reikalingas sisteminis gydymas.

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui makrolidų grupės antibiotikams ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

4.4. Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Pasireiškia kryžminis atsparumas kitiems makrolidams. Negalima naudoti kartu su panašiai veikiančiomis antimikrobinėmis medžiagomis, pvz., kitais makrolidais ar linkozamidais.

Avys

Antimikrobinio nagų puvinio gydymo veiksmingumą gali sumažinti kiti veiksniai, tokie kaip drėgnos aplinkos sąlygos ar netinkama fermų priežiūra. Todėl nagų puvinio gydymas turi būti taikomas kartu su bandos priežiūros priemonėmis, pavyzdžiui, sausos aplinkos užtikrinimu.

Antibiotikai netinka gerybiniam nagų puvinio gydymui. Avims, kurioms pasireiškė sunkūs klinikiniai simptomai ar lėtinis nagų puvinys, tulatromicino veiksmingumas buvo ribotas, todėl vaistas turėtų būti naudojamas tik ankstyvose nagų puvinio stadijose.

4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Veterinarinio vaisto naudojimą reikia pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jei tai neįmanoma, gydymas turi būti paremtas vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę ir regioninę antimikrobinų medžiagų naudojimo strategiją.

Naudojant vaistą ne pagal VVA instrukcijas, gali padaugėti bakterijų, atsparių tulatromicinui, paplitimas ir sumažėti gydymo kitais makrolidais, linkozamidais ir B grupės streptograminiais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija, nedelsiant turi būti taikomas atitinkamas gydymas.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Tulatromicinas dirgina akis. Atsitiktinai patekus į akis, reikia nedelsiant plauti švariu vandeniu.

Patekęs ant odos tulatromicinas gali dirginti ir dėl to gali parausti oda (eritema) ir (arba) atsirasti dermatitas. Atsitiktinai patekus ant odos, reikia nedelsiant plauti muilu ir vandeniu.

Panaudojus vaistą reikia plauti rankas.

Atsitiktinai įsišvirkštus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Jeigu yra įtarimas dėl padidėjusio jautrumo reakcijos po atsitiktinio panaudojimo (atpažįstama pagal, pvz., niežėjimą, sunkumą kvėpuoti, dilgėlinę, veido patinimą, pykinimą, vėmimą), reikia taikyti atitinkamą gydymą. Reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Galvijams sušvirkštas po oda šis veterinarinis vaistas dažnai sukelia trumpalaikį skausmą ir injekcijos vietos patinimą, kuris gali išlikti iki 30 d. Kiaulėms ir avims sušvirkštus į raumenis, tokių reakcijų nepastebėta.

Injekcijos vietos patomorfologiniai pakitimai (įskaitant laikiną kraujo priplūdimą, edemą, fibrozę ir pakraujavimą) yra labai dažni galvijams ir kiaulėms maždaug 30 d. po sušvirkštimo.

Avims, sušvirkštus į raumenis, labai dažni trumpalaikiai diskomforto požymiai (galvos kratymas, injekcijos vietos trynimasis, traukimasis atgal). Šie požymiai išnyksta per kelias minutes.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalanki (-ios) reakcija (-os) pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas joks teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis poveikis. Veterinarinio vaisto saugumas vaikingoms patelėms bei laktacijos metu nėra nustatytas. Naudoti galima tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nežinoma

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Galvijams

Švirkšti po oda.

Po oda vieną kartą reikia sušvirkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml vaisto 40 kg kūno svorio). Gydyti galvijus, sveriančius daugiau kaip 300 kg, dozę reikia padalinti taip, kad į vieną vietą būtų sušvirkščiamas ne daugiau kaip 7,5 ml vaisto.

Kiaulėms

Švirkšti į raumenis.

Į raumenis kaklo srityje vieną kartą reikia sušvirkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml vaisto 40 kg kūno svorio).

Gydyti kiaules, sveriančias daugiau kaip 80 kg, dozę reikia padalinti taip, kad į vieną vietą būtų sušvirkščiamas ne daugiau kaip 2 ml vaisto.

Esant bet kokiai kvėpavimo organų ligai, rekomenduojama gydyti gyvūnus ligai tik prasidėjus ir per 48 val. po sušvirkštimo įvertinti gydymo veiksmingumą. Jei kvėpavimo organų ligos klinikiniai požymiai lieka ar stiprėja, arba gyvūnas atkrita, gydymą būtina keisti, naudoti kitą antibiotiką ir gydyti, kol klinikiniai požymiai pranyks.

Avims

Švirkšti į raumenis.

Į raumenis kaklo srityje vieną kartą reikia sušvirkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml

vaisto 40 kg kūno svorio).

Norint tinkamai dozuoti, būtina kuo tiksliau nustatyti svorį, kad būtų išvengta neteisingo dozavimo. Daugkartiniam flakono pradūrimui, rekomenduojama naudoti išsiurbimo adatą arba daugiadozį švirkštą, kad kamštelis nebūtų per daug subadytas. Kamštelį galima saugiai pradurti iki 40 kartų.

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Galvijams, tris, penkis ar dešimt kartų viršijus rekomenduojamą dozę, pasireiškė trumpalaikiai diskomforto injekcijos vietoje požymiai: gyvūnai nerimavo, purtė galvą, kasė žemę, ėdė mažiau pašaro. Nežymi miokardo degeneracija pastebėta galvijams, panaudojus nuo penkių iki šešių kartų didesnę nei rekomenduojama dozę.

Jaunoms kiaulėms, sveriančioms maždaug 10 kg, skyrus tris ar penkis kartus didesnę gydomąją dozę, pasireiškė praeinantys diskomforto injekcijos vietoje požymiai, taip pat kiaulės leido garsus, nerimavo. Sušvirkštus vaistą į užpakalinę koją, pastebėtas gyvūnų šlubčiojimas.

Ėriukams (maždaug 6 sav. amžiaus) tris ar penkis kartus viršijus rekomenduojamą dozę, pasireiškė praeinantys diskomforto injekcijos vietoje požymiai, taip pat ėjimas atgal, galvos kratymas, injekcijos vietos trynimasis, gulimas ir stojimas, bliovimas.

4.11. Išlauka

Galvijų skerdienai ir subproduktams – 22 paros.

Kiaulių skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

Avių skerdienai ir subproduktams – 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: sisteminio naudojimo antibakterinės medžiagos, makrolidai. ATCvet kodas: QJ01FA94.

5.1. Farmakodinaminės savybės

Tulatromicinas yra pusiau sintetinė makrolidų grupės antimikrobinė medžiaga, fermentacijos produktas. Nuo daugelio kitų makrolidų jis skiriasi ilgu veikimu, iš dalies tai lemia sudėtyje esančios trys amino grupės. Todėl jis priskiriamas triamilidų cheminiam poklasiui.

Makrolidai yra bakteriostatiškai veikiantys antibiotikai, kurie slopina būtinųjų baltymų biosintezę, selektyviai jungdamiesi prie bakterijų ribosomų RNR. Translokacijos proceso metu jie stimuliuoja peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos.

Tulatromicinas *in vitro* veikia galvijų *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis* bei kiaulių *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma*

hyopneumoniae, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica* patogenines bakterijas, dažniausiai sukeliančias kvėpavimo organų ligas. Buvo nustatyta padidėjusi kai kurių išskirtų *Histophilus somni* ir *Actinobacillus pleuropneumoniae* minimali slopinamoji koncentracija (MSK). *In vitro* įrodytas aktyvumas prieš *Dichelobacter nodosus* (*vir*) bakterinį patogeną, dažniausiai sukeliantį infekcinį pododermatitą (nagų puvinį) avims.

Tulatromicinas *in vitro* taip pat veikia galvijų *Moraxella bovis*, patogenines bakterijas, dažniausiai sukeliančias infekcinį galvijų keratokonjunktyvitą (IGK).

Klinikinių ir laboratorinių standartų Institutas (angl. CLSI) nustatė tulatromicino klinikinius lūžio taškus galvijų kvėpavimo organų kilmės *M. haemolytica*, *P. multocida* ir *H. somni* bei kiaulių kvėpavimo organų kilmės *P. multocida* ir *B. bronchiseptica*: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jautrioms ir $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ atsparioms. Kiaulių kvėpavimo organų kilmės *A. pleuropneumoniae* nustatytas jautrus lūžio taškas $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI taip pat paskelbė tulatromicino klinikinius lūžio taškus remdamasis disko difuzijos metodu (CLSI dokumentas VET08, 4 leidimas, 2018). Klinikiniai lūžio taškai *H. parasuis* negauti. Nei EUCAST, nei CLSI nėra išvysčiusi standartinio metodo ištirti antibakterines medžiagas nuo veterinarinės *Mycoplasma* rūšies ir todėl nėra nustatyta kriterijų interpretacijai.

Atsparumas makrolidams gali vystytis mutuojuant genams, koduojantiems ribosominę RNR (rRNR) ar kai kuriuos ribosomų baltymus, fermentams pakeičiant (metilinant) 23S rRNR jungimosi vietą. Dėl to dažniausiai vystosi kryžminis atsparumas linkozamidams ir B grupės streptograminams (MLSB atsparumas). Taip pat atsparumas makrolidams pasireiškia inaktyvinančių fermentų išskyrimu arba makrolidų „išmetimu“ iš ląstelės (efliuksas). MLSB atsparumas gali būti įgimtas arba įgytas. Atsparumas gali būti chromosominis arba koduotas plazmidėse ir būti perduotas, jei yra susijęs su transpozonais, plazmidėmis, integraciniais ir konjugaciniais elementais. Papildomai *Mycoplasma* genominių plastiškumą padidina horizontalus didelių chromosomų fragmentų perdavimas.

Eksperimentinių tyrimų metu nustatytos ne tik antimikrobinės, bet ir imunomoduliuojančios bei uždegimą slopinančios tulatromicino savybės. Abiejų, galvijų ir kiaulių, polimorfonuklearinėse ląstelėse (PMN; neutrofiluose), tulatromicinas skatina apoptozę (užprogramuotą ląstelės žūtį) ir žuvusių apoptozinių ląstelių pašalinimą, vykdomą makrofagų. Tai sumažina prouždegiminių mediatorių leukotrieno B4 ir CXCL-8 gamybą bei skatina uždegimą slopinančio ir jo mažėjimą skatinančio lipido (angl. pro-resolving lipid) lipoksino A4 gamybą.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Galvijų farmakokinetinis tulatromicino profilis, vieną kartą sušvirkštus po oda 2,5 mg/kg kūno svorio, apibūdinamas greita ir ekstensyvia absorbcija, geru pasiskirstymu ir lėtu išsiskyrimu. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) buvo maždaug 0,5 $\mu\text{g/ml}$, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max}) panaudojus vaistą. Tulatromicino koncentracija iš plaučių pagamintoje homogeninėje medžiagoje buvo gerokai didesnė nei kraujo plazmoje. Yra patikimų įrodymų, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau *in vivo* tulatromicino koncentracija infekcijos apimtoje plaučių vietoje nėra žinoma. Didžiausia koncentracija po sisteminės ekspozicijos lėtai mažėja, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas ($t_{1/2}$) yra 90 val. Su kraujo plazmos baltymais jungiasi menkai, apie 40 %. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 11 l/kg. Galvijams po oda sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas buvo apie 90%.

Kiaulių farmakokinetinis tulatromicino profilis, vieną kartą sušvirkštus į raumenis 2,5 mg/kg kūno svorio, taip pat apibūdinamas greita ir ekstensyvia absorbcija, geru pasiskirstymu ir lėtu išsiskyrimu. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) buvo maždaug 0,6 $\mu\text{g/ml}$, ji susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max})

po vaisto naudojimo. Tulatromicino koncentracija iš plaučių pagamintoje homogeninėje medžiagoje buvo gerokai didesnė nei kraujo plazmoje. Yra patikimų įrodymų, kad tulatromicinas reikšmingai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau *in vivo* tulatromicino koncentracija infekcijos apimtoje plaučių vietoje nėra žinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 91 val. Su kraujo plazmos baltymais jungiasi menkai, apie 40%. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 13,2 l/kg. Kiaulėms į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas – apie 88%.

Avių farmakokinetiniam tulatromicino profiliui, vieną kartą sušvirkštus į raumenis 2,5 mg/kg kūno svorio, būdinga 1,19 µg/ml didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}), kuri susidarė praėjus maždaug 15 min. (T_{max}) po vaisto naudojimo, ir 69,7 val. pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas ($t_{1/2}$). Su kraujo plazmos baltymais jungiasi vidutiniškai 60–75%. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 31,7 l/kg. Avims į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas buvo 100 %.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Monotioglicerolis,
propilenglikolis,
citrinų rūgštis,
vandenilio chlorido rūgštis, atskiesta (pH palaikymui),
natrio hidroksidas, (pH palaikymui),
injekcinis vanduo.

6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 2 metai. Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 28 d.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo temperatūros sąlygų nereikia.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

I tipo stiklo flakonai su fluoropolimeru dengtais chlorbutilo kamšteliais ir aliumininiais gaubteliais.

Pakuočių dydžiai:

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 50 ml flakonas.
Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 100 ml flakonas.
Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 250 ml flakonas.
Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 500 ml flakonas.

500 ml flakono negalima naudoti kiaulėms ir avims.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 16/09/2020

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 25 mg/ml, injekcinis tirpalas kiaulėms

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename ml yra:

veikliosios (-ių) medžiagos (-ų):

tulatromicino 25 mg;

pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų):

monotioglicerolio 5 mg.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus bespalvis ar silpnai gelsvas injekcinis tirpalas.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Kiaulės.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Kiaulėms, sergančioms kiaulių kvėpavimo organų liga (KKL), sukelta jautrių tulatromicinui *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydyti ir metafilaktikai. vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje kiaulės tikrai serga minėta liga. Šis veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas tik tuomet, jei tikimasi, kad kiaulėms liga pasireikš per 2–3 d.

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui makrolidinams antibiotikams ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

4.4. Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Pasireiškia kryžminis mikroorganizmų atsparumas kitiems makrolidams. Nenaudoti kartu su panašiai veikiančiomis antimikrobinėmis medžiagomis, pvz., kitais makrolidais ar linkozamidais.

4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Vaisto naudojimą reikia pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jei tai neįmanoma, gydymas turi būti taikomas, remiantis vietine (regionine, ūkio) epidemiologine informacija apie paskirties bakterijų jautrumą.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę bei vietinę antimikrobinių medžiagų naudojimo strategiją.

Naudojant vaistą ne pagal VVA instrukcijas, gali padaugėti bakterijų, atsparių tulatromicinui, paplitimas ir sumažėti gydymo kitais makrolidais, linkozamidais ir B grupės streptograminiais veiksmingumas dėl galimo kryžmino atsparumo..

Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija, nedelsiant turi būti taikomas atitinkamas gydymas.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Tulatromicinas dirgina akis. Atsitiktinai patekus į akis, reikia nedelsiant plauti švari vandeniu.

Patekęs ant odos tulatromicinas gali dirginti ir dėl to gali parausti oda (eritema) ir (arba) atsirasti dermatitas. Atsitiktinai patekus ant odos, reikia nedelsiant plauti muilu ir vandeniu.

Panaudojus vaistą reikia plauti rankas.

Atsitiktinai įsišvirkštus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Jeigu yra įtarimas dėl padidėjusio jautrumo reakcijos po atsitiktinio panaudojimo (atpažįstama pagal, pvz., niežėjimą, sunkumą kvėpuoti, dilgėlinę, veido patinimą, pykinimą, vėmimą), reikia taikyti atitinkamą gydymą. Reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Injekcijos vietos patomorfologiniai pakitimai (įskaitant laikiną kraujo priplūdimą, edemą, fibrozę ir pakraujavimą) išlieka apytiksliai 30 d. po sušvirkštimo.

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas joks teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis poveikis. Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo ir laktacijos metu nėra nustatytas. Naudoti galima tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nežinoma.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Švirkšti į raumenis.

Į raumenis kaklo srityje vieną kartą reikia švirkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinkamai 1 ml vaisto 10 kg kūno svorio).

Gydant kiaules, sveriančias daugiau kaip 40 kg, dozę reikia padalinti taip, kad į vieną vietą būtų

sušvirkščiama ne daugiau kaip 4 ml vaisto.

Rekomenduojama gydyti gyvūnus ligai tik prasidėjus ir per 48 val. po sušvirkštimo įvertinti gydymo efektyvumą. Jei kvėpavimo organų ligos klinikiniai požymiai lieka ar stiprėja, arba gyvūnas atkrinta, gydymą būtina keisti, naudoti kitą antibiotiką ir gydyti, kol klinikiniai požymiai pranyks.

Norint tinkamai dozuoti, būtina kuo tiksliau nustatyti gyvūno svorį, kad būtų išvengta neteisingo dozavimo. Daugkartiniam flakono pradūrimui, rekomenduojama naudoti išsiurbimo adatą arba daugiadozį švirkštą, kad kamštelis nebūtų per daug subadytas. Kamštelį saugu pradurti iki 40 kartų.

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Jaunoms kiaulėms, sveriančioms apytiksliai 10 kg, skyrus tris ar penkis kartus didesnę gydomąją dozę, pasireiškė praeinantys diskomforto injekcijos vietoje požymiai, taip pat kiaulės leido papildomus garsus, nerimavo. Sušvirkštus vaistą į užpakalinę koją, pastebėtas gyvūnų šlubčiojimas.

4.11. Išlauka

Skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: sisteminio naudojimo antibakterinės medžiagos, makrolidai. ATCvet kodas: QJ01FA94.

5.1. Farmakodinaminės savybės

Tulatromicinas yra pusiau sintetinė makrolidų grupės antimikrobinė medžiaga, fermentacijos produktas. Nuo daugelio kitų makrolidų jis skiriasi ilgu veikimu. Iš dalies tai lemia sudėtyje esančios trys amino grupės. Todėl jis priskiriamas triamilidų cheminiam poklasiui.

Makrolidai yra bakteriostatiškai veikiantys antibiotikai, kurie slopina būtinųjų baltymų biosintezę, selektyviai jungdamiesi prie bakterijų ribosomų RNR. Translokacijos proceso metu jie stimuliuoja peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos.

Tulatromicinas *in vitro* veikia kiaulių *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica* patogenines bakterijas, dažniausiai sukeliančias kvėpavimo organų ligas. Buvo nustatyta padidėjusi kai kurių išskirtų *Actinobacillus pleuropneumoniae* minimali slopinamoji koncentracija (MSK).

Klinikinių ir laboratorinių standartų Institutas (angl. CLSI) nustatė tulatromicino klinikinius lūžio taškus kiaulių kvėpavimo organų kilmės *P. multocida* ir *B. bronchiseptica*: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jautrioms ir $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ atsparioms. Kiaulių kvėpavimo organų kilmės *A. pleuropneumoniae* nustatytas jautrus lūžio taškas $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI taip pat paskelbė tulatromicino klinikinius lūžio taškus remdamasis disko difuzijos metodu (CLSI dokumentas VET08, 4 leidimas, 2018). Klinikiniai lūžio taškai *H. parasuis* nenustatyti. Nei EUCAST, nei CLSI nėra išvysčiusi standartinio metodo ištirti antibakterines medžiagas nuo veterinarinės *Mycoplasma* rūšies ir todėl nėra nustatyta kriterijų interpretacijai.

Atsparumas makrolidams gali vystytis mutuoiant genams, koduojantiems ribosominę RNR (rRNR) ar kai kuriuos ribosomų baltymus, fermentams pakeičiant (metilinant) 23S rRNR jungimosi vietą. Dėl to dažniausiai vystosi kryžminis atsparumas linkozamidams ir B grupės streptograminams (MLS_B atsparumas); Taip pat atsparumas makrolidams pasireiškia inaktyvinančių fermentų išskyrimu arba makrolidų „išmetimu“ iš ląstelės (efliuksas). MLS_B atsparumas gali būti įgimtas arba įgytas. Atsparumas gali būti chromosominis arba koduotas plazmidėse ir būti perduotas, jei yra susijęs su transpozonais, plazmidėmis, integraciniais ir konjugaciniais elementais. Papildomai Mycoplasma genominių plastiškumą padidina horizontalus didelių chromosomų fragmentų perdavimas.

Eksperimentinių tyrimų metu nustatytos ne tik antimikrobinės, bet ir imunomoduliuojančios bei uždegimą slopinančios tulatromicino savybės. Kiaulių, polimorfonuklearinėse ląstelėse (PMN; neutrofiluose), tulatromicinas skatina apoptozę (užprogramuotą ląstelės žūtį) ir žuvusių apoptozinių ląstelių pašalinimą, vykdomą makrofagų. Tai sumažina prouždegiminių mediatorių leukotrieno B4 ir CXCL-8 gamybą bei skatina uždegimą slopinančio ir jo mažėjimą skatinančio lipido lipoksino A4 gamybą.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Kiaulių farmakokinetinis tulatromicino profilis, vieną kartą sušvirkštus į raumenis 2,5 mg/kg kūno svorio, taip pat apibūdinamas greita ir ekstensyvia absorbcija, geru pasiskirstymu ir lėtu išsiskyrimu. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) apytiksliai buvo 0,6 µg/ml, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max}) po vaisto naudojimo. Tulatromicino koncentracija iš plaučių pagamintoje homogeninėje medžiagoje buvo gerokai didesnė nei kraujo plazmoje. Nustatyta, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau *in vivo* tulatromicino koncentracija infekcijos apimtoje plaučių vietoje nėra žinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas (t_{1/2}) apytiksliai yra 91 val. Su kraujo plazmos baltymais jungiasi menkai, apytiksliai 40 %. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 13,2 l/kg. Kiaulėms į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas apytiksliai buvo 88 %.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Monotioglicerolis,
propilenglikolis,
citrinų rūgštis,
vandenilio chlorido rūgštis, praskiesta (pH palaikymui),
natrio hidroksidas (pH palaikymui),
injekcinis vanduo.

6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 2 metai.

Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 28 d.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

I tipo stiklo flakonai su fluoropolimeru dengtais chlorbutilinais kamšteliais ir aliumininiais gaubteliais.

Pakuočių dydžiai:

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 50 ml flakonas.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 100 ml flakonas.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 250 ml flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/2/20/258/006 (50 ml)

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

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 16/09/2020

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO IR NAUDOJIMO**
- C. DUOMENYS APIE DLK**
- D. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už vaisto serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI DĖL TIEKIMO IR NAUDOJIMO

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

C. DUOMENYS APIE DLK

Increxxa veiklioji (-iosios) medžiaga (-os) yra leidžiama (-os) naudoti medžiaga (-os), kaip nurodyta Komisijos reglamento (ES) Nr. 37/2010 priedo 1 lentelėje:

Farmakologiškai veikli medžiaga	Nustatomasis likutis	Gyvūnų rūšys	DLK	Tiriamieji audiniai	Kitos nuostatos	Terapinė klasifikacija
Tulatromicinas	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-etil-3,4,10,13-tetrahidroksi-3,5,8,10,12,14-heksametil-11-[[[3,4,6-trideoksi-3-(dimetilamino)-β-D-ksiloheksopiranozil]oksi]-1-oksa-6-azaciklopent-dekan-15-onas, išreikštas kaip tulatromicino ekvivalentai	Avys, ožkos	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Raumenys Riebalai Kepenys Inkstai	Nenaudoti gyvuliams, kurių pienas skirtas žmonių maistui.	Priešinfekcinės medžiagos, antibiotikai
		Galvijai	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Raumenys Riebalai Kepenys Inkstai		
		Kiaulės	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Raumenys Oda ir riebalai natūraliu santykiu Kepenys Inkstai		

Pagalbinės medžiagos, išvardytos VVA 6.1 p., yra leidžiamos naudoti medžiagos, kurioms pagal Komisijos reglamento (ES) Nr. 37/2010 priedo 1 lentelę DLK nustatyti nereikia, arba medžiagos, vertinamos kaip nepatenkančios į Reglamento (EB) Nr. 470/2009 taikymo sritį, kai naudojamos kaip šiame veterinariniame vaiste.

D. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

Specifiniai reikalavimai farmakologiniam budrumui:

Periodinių vaisto saugumo ataskaitų (PVVSA) teikimą reikia suderinti ir jas teikti tokiu pat dažnumu kaip referencinio vaisto.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė (20 ml/50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
tulatromicinas



2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Tulatromicino 100 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

4. PAKUOTĖS DYDIS

50 ml
100 ml
250 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai, kiaulės ir avys.

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Galvijams: švirkšti po oda.
Kiaulėms ir avims: švirkšti į raumenis.

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:

galvijų skerdienui ir subproduktams – 22 paros;

kiaulių skerdienui ir subproduktams – 13 parų;

avių skerdienui ir subproduktams – 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė (500 ml)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams
tulatromicinas



2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Tulatromicino 100 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

4. PAKUOTĖS DYDIS

500 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Švirkšti po oda.

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:

galvijų skerdienai ir subproduktams – 22 paros.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/2/20/258/005

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT ANTRINĖS PAKUOTĖS

Kartoninė dėžutė (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 25 mg/ml, injekcinis tirpalas kiaulėms
tulatromicinas



2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Tulatromicino 25 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

4. PAKUOTĖS DYDIS

50 ml
100 ml
250 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Kiaulės

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Švirkšti į raumenis.
Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:

kiaulių skerdienui ir subproduktams – 13 parų.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS**12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO
SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Flakonas (100 ml/250 ml)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
tulatromicinas



2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Tulatromicino 100 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

4. PAKUOTĖS DYDIS

100 ml

250 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai, kiaulės ir avys.

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Galvijams: s.c..

Kiaulėms ir avims: IM.

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:

galvijų skerdienai ir subproduktams – 22 paros.

kiaulių skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

avių skerdienai ir subproduktams – 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

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

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS**Flakonas (500 ml)****1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS**

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams
tulatromicinas

**2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)**

Tulatromicino 100 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

4. PAKUOTĖS DYDIS

500 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai

6. INDIKACIJA (-OS)**7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS**

Švirkšti po oda.
Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:

galvijų skerdienai ir subproduktams – 22 paros.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEINAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

EU/2/20/258/005

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Flakonas (100 ml/250 ml)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas kiaulėms
tulatromicinas



2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) MEDŽIAGA (-OS)

Tulatromicino 25 mg/ml

3. VAISTO FORMA

Injekcinis tirpalas.

4. PAKUOTĖS DYDIS

100 ml
250 ml

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Kiaulės

6. INDIKACIJA (-OS)

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Švirkšti į raumenis,
Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:

kiaulių skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojant būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

11. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**12. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEINAUDOJIMO
SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

15. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

16. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

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

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

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serija {numeris}

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ

Flakonas (20ml/50 ml)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
tulatromicinas



2. VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) KIEKIS

Tulatromicino 100 mg/ml

3. KIEKIS (SVORIS, TŪRIS AR DOZIŲ SKAIČIUS)

20 ml

50 ml

4. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

Galvijams: s.c.

Kiaulėms ir avims: IM.

5. IŠLAUKA

Išlauka:

galvijų skerdienai ir subproduktams – 22 paros.

kiaulių skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

avių skerdienai ir subproduktams – 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

6. SERIJOS NUMERIS

Lot {mėnuo, metai}

7. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

8. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

MINIMALŪS DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT MAŽŲ PIRMINIŲ PAKUOČIŲ

Flakonas (50 ml)

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas **kiaulėms**
tulatromicinas



2. VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) KIEKIS

Tulatromicino 25 mg/ml

3. KIEKIS (SVORIS, TŪRIS AR DOZIŲ SKAIČIUS)

50 ml

4. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI)

IM

5. IŠLAUKA

Išlauka:
kiaulių skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

6. SERIJOS NUMERIS

Lot {mėnuo, metai}

7. TINKAMUMO DATA

EXP {mėnuo/metai}
Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

8. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“

Tik veterinariniam naudojimui.

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS
Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims

1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Vokietija

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą

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

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 100 mg/ml, injekcinis tirpalas galvijams, kiaulėms ir avims
tulatromicinas

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Viename ml yra:

veikliosios (-ių) medžiagos (-ų):

tulatromicino 100 mg;

pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų):

monotioglicerolio 5 mg.

Skaidrus, bespalvis iki šviesiai gelsvos ar šviesiai rusvos spalvos tirpalas.

4. INDIKACIJA (-OS)

Galvijai

Galvijams, sergantiems galvijų kvėpavimo organų liga (BRD), sukelta jautrių tulatromicinui *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis*, gydyti ir metafilaktikai. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje galvijai tikrai serga minėta liga. Sergant infekciniu galvijų keratokonjunktyvitu (IGK), sukeltu jautrių tulatromicinui *Moraxella bovis*, gydyti.

Kiaulės

Kiaulėms, sergančioms kiaulių kvėpavimo organų liga (SRD), sukelta jautrių tulatromicinui *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydyti ir metafilaktikai. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje 35 kiaulės tikrai serga minėta liga. Šis veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas tik tuomet, jei tikimasi, kad kiaulėms liga pasireikš per 2–3 dienas.

Avys

Avims, sergančioms ankstyvų stadijų infekciniu pododermatitu (nagų puvinis), gydyti, kai liga sukelta virulentiškos *Dichelobacter nodosus* ir reikalingas sisteminis gydymas.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti esant padidėjusiam jautrumui makrolidų grupės antibiotikams ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Galvijams po oda sušvirkštas tulatromicinas dažnai sukelia trumpalaikį skausmą ir injekcijos vietos patinimą, kuris gali išlikti iki 30 d. Kiaulėms ir avims sušvirkštus į raumenis, tokių reakcijų nepastebėta. Injekcijos vietos patomorfologiniai pakitimai (įskaitant laikiną kraujo priplūdimą, edemą, fibrozę ir pakraujavimą) yra labai dažni galvijams ir kiaulėms maždaug 30 d. po sušvirkštimo.

Avims, sušvirkštus į raumenis, labai dažni trumpalaikiai diskomforto požymiai (galvos kratymas, injekcijos vietos trynimasis, traukimasis atgal). Šie požymiai išnyksta per kelias minutes.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gydytų gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gydytų gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gydytų gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gydytų gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gydytų gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokią šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Galvijai, kiaulės ir avys.



8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Galvijai

Švirkšti po oda.

Po oda vieną kartą reikia sušvirkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml vaisto 40 kg kūno svorio).

Atliekama viena injekcija po oda. Gydant galvijus, sveriančius daugiau kaip 300 kg, dozę reikia padalinti taip, kad į vieną vietą būtų sušvirkščiama ne daugiau kaip 7,5 ml vaisto.

Kiaulės

Švirkšti į raumenis.

Į raumenis kaklo srityje vieną kartą reikia sušvirkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml vaisto 40 kg kūno svorio).

Atliekama viena injekcija į raumenis kaklo srityje. Gydant kiaules, sveriančias daugiau kaip 80 kg, dozę reikia padalinti taip, kad į vieną vietą būtų sušvirkščiama ne daugiau kaip 2 ml vaisto.

Avys

Švirkšti į raumenis.

Į raumenis kaklo srityje vieną kartą reikia sušvirkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinka 1 ml vaisto 40 kg kūno svorio).

Atliekama viena injekcija į raumenis kaklo srityje.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Esant bet kokiai kvėpavimo organų ligai, rekomenduojama gydyti gyvūnus ligai tik prasidėjus ir per 48 val. po sušvirkštimo įvertinti gydymo veiksmingumą. Jei kvėpavimo organų ligos klinikiniai požymiai lieka ar stiprėja, arba gyvūnas atkrita, gydymą būtina keisti, naudoti kitą antibiotiką ir gydyti, kol klinikiniai požymiai pranyks.

Norint tinkamai dozuoti, būtina kuo tiksliau nustatyti gyvūno svorį, kad būtų išvengta neteisingo dozavimo. Daugkartiniam flakono pradūrimui, reikia naudoti išsiurbimo adatą, kuri įkišama į flakono kamštelį, kad jis nebūtų per daug subadytas. Kamštelį galima saugiai pradurti iki 40 kartų.

10. IŠLAUKA

Galvijų skerdienai ir subproduktams – 22 paros.

Kiaulių skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

Avių skerdienai ir subproduktams – 16 parų.

Neregistruotas naudoti patelėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui.

Negalima naudoti vaikingoms patelėms, kurių pienas bus naudojamas žmonių maistui, 2 mėn. iki numatyto atsivedimo.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo temperatūros sąlygų nereikia.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant pakuotės po „Tinka iki“ arba „EXP“.

Tinkamumo laikas, atidarius talpyklę, – 28 d.

12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI

Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Pasireiškia kryžminis atsparumas kitiems makrolidams. Negalima naudoti kartu su panašiai veikiančiomis antimikrobinėmis medžiagomis, pvz., kitais makrolidais ar linkozamidais.

Avims:

Antimikrobinio nagų puvinio gydymo veiksmingumą gali sumažinti kiti veiksniai, tokie kaip drėgnos aplinkos sąlygos ar netinkama fermų priežiūra. Todėl nagų puvinio gydymas turi būti taikomas kartu su kitomis bandos priežiūros priemonėmis, pavyzdžiui, sausos aplinkos užtikrinimu.

Antibiotikai netinka gerybiniam nagų puvinui gydyti. Avims, kurioms pasireiškė sunkūs klinikiniai simptomai ar lėtinis nagų puvinys, Increxxa veiksmingumas buvo ribotas, todėl vaistas turėtų būti naudojamas tik ankstyvose nagų puvinio stadijose.

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Vaisto naudojimą reikia pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jei tai neįmanoma, gydymas turi būti paremtas vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę ir regioninę antimikrobinų medžiagų naudojimo strategiją.

Naudojant vaistą ne pagal VVA instrukcijas, gali padaugėti bakterijų, atsparių tulatromicinui, paplitimas, ir r sumažėti gydymo kitais makrolidais, linkozamidais ir B grupės streptograminais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija, nedelsiant turi būti taikomas atitinkamas gydymas.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Tulatromicinas dirgina akis. Atsitiktinai patekus į akis, reikia nedelsiant plauti švariu vandeniu.

Patekęs ant odos tulatromicinas gali dirginti ir dėl to gali parausti oda (eritema) ir (arba) atsirasti dermatitas. Atsitiktinai patekus ant odos, reikia nedelsiant plauti muilu ir vandeniu.

Panaudojus vaistą reikia plauti rankas.

Atsitiktinai įsišvirkštus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Jeigu yra įtarimas dėl padidėjusio jautrumo reakcijos po atsitiktinio panaudojimo (atpažįstama pagal, pvz., niežėjimą, sunkumą kvėpuoti, dilgėlinę, veido patinimą, pykinimą, vėmimą), reikia taikyti atitinkamą gydymą. Reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Vaikingumas ir laktacija

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas joks teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis poveikis. Veterinarinio vaisto saugumas vaikingoms patelėms bei laktacijos metu nėra nustatytas. Naudoti galima tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nežinoma.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Galvijams, tris, penkis ar dešimt kartų viršijus rekomenduojamą dozę, pasireiškė trumpalaikiai

diskomforto injekcijos vietoje požymiai: gyvūnai nerimavo, purtė galvą, kasė žemę, ėdė mažiau pašaro. Nežymi miokardo degeneracija pastebėta galvijams, panaudojus nuo 5 iki 6 kartų didesnę nei rekomenduojama dozę.

Jaunoms kiaulėms, sveriančioms maždaug 10 kg, skyrus tris ar penkis kartus didesnę gydomąją dozę, pasireiškė praeinantys diskomforto injekcijos vietoje požymiai, taip pat kiaulės leido garsus, nerimavo. Sušvirkštus vaistą į užpakalinę koją, pastebėtas gyvūnų šlubčiojimas.

Ėriukams (maždaug 6 sav. amžiaus) tris ar penkis kartus viršijus rekomenduojamą dozę, pasireiškė praeinantys diskomforto injekcijos vietoje požymiai, taip pat ėjimas atgal, galvos kratymas, injekcijos vietos trynimasis, gulimas ir stojimas, bliovimas.

Nesuderinamumas

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

15. KITA INFORMACIJA

Pakuočių dydžiai:

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 50 ml flakonas.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 100 ml flakonas.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 250 ml flakonas.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 500 ml flakonas.

500 ml flakonų negalima naudoti kiaulėms ir avims.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tulatromicinas yra pusiau sintetinė makrolidų grupės antimikrobinė medžiaga, fermentacijos produktas. Nuo daugelio kitų makrolidų jis skiriasi ilgu veikimu, iš dalies tai lemia sudėtyje esančios trys amino grupės. Todėl jis priskiriamas triamilidų cheminiam poklasiui.

Makrolidai yra bakteriostatiškai veikiantys antibiotikai, kurie slopina būtinųjų baltymų biosintezę, selektyviai jungdamiesi prie bakterijų ribosomų RNR. Translokacijos proceso metu jie stimuliuoja peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos.

Tulatromicinas *in vitro* veikia galvijų *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ir *Mycoplasma bovis* bei kiaulių *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica* patogenines bakterijas, dažniausiai sukeliančias kvėpavimo organų ligas. Buvo nustatyta padidėjusi kai kurių išskirtų *Histophilus somni* ir

Actinobacillus pleuropneumoniae minimali slopinamoji koncentracija (MSK). *In vitro* įrodytas aktyvumas prieš *Dichelobacter nodosus* (*vir*) bakterinį patogeną dažniausiai sukeliantį infekcinį pododermatitą (nagu puvinį) avims. Tulatromicinas *in vitro* taip pat veikia galvijų *Moraxella bovis*, patogenines bakterijas, dažniausiai sukeliančias infekcinį galvijų keratokonjunktyvitą (IGK).

Klinikinių ir laboratorinių standartų Institutas (angl. CLSI) nustatė tulatromicino klinikinius lūžio taškus galvijų kvėpavimo organų kilmės *M. haemolytica*, *P. multocida* ir *H. somni* bei kiaulių kvėpavimo organų kilmės *P. multocida* ir *B. bronchiseptica*: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jautrioms ir $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ atsparioms. Kiaulių kvėpavimo organų kilmės *A. pleuropneumoniae* nustatytas jautrus lūžio taškas $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI taip pat paskelbė tulatromicino klinikinius lūžio taškus remdamasis disko difuzijos metodu (CLSI dokumentas VET08, 4 leidimas, 2018). Klinikiniai lūžio taškai *H. parasuis* negauti. Nei EUCAST, nei CLSI nėra išvysčiusi standartinio metodo ištirti antibakterines medžiagas nuo veterinarinės *Mycoplasma* rūšies ir todėl nėra nustatyta kriterijų interpretacijai.

Atsparumas makrolidams gali vystytis mutuojuant genams, koduojantiems ribosominę RNR (rRNR) ar kai kuriuos ribosomų baltymus, fermentams pakeičiant (metilinant) 23S rRNR jungimosi vietą. Dėl to dažniausiai vystosi kryžminis atsparumas linkozamidams ir B grupės streptograminams (MLSB atsparumas). Taip pat atsparumas makrolidams pasireiškia inaktyvinančių fermentų išskyrimu arba makrolidų „išmetimu“ iš ląstelės (efliuksas). MLSB atsparumas gali būti įgimtas arba įgytas. Atsparumas gali būti chromosominis arba koduotas plazmidėse ir būti perduotas, jei yra susijęs su transpozonais, plazmidėmis, integraciniais ir konjugaciniais elementais. Papildomai *Mycoplasma* genominių plastiškumą padidina horizontalus didelių chromosomų fragmentų perdavimas.

Eksperimentinių tyrimų metu nustatytos ne tik antimikrobinės, bet ir imunomoduliuojančios bei uždegimą slopinančios tulatromicino savybės. Abiejų, galvijų ir kiaulių, polimorfonuklearinėse ląstelėse (PMN; neutrofiluose), tulatromicinas skatina apoptozę (užprogramuotą ląstelės žūtį) ir žuvusių apoptozinių ląstelių pašalinimą, vykdomą makrofagų. Tai sumažina prouždegiminių mediatorių leukotrieno B4 ir CXCL-8 gamybą bei skatina uždegimą slopinančio ir jo mažėjimą skatinančio lipido (angl. pro-resolving lipid) lipoksino A4 gamybą.

Galvijų farmakokinetinis tulatromicino profilis, vieną kartą sušvirkštus po oda 2,5 mg/kg kūno svorio, apibūdinamas greita ir ekstensyvia absorbcija, geru pasiskirstymu ir lėtu išsiskyrimu. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ($C_{\max}$) buvo maždaug 0,5 $\mu\text{g/ml}$, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. ($T_{\max}$) panaudojus vaistą. Tulatromicino koncentracija iš plaučių pagamintoje homogeninėje medžiagoje buvo gerokai didesnė nei kraujo plazmoje. Yra patikimų įrodymų, kad tulatromicinas reikšmingai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau *in vivo* tulatromicino koncentracija infekcijos apimtoje plaučių vietoje nėra žinoma. Didžiausia koncentracija po sisteminės ekspozicijos lėtai mažėja, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas ($t_{1/2}$) yra 90 val. Su kraujo plazmos baltymais jungiasi menkai, apie 40 %. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 11 l/kg. Galvijams po oda sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas buvo apie 90%.

Kiaulių farmakokinetinis tulatromicino profilis, vieną kartą sušvirkštus į raumenis 2,5 mg/kg kūno svorio, taip pat apibūdinamas greita ir ekstensyvia absorbcija, geru pasiskirstymu ir lėtu išsiskyrimu. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje ($C_{\max}$) buvo maždaug 0,6 $\mu\text{g/ml}$, ji susidarė praėjus maždaug 30 min. ($T_{\max}$) po vaisto naudojimo. Tulatromicino koncentracija iš plaučių pagamintoje homogeninėje medžiagoje buvo gerokai didesnė nei kraujo plazmoje. Yra patikimų įrodymų, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau *in vivo* tulatromicino koncentracija infekcijos apimtoje plaučių vietoje nėra žinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas ($t_{1/2}$) yra maždaug 91 val. Su kraujo plazmos baltymais jungiasi menkai, apie 40%. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 13,2 l/kg. Kiaulėms į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas – apie 88%.

Avių farmakokinetiniam tulatromicino profiliui, vieną kartą sušvirkštus į raumenis 2,5 mg/kg kūno svorio, būdinga 1,19 µg/ml didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}), kuri susidarė praėjus maždaug 15 min. (T_{max}) po vaisto naudojimo, ir 69,7 val. pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas ($t_{1/2}$). Su kraujo plazmos baltymais jungiasi vidutiniškai 60–75%. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 31,7 l/kg. Avims į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas buvo 100 %.

Norint gauti informacijos apie šį veterinarinį vaistą, reikia susisiekti su registruotojo vietiniu atstovu.

INFORMACINIS LAPELIS
Increxxa 25 mg/ml, injekcinis tirpalas kiaulėms

1. REGISTRUOTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Registruotojas ir gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4 27472

Cuxhaven

Vokietija

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą

FAREVA Amboise

Zone Industrielle,

29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse

Prancūzija

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Increxxa 25 mg/ml, injekcinis tirpalas kiaulėms

Tulatromicinas

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Viename ml yra:

veikliosios (-ių) medžiagos (-ų):

tulatromicino 25 mg;

pagalbinės (-ių) medžiagos (-ų):

monotioglicerolio 5 mg.

Skaidrus bespalvis ar silpnai gelsvas injekcinis tirpalas.

4. INDIKACIJA (-OS)

Kiaulėms, sergančioms kiaulių kvėpavimo organų liga, sukelta jautrių tulatromicinui *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica*, gydyti ir metafilaktikai. Prieš naudojant vaistą, būtina įsitikinti, kad grupėje kiaulės tikrai serga minėta liga. Šis veterinarinis vaistas turėtų būti naudojamas tik tuomet, kai tikimasi, kad kiaulėms liga pasireikš per 2–3 d.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti esant padidėjusiam paskirties gyvūnų jautrumui makrolidiniams antibiotikams bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Injekcijos vietos patomorfologiniai pakitimai (įskaitant laikiną kraujo priplūdimą, edemą, fibrozę ir pakraujavimą) išlieka apytiksliai 30 d. po sušvirkštimo.

Pastebėjus bet kokį šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Kiaulės.



8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Švirkšti į raumenis.

Į raumenis kaklo srityje vieną kartą reikia virkšti 2,5 mg tulatromicino 1 kg kūno svorio (atitinkamai 1 ml vaisto 10 kg kūno svorio).

Gydant kiaules, sveriančias daugiau kaip 40 kg, dozę reikia padalinti taip, kad į vieną vietą būtų sušvirkščiama ne daugiau kaip 4 ml vaisto.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Rekomenduojama gydyti gyvūnus ligai tik prasidėjus ir per 48 val. po sušvirkštimo įvertinti gydymo efektyvumą. Jei kvėpavimo organų ligos klinikiniai požymiai lieka ar stiprėja, arba gyvūnas atkrinta, gydymą būtina keisti, naudoti kitą antibiotiką ir gydyti, kol klinikiniai požymiai pranyks.

Norint tinkamai dozuoti, būtina kuo tiksliau nustatyti gyvūno svorį, kad būtų išvengta neteisingo dozavimo. Daugkartiniam flakono pradūrimui, rekomenduojama naudoti išsiurbimo adatą arba daugiadozį švirkštą, kad kamštelis nebūtų per daug subadytas. Kamštelį saugu pradurti iki 40 kartų.

10. IŠLAUKA

Skerdienai ir subproduktams – 13 parų.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Šiam veterinariniam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės po „EXP“.

Tinkamumo laikas, pirmą kartą atidarius talpyklę, – 28 d.

12. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI

Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Pasireiškia kryžminis mikroorganizmų atsparumas kitiems makrolidams. Nenaudoti kartu su panašiai veikiančiomis antimikrobinėmis medžiagomis, pvz., kitais makrolidais ar linkozamidais.

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Vaisto naudojimą reikia pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jei tai neįmanoma, gydymas turi būti taikomas, remiantis vietine (regionine, ūkio) epidemiologine informacija apie paskirties bakterijų jautrumą.

Naudojant vaistą reikia atsižvelgti į oficialią, nacionalinę bei vietinę antimikrobinių medžiagų naudojimo strategiją.

Naudojant vaistą ne pagal VVA instrukcijas, gali padaugėti bakterijų, atsparių tulatromicinui, paplitimas ir sumažėti gydymo kitais makrolidais, linkozamidais ir B grupės streptograminiais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Jei pasireiškia padidėjusio jautrumo reakcija, nedelsiant turi būti taikomas atitinkamas gydymas.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Tulatromicinas dirgina akis. Atsitiktinai patekus į akis, reikia nedelsiant plauti švriu vandeniu.

Patekęs ant odos tulatromicinas gali dirginti ir dėl to gali parausti oda (eritema) ir (arba) atsirasti dermatitas. Atsitiktinai patekus ant odos, reikia nedelsiant plauti muilu ir vandeniu.

Panaudojus vaistą, reikia plauti rankas.

Atsitiktinai įsišvirkštus, reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Jeigu yra įtarimas dėl padidėjusio jautrumo reakcijos po atsitiktinio panaudojimo (atpažįstama pagal, pvz., niežėjimą, sunkumą kvėpuoti, dilgėlinę, veido patinimą, pykinimą, vėmimą), reikia taikyti atitinkamą gydymą. Reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti šio vaisto informacinį lapelį ar etiketę.

Vaikingumas ir laktacija

Laboratoriniais tyrimais su žiurkėmis ir triušiais nenustatytas joks teratogeninis, fetotoksinis ar toksinis poveikis. Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo ir laktacijos metu nėra nustatytas. Naudoti galima tik atsakingam veterinarinijos gydytojui įvertinus naudą ir riziką.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nežinoma.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Jaunoms kiaulėms, sveriančioms apytiksliai 10 kg, skyrus tris ar penkis kartus didesnę gydomąją dozę, pasireiškė praeinantys diskomforto injekcijos vietoje požymiai, taip pat kiaulės leido garsus, nerimavo. Sušvirkštus vaistą į užpakalinę koją, pastebėtas gyvūnų šlubčiojimas.

Nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

13. SPECIALIOSIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją ar su buitinėmis atliekomis.

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIO PATVIRTINIMO DATA

Išsamią informaciją apie šį veterinarinį vaistą galima rasti Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.

15. KITA INFORMACIJA

Pakuočių dydžiai:

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 50 ml flakonas.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 100 ml flakonas.

Kartoninė dėžutė, kurioje yra vienas 250 ml flakonas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Tulatromicinas yra pusiau sintetinė makrolidų grupės antimikrobinė medžiaga, fermentacijos produktas. Nuo daugelio kitų makrolidų jis skiriasi ilgu veikimu. Iš dalies tai lemia sudėtyje esančios trys amino grupės. Todėl jis priskiriamas triamilidų cheminiam poklasiui.

Makrolidai yra bakteriostatiškai veikiantys antibiotikai, kurie slopina būtinųjų baltymų biosintezę, selektyviai jungdamiesi prie bakterijų ribosomų RNR. Translokacijos proceso metu jie stimuliuoja peptidil-tRNR atsiskyrimą nuo ribosomos.

Tulatromicinas *in vitro* veikia kiaulių *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ir *Bordetella bronchiseptica* patogenines bakterijas, dažniausiai sukeliančias kvėpavimo organų ligas. Buvo nustatyta padidėjusi kai kurių išskirtų *Actinobacillus pleuropneumoniae* minimali slopinamoji koncentracija (MSK).

Klinikinių ir laboratorinių standartų Institutas (angl. CLSI) nustatė tulatromicino klinikinius lūžio taškus kiaulių kvėpavimo organų kilmės *P. multocida* ir *B. bronchiseptica*: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ jautrioms ir $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ atsparioms. Kiaulių kvėpavimo organų kilmės *A. pleuropneumoniae* nustatytas jautrus lūžio taškas ≤ 64

µg/ml. CLSI taip pat paskelbė tulatromicino klinikinius lūžio taškus remdamasis disko difuzijos metodu (CLSI dokumentas VET08, 4 leidimas, 2018). Klinikiniai lūžio taškai H. parasuis nenustatyti. Nei EUCAST, nei CLSI nėra išvysčiusi standartinio metodo ištirti antibakterines medžiagas nuo veterinarinės *Mycoplasma rūšies* ir todėl nėra nustatyta kriterijų interpretacijai.

Atsparumas makrolidams gali vystytis mutuojant genams, koduojantiems ribosominę RNR (rRNR) ar kai kuriuos ribosomų baltymus, fermentams pakeičiant (metilinant) 23S rRNR jungimosi vietą. Dėl to dažniausiai vystosi kryžminis atsparumas linkozamidams ir B grupės streptograminams (MLS_B atsparumas); Taip pat atsparumas makrolidams pasireiškia inaktyvinančių fermentų išskyrimu arba makrolidų „išmetimu“ iš ląstelės (efliuksas). MLS_B atsparumas gali būti įgimtas arba įgytas. Atsparumas gali būti chromosominis arba koduotas plazmidėse ir būti perduotas, jei yra susijęs su transpozonais, plazmidėmis, integraciniais ir konjugaciniais elementais. Papildomai *Mycoplasma* genominių plastiškumą padidina horizontalus didelių chromosomų fragmentų perdavimas.

Eksperimentinių tyrimų metu nustatytos ne tik antimikrobinės, bet ir imunomoduliuojančios bei uždegimą slopinančios tulatromicino savybės. Kiaulių, polimorfonuklearinėse ląstelėse (PMN; neutrofiluose), tulatromicinas skatina apoptozę (užprogramuotą ląstelės žūtį) ir žuvusių apoptozinių ląstelių pašalinimą, vykdomą makrofagų. Tai sumažina prouždegiminių mediatorių leukotrieno B4 ir CXCL-8 gamybą bei skatina uždegimą slopinančio ir jo mažėjimą skatinančio lipido lipoksino A4 gamybą.

Kiaulių farmakokinetinis tulatromicino profilis, vieną kartą sušvirkštus į raumenis 2,5 mg/kg kūno svorio, taip pat apibūdinamas greita ir ekstensyvia absorbcija, geru pasiskirstymu ir lėtu išsiskyrimu. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) apytiksliai buvo 0,6 µg/ml, kuri susidarė praėjus maždaug 30 min. (T_{max}) po vaisto naudojimo. Tulatromicino koncentracija iš plaučių pagamintoje homogeninėje medžiagoje buvo gerokai didesnė nei kraujo plazmoje. Nustatyta, kad tulatromicinas gerai kaupiasi neutrofiluose ir alveolių makrofaguose. Tačiau *in vivo* tulatromicino koncentracija infekcijos apimtoje plaučių vietoje nėra žinoma. Didžiausia koncentracija sisteminėje kraujotakoje lėtai mažėja, pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas (t_{1/2}) apytiksliai yra 91 val. Su kraujo plazmos baltymais jungiasi menkai, apytiksliai 40 %. Susidariusios pastovios koncentracijos pasiskirstymo tūris (V_{ss}), nustatytas sušvirkštus į veną, buvo 13,2 l/kg. Kiaulėms į raumenis sušvirkšto tulatromicino biologinis prieinamumas apytiksliai buvo 88 %.