

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

tulatomütsiin 100 mg

Abiaine:

monotioglütserool 5 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu või veidi kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Veis, siga ja lammas.

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Veis

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud.

Tulatomütsiini suhtes tundliku *Moxarella bovis*'ega seotud nakkusliku veiste keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica*'ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud. Veterinaarravimit peaks kasutama ainult nendel sigadel, kellel eeldatakse haiguse ilmnemist 2–3 päeva jooksul.

Lammas

Virulentse *Dichelobacter nodosus*'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkusliku pododermatiidi (sõramädaniku) varaste faaside ravi.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esineb ristuvat resistentsust teiste makroliidantibiootikumidega. Mitte kasutada samal ajal teiste sarnase toimemehhanismiga antibiootikumidega, nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

Lammas:

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad vähendada teised tegurid, näiteks niisked keskkonnatingimused, samuti farmi sobimatu haldamine. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos teiste karjahaldusmeetmetega, näiteks kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku antibiootikumravi ei peeta asjakohaseks. Raskete kliiniliste tunnustega või kroonilise sõramädanikuga lammastel näitas tulatromütsiin piiratud tõhusust ja selle tõttu peab seda kasutama ainult sõramädaniku varases faasis.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel bakterite tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke kehtivaid antimikroobse ravi printsiipe.

Veterinaarravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhistest võib suurendada tulatromütsiini suhtes resistentsete bakterite levikut ning ning vähendada ristuva resistentsuse tõttu ka teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinidega ravimise tõhusust.

Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon tuleb viivitamatult rakendada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin on silmadele ärritav. Juhuslikul ravimi sattumisel silma loputada silmi koheselt puhta veega.

Tulatromütsiin võib kontaktil nahaga põhjustada sensitisatsiooni, mille puhul tekib nt nahapunetus (erüteem) ja/või dermatiit. Juhuslikul ravimi kokkupuutel nahaga pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käsi.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Kui juhusliku kokkupuute tagajärjel esineb ülitundlikkusreaktsiooni (mille tunnused on nt sügelus, hingamisraskused, nõgestõbi, näopaistetus, iiveldus, oksendamine) kahtlus, tuleb rakendada asjakohaseid ravimeetmeid. Pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Veterinaarravimi subkutaanne manustamine veistele põhjustab väga sageli mööduvat valureaktsiooni ja paikset turset süstekohal, mis võib püsida kuni 30 päeva. Sigadel ja lammastel pärast intramuskulaarset manustamist sellist reaktsiooni täheldatud ei ole.

Patomorfoloogilised süstekoha reaktsioonid (sealhulgas mööduv verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) ligikaudu 30 päeva pärast süstimist on nii veistel kui ka sigadel väga sagedased.

Lammastel on pärast intramuskulaarset manustamist väga sagedased mööduvad ebamugavuse nähud (pearaputamine, süstekoha hõõrumine, tagurdamine). Need nähud kaovad mõne minuti jooksul.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)

- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10,000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10,000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole tõestanud teratogeenset, fetotoksilist või maternotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutatava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Veis

Subkutaanne manustamine.

Ühekordne subkutaanne manustamine 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kehamassi kohta). Üle 300 kg kaaluvatel veistel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 7,5 ml.

Siga

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kehamassi kohta).

Üle 80 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 2 ml.

Respiratoorhaiguste korral on soovitatav ravida loomi haiguse algusjärgus ja hinnata vastust ravile 48 tunni jooksul. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud jätkuvad või tugevnevad, või toimub taashaigestumine, peab ravi muutma, kasutades teist antibiootikumi ja jätkates kliiniliste nähtude kadumiseni.

Lammas

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kehamassi kohta).

Alaannustamise vältimiseks ja õige annuse kindlustamiseks peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Mitmekordseks ravimi võtmiseks on soovitatav kasutada aspireerimisnõela või mitmeannuselise süstalt, et vältida korgi liigset läbistamist. Vialli korki võib turvaliselt läbistada kuni 40 korda.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Kolme-, viie- ja kümnekordse soovitatava annuse manustamisel veistele täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu rahutus, pearaputamine, maakraapimine ja söömuse ajutine vähenemine. Viie- kuni kuuekordse soovitatava annuse saanud veistel ilmnis kergekujuline südamelihase degeneratsioon.

Kolme- või viiekordse raviannuse saanud umbes 10 kg kaaluvatel noorsigadel täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Täheldati ka süstekohana kasutatud tagajala longet.

Kolme- või viiekordse soovitatava annuse korral täheldati talledel (umbes 6 nädala vanused) süstekohal tekkinud ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte, sealhulgas tagurpidi kõndimist, pearaputamist, süstekoha hõõrumist, pikaliheitmist ja püstitõusmist, määgimist.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Veis (lihale ja söödavatele kudedele): 22 päeva.

Siga (lihale ja söödavatele kudedele): 13 päeva.

Lammas (lihale ja söödavatele kudedele): 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel 2 kuu jooksul enne oodatavat poegimist, kui nende loomade piima plaanitakse tarvitada inimtoiduks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ravimid süsteemseks kasutamiseks, makroliidid.

ATCvet kood: QJ01FA94

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Tulatromütsiin on käärimissaadusest pärinev poolsünteetiline makroliidantibiootikum. See erineb teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatiliselt toimivad antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga, pärssides sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidüül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'e vastu, samuti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini vastavalt veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Histophilus somni* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi. Demonstreeritud on *in vitro* toimet lammastel kõige sagedamini nakkusliku pododermatiidiga (sõramädanikuga) seostatud bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus*'e (*vir*) vastu.

Tulatromütsiinil on ka *in vitro* toime kõige sagedamini nakkusliku veiste keratokonjunktiviidiga (IBK) seotud bakteriaalse patogeeni *Moxarella bovis*'e vastu.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida* ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatromütsiinitundlikkuse kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtused $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendavad patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib areneda ribosoomi RNA-d (rRNA) kodeerivate geenide või mõnede ribosoomivalkude mutatsiooniga; ribosoomi rRNA 23S sihtkoha ensümaatilise modifikatsiooniga (metülatsiooniga), mis annab tavaliselt ristresistentsuse linkoosamiidide ja B grupi streptogramiinidega (MLS_B resistentsus); ensümaatilise inaktiveerimisega või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosoomiline või plasmiid-kodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete või konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. *Mycoplasma* genoomset plastilisust võib lisaks suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on eksperimentaalsetes uuringutes demonstreeritud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui ka sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakkude surm) ja apoptootiliste rakkude eemaldamist makrofaagide poolt. See vähendab proinflammatoorsete mediaatorite leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ning kutsub esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi lipoksiin A4 tootmise.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Veistel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ja aeglane eliminatsioon. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,5 µg/ml; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikoldes teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime langus poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) plasmas 90 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli madal, umbes 40%. Jaotumustugevus stabiilses seisundis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 11 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist veistel oli umbes 90%.

Sigadel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta samuti kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ja aeglane eliminatsioon. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,6 µg/ml; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärsest akumulatsioonist neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikoldes teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime langus poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) plasmas 91 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli madal, umbes 40%. Jaotumustugevus stabiilses seisundis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist sigadel oli umbes 88%.

Lammastel oli tulatromütsiini farmakokineetiline profiil pärast ühekordset manustamist annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta järgmine: maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas 1,19 µg/ml saavutati ligikaudu 15 minutit (T_{max}) pärast manustamist ja eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 69,7 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli umbes 60–75%. Jaotumustugevus stabiilses seisundis (V_{ss}) pärast intravenooset manustamist oli 31,7 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist lammastel oli 100%.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Monotioglütserool
Propüleenglükool
Sidrunhape
Vesinikkloriidhape, lahjendatud (pH korrigeerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3. Kõlblikusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4. Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

I tüüpi klaasviaal fluoropolümeeriga kaetud klorobutüülkorgi ja alumiiniumist kinnitusega.

Pakendi suurused:

Pappkarp, mis sisaldab ühte 50 ml viaali.

Pappkarp, mis sisaldab ühte 100 ml viaali

Pappkarp, mis sisaldab ühte 250 ml viaali

Pappkarp, mis sisaldab ühte 500 ml viaali

500 ml viaale ei tohi kasutada sigadel ja lammastel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 16/09/2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 25 mg/ml süstelahus sigadele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

tulatomütsiin 25 mg

Abiaine:

monotioglütserool 5 mg

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu või veidi kollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Siga.

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Tulatomütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica*'ga seotud sigade respiratoorhaiguse (SRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud. Veterinaarravimit peaks kasutama ainult nendel sigadel, kellele eeldatakse haiguse ilmnemist 2–3 päeva jooksul.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiaainete suhtes.

4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esineb ristuvat resistentsust teiste makroliidantibiootikumidega. Mitte kasutada samal ajal teiste sarnase toimemehhanismiga antibiootikumidega, nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel bakterite tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke kehtivaid antimikrobiaalse ravi printsiipe.

Veterinaarravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhistest võib suurendada tulatromütsiini suhtes resistentsete bakterite levikut ning vähendada ristuva resistentsuse tõttu ka teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinidega ravimise tõhusust.

Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon tuleb viivitamatult rakendada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin on silmadele ärritav. Juhuslikul ravimi sattumisel silma loputada silmi koheselt puhta veega.

Tulatromütsiin võib kontaktil nahaga põhjustada sensitisatsiooni, mille puhul tekib nt nahapunetus (erüteem) ja/või dermatiit. Juhuslikul ravimi kokkupuutel nahaga pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käsi.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Kui juhusliku kokkupuute tagajärjel esineb ülitundlikkusreaktsiooni (mille tunnused on nt sügelus, hingamisraskused, nõgestõbi, näopaistetus, iiveldus, oksendamine) kahtlus, tuleb rakendada asjakohaseid ravimeetmeid. Pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Patomorfoloogilised süstekoha reaktsioonid (sealhulgas mööduv verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) püsivad ligikaudu 30 päeva pärast süstimist.

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole tõestanud teratogeenset, fetotoksilist või maternotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutatava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (1 ml/10 kg kehamassi kohta).

Üle 40 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 4 ml.

Kõigi hingamisteede haiguste puhul on soovitatav ravida loomi haiguse algusjärgus ja hinnata vastust ravile 48 tunni jooksul. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud jätkuvad või tugevnevad, või toimub taashaigestumine, peab ravi muutma, kasutades teist antibiootikumi ja jätkates kliiniliste nähtude kadumiseni.

Alaannustamise vältimiseks ja õige annuse kindlustamiseks peab looma kehamassi võimalikult täpselt

kindlaks määrama. Mitmekordseks ravimi võtmiseks on soovitatav kasutada aspireerimisnõela või mitmeannuselise süstalt, et vältida korgi liigset läbistamist. Vialli korki võib turvaliselt läbistada kuni 40 korda.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Kolme- või viiekordse raviannuse saanud umbes 10 kg kaaluvatel noorsigadel täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Täheldati ka süstekohana kasutatud tagajala longet.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Lihale ja söödavatele kudedele: 13 päeva.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ravimid süsteemseks kasutamiseks, makroliidid.
ATCvet kood: QJ01FA94

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Tulatromütsiin on käärimissaadusest pärinev poolsünteetiline makroliidantibiootikum. See erineb paljudest teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatiliselt toimivad antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga, pärssides sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidüül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatromütsiinitundlikkuse kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtused $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendavad patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentsset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskidifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib areneda mutatsioonide tõttu, mis kodeerivad ribosoomi RNA-d (rRNA) või mõningaid ribosoomivalke, samuti ribosoomi rRNA 23S sihtkoha ensümaatilise modifikatsiooni (metüülimise) tõttu, mis tavaliselt põhjustab ristiresistentsuse linkosamiidide ja B grupi streptogramiinidega (MLS_B resistentsus), ning ensümaatilise inaktiveerimise või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosomaalne või plasmiidkodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete või konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. *Mycoplasma* genoomset plastilisust võib lisaks suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on eksperimentaalsetes uuringutes demonstreeritud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab sigade

polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakkude surm) ja apoptootiliste rakkude eemaldamist makrofaagide poolt. See vähendab proinflammatoorsete mediaatorite leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ja kutsub esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi lipoksiin A4 tootmise.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Sigadel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta samuti kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ning aeglane eritumine. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,6 µg/ml; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioon kopsu homogenaadis oli märgatavalt suurem kui vastav näitaja plasmas. On rohkelt tõendeid tulatromütsiini märkimisväärse akumulereerumise kohta neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikoldes teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime nõrgenemine poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) plasmas 91 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli väike, umbes 40%. Jaotumisruumala püsikontsentratsiooni staadiumis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist sigadel oli umbes 88%.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Monotioglütserool
Propüleenglükool
Sidrunhape
Vesinikkloriidhape, lahjendatud (pH korrigeerimiseks)
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 2 aastat.
Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 28 päeva.

6.4. Säilitamise eritingimused

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

I tüüpi klaasviaal fluoropolümeeriga kaetud klorobutüülkorgi ja alumiiniumist kinnitusega.

Pakendi suurused:

Pappkarp, mis sisaldab ühte 50 ml viaali.
Pappkarp, mis sisaldab ühte 100 ml viaali
Pappkarp, mis sisaldab ühte 250 ml viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende

kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 16/09/2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Raviameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

LISA II

- A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVTOOTJA**
- B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID**
- D. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE**

A. RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. TARNIMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. RAVIMJÄÄKIDE PIIRNORMID

Increxxa toimeaine on komisjoni määruse (EL) nr 37/2010 lisa tabelis 1 kirjeldatud lubatud aine:

Farmakoloogilise toimega aine	Markerjääk	Loomaliigid	Jääkide piirnormid	Sihtkoed	Muud sätted	Terapeutiline klassifikatsioon
Tulatromütsiin	(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-2-etüül-3,4,10,13-tetrahydroksü-3,5,8,10,12,14-heksametüül-11-[[3,4,6-trideoksü-3-(dimetüülamiin o)-β-D-ksüloheksopüra-nosüül]oksü]-1-oksa-6-asatsüklopentde-kan-15-oon väljendatuna tulatromütsiini ekvivalentidena	Lambad, kitsed	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Lihaskude Rasvkude Maks Neer	Mitte kasutada loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.	Põletikuvastaneaine / antibiootikumid
		Veised	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Lihaskude Rasvkude Maks Neer		
		Sead	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Lihaskude Nahk ja rasvkude loomulikus proportsioonis Maks Neer		

Abiained, mis on loetletud ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 6.1, on kas lubatud ained, millele komisjoni määruse (EL) nr 37/2010 lisa tabelis 1 viidatakse kui ravimjääkide piirnorme mittenõudvatele, või määruse (EÜ) nr 470/2009 reguleerimisalasse mittekuuluvad, kui neid kasutatakse nii nagu selles veterinaarravimis.

D. MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED MÜÜGILOALE

Ravimohutuse järelevalve nõuded:

Periodilised ohutusaruanded tuleb sünkronida ja esitada sama sagedusega kui viiteravimi omad.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

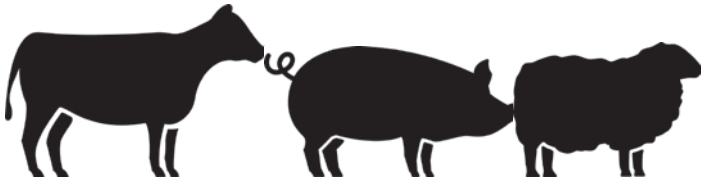
A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

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

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele tulatromütsiin



2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tulatromütsiin 100 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. LOOMALIIGID

Veis, siga, lammas

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Veised: Subkutaanne kasutamine.
Sead ja lambad: Intramuskulaarne kasutamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg:

Lihale ja söödavatele kudedele:

Veised: 22 päeva.

Sead: 13 päeva.

Lambad: 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel 2 kuu jooksul enne oodatavat poegimist, kui nende loomade piima plaanitakse tarvitada inimtoiduks.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON KOHALDATAVAD

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER

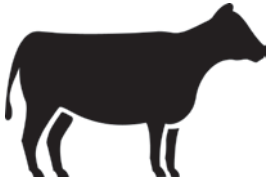
Lot {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp (500 ml)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 100 mg/ml süstelahus veistele
tulatromütsiin



2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tulatromütsiin 100 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

500 ml

5. LOOMALIIGID

Veis

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne kasutamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg:
Lihale ja söödavatele kudedele: 22 päeva.

Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel lehmadel, kelle piima tarvitatakse inимtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel lehmadel või mullikatel 2 kuu jooksul enne oodatavat poegimist, kui nende loomade piima plaanitakse tarvitada inимtoiduks.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON
KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/2/20/258/005

17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER

Lot {number}

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Pappkarp (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 25 mg/ml süstelahus sigadele
tulatromütsiin



2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tulatromütsiin 25 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

50 ml
100 ml
250 ml

5. LOOMALIIGID

Siga

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne kasutamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg:
Lihale ja söödavatele kudedele: 13 päeva.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON
KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Lot {number}

VAHETUL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaal (100 ml / 250 ml)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele tulatromütsiin



2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tulatromütsiin 100 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

100 ml

250 ml

5. LOOMALIIGID

Veis, siga, lammas

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Veised: SC.

Sead ja lambad: IM

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg:

Lihale ja söödavatele kudedele:

Veised: 22 päeva.

Sead: 13 päeva.

Lambad: 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel 2 kuu jooksul enne oodatavat poegimist, kui nende loomade piima plaanitakse tarvitada inimtoiduks.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON
KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

17. TOOTJAPOLNE PARTII NUMBER

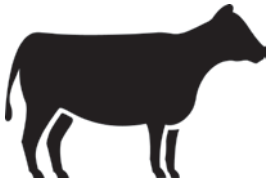
Lot {number}

VAHETUL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaal (500 ml)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 100 mg/ml süstelahus veistele
tulatromütsiin



2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tulatromütsiin 100 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

500 ml

5. LOOMALIIGID

Veis

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne kasutamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg:

Lihale ja söödavatele kudedele: 22 päeva.

Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel veistel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel lehmadel või mullikatel 2 kuu jooksul enne oodatavat poegimist, kui nende loomade piima plaanitakse tarvitada inimtoiduks.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON
KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/2/20/258/005

17. TOOTJAPUOLNE PARTII NUMBER

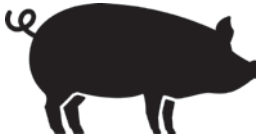
Lot {number}

VAHETUL PAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaalid (100 ml / 250 ml)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 25 mg/ml süstelahus sigadele
tulatromütsiin



2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Tulatromütsiin 25 mg/ml

3. RAVIMVORM

Süstelahus

4. PAKENDI SUURUS(ED)

100 ml
250 ml

5. LOOMALIIGID

Siga

6. NÄIDUSTUS(ED)

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne kasutamine.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg:
Lihale ja söödavatele kudedele: 13 päeva.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}

Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON
KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE ”HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

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

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

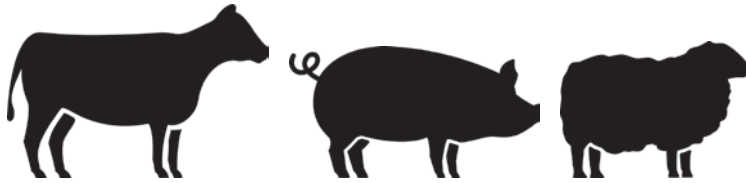
Lot {number}

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaal (20ml / 50ml)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele tulatromütsiin



2. TOIMEAINE(TE) KOGUS

Tulatromütsiin 100 mg/ml

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI

20ml
50 ml

4. MANUSTAMISVIIS(ID)

Veised: SC
Sead ja lambad: IM

5. KEELUAEG

Keeluaeg:
Lihale ja söödavatele kudedele:
Veised: 22 päeva.
Sead: 13 päeva.
Lambad: 16 päeva.
Ei ole lubatud kasutamiseks lakteerivatel loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

6. PARTII NUMBER

Lot{number}

7. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}
Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL

Viaal (50ml)

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa 100 mg/ml süstelahus sigadele
Tulatomütsiin



2. TOIMEAINE(TE) KOGUS

Tulatomütsiin 25 mg/ml

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ANNUSTE ARVU JÄRGI

50 ml

4. MANUSTAMISVIIS(ID)

IM

5. KEELUAEG

Keeluaeg:
Lihale ja söödavatele kudedele: 13 päeva.

6. PARTII NUMBER

Lot {number}

7. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu/aasta}
Pärast korgi läbistamist kasutada kuni 28 päeva.

8. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS”

Ainult veterinaarseks kasutamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT
Increxxa, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

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

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa, 100 mg/ml süstelahus veistele, sigadele ja lammastele
tulatromütsiin

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

tulatromütsiin 100 mg

Abiaine:

monotioglütserool 5 mg

Selge, värvitu või veidi kollakas süstelahus.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Veis

Tulatromütsiini suhtes tundlike *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*’ega seotud veiste respiratoorhaiguse (BRD) ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud.

Tulatromütsiinile tundliku *Moxarella bovis*’ega seotud nakkusliku veiste keratokonjunktiviidi (IBK) ravi.

Siga

Tulatromütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*’i ja *Bordetella bronchiseptica*’ga seotud sigade respiratoorhaiguse ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine loomarühmas olema kindlaks tehtud. Veterinaarravimit peaks kasutama ainult nendel sigadel, kellel eeldatakse haiguse ilmnemist 2–3 päeva jooksul.

Lammas

Virulentse *Dichelobacter nodosus*'ega seotud süsteemset ravi vajava nakkusliku pododermatiidi (sõramädaniku) varaste faaside ravi.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiainetega suhtes.

6. KÕRVALTOIMED

Veterinaarravimi subkutaanne manustamine veistele põhjustab väga sageli mööduvat valureaktsiooni ja paikset turset süstekohal, mis võib püsida kuni 30 päeva. Sigadel ja lammastel pärast intramuskulaarset manustamist sellist reaktsiooni täheldatud ei ole. Patomorfoloogilised süstekoha reaktsioonid (sealhulgas mööduv verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) ligikaudu 30 päeva pärast süstimist on nii veistel kui sigadel väga sagedased.

Lammastel on pärast intramuskulaarset manustamist väga sagedased mööduvad ebamugavuse nähud (pearaputamine, süstekoha hõõrumine, tagurdamine). Need nähud kaovad mõne minuti jooksul.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 100-st ravitud loomast)
- aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1000-st ravitud loomast)
- harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10,000-st ravitud loomast)
- väga harv (vähem kui 1-l loomal 10,000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Veis, siga, lammas.



8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA –MEETOD

Veis

Subkutaanne manustamine.

Ühekordne subkutaanne manustamine 2,5 mg tularomütsiini kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg KM kohta).

Ühekordne subkutaanne manustamine. Üle 300 kg kaaluvatel veistel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 7,5 ml.

Siga

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela 2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kohta).

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaelapiirkonda. Üle 80 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 2 ml.

Lammas

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela

2,5 mg tulatromütsiini kg kehamassi kohta (1 ml/40 kg kehamassi kohta).

Ühekordne intramuskulaarne manustamine kaela.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Soovitav on ravida loomi haiguse algusjärgus ja hinnata vastust ravile 48 tunni jooksul. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud jätkuvad või tugevnevad, või toimub taashaigestumine, peab ravi muutma, kasutades teist antibiootikumi ja jätkates kliiniliste nähtude kadumiseni.

Alaannustamise vältimiseks ja õige annuse kindlustamiseks peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Mitmekordseks ravimi võtmiseks on soovitatav kasutada aspireerimisnõela või mitmeannuselist süstalt, et vältida korgi liigset läbistamist. Vialli korki võib turvaliselt läbistada kuni 40 korda.

10. KEELUAEG

Veis (lihale ja söödavatele kudede): 22 päeva.

Siga (lihale ja söödavatele kudede): 13 päeva.

Lammas (lihale ja söödavatele kudede): 16 päeva.

Ei ole lubatud kasutada lakteerivatel loomadel, kelle piima tarvitatakse inimtoiduks.

Mitte kasutada tiinetel loomadel 2 kuu jooksul enne oodatavat poegimist, kui nende loomade piima plaanitakse tarvitada inimtoiduks.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildi pärast EXP.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 28 päeva.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esineb ristuvat resistentsust teiste makroliidantibiootikumidega. Mitte kasutada samal ajal teiste sarnase toimemehhanismiga antibiootikumidega, nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

Lammas:

Sõramädaniku antimikroobse ravi tõhusust võivad vähendada teised tegurid, näiteks niisked keskkonnatingimused, samuti farmi sobimatu haldamine. Sõramädaniku ravi peab seega toimuma koos teiste karjahaldusmeetmetega, näiteks kuiva keskkonna tagamisega.

Healoomulise sõramädaniku antibiootikumravi ei peeta asjakohaseks. Raskete kliiniliste tunnustega või kroonilise sõramädanikuga lammastel näitas tulatromütsiin piiratud tõhusust ja selle tõttu peab seda kasutama ainult sõramädaniku varases faasis.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel bakterite tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke kehtivaid antimikrobiaalse ravi printsiipe.

Veterinaarravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhustest võib suurendada tulatromütsiini suhtes resistentsete bakterite levikut ning ning vähendada ristuva resistentsuse tõttu ka teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinidega ravimise tõhusust.

Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon tuleb viivitamatult rakendada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin on silmadele ärritav. Juhuslikul ravimi sattumisel silma loputada silmi kohe puhta veega.

Tulatromütsiin võib kokkupuutel nahaga põhjustada sensitisatsiooni, mille puhul tekib nt nahapunetus (erüteem) ja/või dermatiit. Juhuslikul ravimi kokkupuutel nahaga pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käsi.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Kui juhusliku kokkupuute tagajärjel esineb ülitundlikkuse reaktsiooni (mille tunnused on nt sügelus, hingamisraskused, nõgestõbi, näopaistetus, iiveldus, oksendamine) kahtlustus, tuleb rakendada asjakohaseid ravimeetmeid. Pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Tiinus ja laktatsioon

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole tõestanud teratogeenset, fetotoksilist ega maternotoksilist toimet. Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutatava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Kolme-, viie- ja kümnekordse soovitatava annuse manustamisel veistele täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte, nagu rahutus, pearaputamine, maakraapimine ja söömuse ajutine vähenemine. Viie- kuni kuuekordse soovitatava annuse saanud veistel ilmnis kergekujuline südamelihase degeneratsioon.

Kolme- või viiekordse raviannuse saanud umbes 10 kg kaaluvatel noorsigadel täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte, nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Samuti täheldati süstekohana kasutatud tagajala longet.

Kolme- või viiekordse soovitatava annuse korral täheldati talledel (umbes 6 nädala vanused) süstekohal tekkinud ebamugavustundega seostatavaid mööduvaid nähte, sealhulgas tagurpidi kõndimist, pearaputamist, süstekoha hõõrumist, pikaliheitmist ja püstitõusmist, määgimist.

Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD

PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige palun oma loomaarstilt või apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

15. LISAINFO

Pakendi suurused:

Pappkarp, mis sisaldab ühte 50 ml viaali.
Pappkarp, mis sisaldab ühte 100 ml viaali
Pappkarp, mis sisaldab ühte 250 ml viaali
Pappkarp, mis sisaldab ühte 500 ml viaali

500 ml viaale ei tohi kasutada sigadel ja lammastel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Tulatromütsiin on käärimissaadusest pärinev poolsünteetiline makroliidantibiootikum. See erineb teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatiliselt toimivad antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga ja takistavad sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidüül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatromütsiinil on *in vitro* toime *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* ja *Mycoplasma bovis*'e vastu, samuti *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini vastavalt veiste ja sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Histophilus somni* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi. Demonstreeritud on *in vitro* toimet lammastel kõige sagedamini nakkusliku pododermatiidiga (sõramädanikuga) seostatud bakteriaalse patogeeni *Dichelobacter nodosus*'e (*vir*) vastu.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on veiste hingamisteedest pärineva *M. haemolytica*, *P. multocida* ja *H. somni* ning sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatromütsiinitundlikkuse kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtused $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendavad patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatromütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Tulatromütsiinil on ka *in vitro* toime kõige sagedamini nakkusliku veiste keratokonjunktiviidiga (IBK) seotud bakteriaalse patogeeni *Moxarella bovis*'e vastu.

Resistentsus makroliidide suhtes võib areneda ribosoomi RNA-d (rRNA) kodeerivate geenide või mõnede ribosoomivalkude mutatsiooniga; ribosoomi RNA 23S sihtkoha ensümaatilise modifikatsiooniga (metülatsiooniga), mis annab tavaliselt ristresistentsuse linkoosamiidide ja B grupi

streptogramiinidega (MLS_B resistentsus); ensümaatilise inaktiveerimisega, või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosoomiline või plasmiid-kodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete või konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. *Mycoplasma* genoomset plastilisust võib lisaks suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine. seostatult olla ülekantav.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on katselistel uuringutel demonstreeritud tulatromütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatromütsiin soodustab nii veiste kui ka sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakkude surm) ja apoptoosiliste rakkude eemaldamist makrofaagide poolt. See vähendab proinflammatoorsete mediaatorite leukotrieen B₄ ja CXCL-8 tootmist ja kutsub esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi lipoksiin A₄ tootmise.

Veistel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ja aeglane eliminatsioon. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,5 µg/ml; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikohal teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime langus poolväärtusajaga (t_{1/2}) plasmas 90 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli madal, umbes 40%. Jaotumustugevus stabiilses seisundis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 11 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist veistel oli umbes 90%.

Sigadel iseloomustas tulatromütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta samuti kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ja aeglane eliminatsioon. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,6 µg/ml; see saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}).

Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikohal teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime langus poolväärtusajaga (t_{1/2}) plasmas 91 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli madal, umbes 40%. Jaotumustugevus stabiilses seisundis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist sigadel oli umbes 88%.

Lammastel oli tulatromütsiini farmakokineetiline profiil pärast ühekordset manustamist annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta järgmine: maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas 1,19 µg/ml saavutati ligikaudu 15 minutit (T_{max}) pärast manustamist ja eliminatsiooni poolväärtusaeg (t_{1/2}) oli 69,7 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli umbes 60–75%. Jaotusruumala stabiilses seisundis (V_{ss}) pärast intravenooset manustamist oli 31,7 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast intramuskulaarset manustamist lammastel oli 100%.

PAKENDI INFOLEHT
Increxxa, 25 mg/ml süstelahus sigadele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Müügiloa hoidja:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksamaa

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

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

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Increxxa, 25 mg/ml süstelahus sigadele
tulatromütsiin

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Üks ml sisaldab:

Toimeaine:

tulatromütsiin 25 mg

Abiaine:

monotioglütserool 5 mg

Selge, värvitu või veidi kollakas süstelahus.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Tulatromütsiini suhtes tundlike *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis*'i ja *Bordetella bronchiseptica* ga seotud sigade respiratoorhaiguse ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist peab haiguse esinemine karjas olema kindlaks tehtud. Veterinaarravimit peaks kasutama ainult nendel sigadel, kellel eeldatakse haiguse ilmnemist 2–3 päeva jooksul.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust makroliidantibiootikumide või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

6. KÕRVALTOIMED

Patomorfoloogilised süstekoha reaktsioonid (sealhulgas mööduv verepais, turse, fibroos ja hemorraagia) ligikaudu 30 päeva pärast süstimist on nii veistel kui sigadel väga sagedased.

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Siga



8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA –MEETOD

Intramuskulaarne manustamine.

Ühekordne intramuskulaarne süste kaela annuses 2,5 mg tulatromütsiini/kg kehamassi kohta (1 ml 10 kg kehamassi kohta).

Üle 40 kg kaaluvatel sigadel jagada annus mitmeks osaks nii, et ühte kohta ei süstitaks rohkem kui 4 ml.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Kõigi hingamisteede haiguste puhul on soovitatav ravida loomi haiguse algusjärgus ja hinnata vastust ravile 48 tunni jooksul. Kui respiratoorhaiguse kliinilised nähud jätkuvad või tugevnevad, või toimub taashaigestumine, peab ravi muutma, kasutades teist antibiootikumi ja jätkates kliiniliste nähtude kadumiseni.

Alaannustamise vältimiseks ja õige annuse kindlustamiseks peab looma kehamassi võimalikult täpselt kindlaks määrama. Mitmekordseks ravimi võtmiseks on soovitatav kasutada aspireerimisnõela või mitmeannuselist süstalt, et vältida korgi liigset läbistamist. Viaali korki võib turvaliselt läbistada kuni 40 korda.

10. KEELUAEG

Lihale ja söödavatele kudedele): 13 päeva.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Veterinaarravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildi pärast EXP.

Kõlblikkusaeg pärast pakendi esmast avamist: 28 päeva.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Esineb ristuvat resistentsust teiste makroliidantibiootikumidega. Mitte kasutada samal ajal teiste sarnase toime mehhanismiga antibiootikumidega, nagu teised makroliidid või linkosamiidid.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Ravimi kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite antibiootikumitundlikkuse uuringutel. Kui see pole võimalik, peab ravi põhinema kohalikel (piirkonna, farmi) epidemioloogilistel andmetel bakterite tundlikkuse kohta.

Ravimi kasutamisel tuleb arvesse võtta ametlikke riiklikke ja piirkondlikke kehtivaid antimikrobiaalse ravi printsiipe.

Veterinaarravimi kasutamine erinevalt ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud juhistest võib suurendada tulatromütsiini suhtes resistentsete bakterite levikut ning ning vähendada ristuva resistentsuse tõttu ka teiste makroliidide, linkosamiidide ja B-rühma streptogramiinidega ravimise tõhusust.

Kui tekib ülitundlikkusreaktsioon tuleb viivitamatult rakendada sobivat ravi.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Tulatromütsiin on silmadele ärritav. Juhuslikul ravimi sattumisel silma loputada silmi kohe puhta veega.

Tulatromütsiin võib kokkupuutel nahaga põhjustada sensitisatsioon, mille puhul tekib nt nahapunetus (erüteem) ja/või dermatiit. Juhuslikul ravimi kokkupuutel nahaga pesta nahka kohe seebi ja veega.

Pärast kasutamist pesta käsi.

Juhuslikul ravimi süstimisel iseendale pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Kui juhusliku kokkupuute tagajärjel esineb ülitundlikkuse reaktsiooni (mille tunnused on nt sügelus, hingamisraskused, nõgestõbi, näopaistetud, iiveldus, oksendamine) kahtlustus, tuleb rakendada asjakohaseid ravimeetmeid. Pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Tiinus ja laktatsioon

Laboratoorsed uuringud rottidel ja küülikutel ei ole tõestanud teratogeenset, fetotoksilist ega maternotoksilist toimet. Tulatromütsiini ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole sigadel piisavalt tõestatud. Kasutada ainult vastavalt vastutatava loomaarsti kasu-riski suhte hinnangule.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ei ole teada.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Kolme- või viiekordse raviannuse saanud umbes 10 kg kaaluvatel noorsigadel täheldati süstekohal tekkinud ebamugavusega seostatavaid mööduvaid nähte, nagu liigne häälitsemine ja rahutus. Samuti täheldati süstekohana kasutatud tagajala longet.

Sobimatus

Sobivusuuringute puudumisel ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Kasutamata jäänud ravimeid ega jäätmematerjali ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koosmajapidamisprügiga. Küsige palun oma loomaarstilt või apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Üksikasjalikku teavet antud veterinaarravimi kohta leiab Euroopa Ravimiameti koduleheküljelt <http://www.ema.europa.eu/>.

15. LISAINFO

Pakendi suurused:

Pappkarp, mis sisaldab ühte 50 ml viaali.

Pappkarp, mis sisaldab ühte 100 ml viaali

Pappkarp, mis sisaldab ühte 250 ml viaali

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Tulatomütsiin on käärmissaadusest pärinev poolsünteetiline makroliidantibiootikum. See erineb teistest makroliididest pika toimeaja poolest, mis on osaliselt tingitud kolmest amiinrühmast, mille tõttu see kuulub keemiliselt triamiliidide alamklassi.

Makroliidid on bakteriostaatilisel toimivad antibiootikumid, mis seonduvad valikuliselt bakteriaalse ribosoomi RNA-ga ja takistavad sel moel asendamatute valkude biosünteesi. Toime aluseks on peptidüül-tRNA ribosoomist eraldamise soodustamine translokatsiooni protsessis.

Tulatomütsiinil on *in vitro* toime *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* ja *Bordetella bronchiseptica* vastu, mis on kõige sagedamini sigade respiratoorhaigustega seostatavad patogeenid. Mõnedel *Actinobacillus pleuropneumoniae* isoleeritud tüvedel on täheldatud minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) suurenenud väärtusi.

Kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituut (CLSI) on sigade hingamisteedest pärineva *P. multocida* ja *B. bronchiseptica* tulatomütsiinitundlikkuse kliiniliste piirmäärade tõlgendamiseks seadnud kriteeriumid, kus väärtused $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ tähendavad patogeeni tundlikkust ja $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ resistentsset patogeeni. Sigade hingamisteedest pärineva *A. pleuropneumoniae* tundlikkuse piirmäär on $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. CLSI on avaldanud ka diskdifusiooni meetodil tulatomütsiini piirmäärad (CLSI dokument VET08, 4. väljaanne, 2018). Kliinilised piirmäärad *H. parasuis*'i kohta puuduvad. EUCAST ega CLSI ei ole välja töötanud standardmeetodeid antibakteriaalsete ainete toime katsetamiseks veterinaarsete *Mycoplasma* liikide suhtes ja seetõttu puuduvad vastavad tõlgendamiskriteeriumid.

Resistentsus makroliidide suhtes võib areneda ribosoomi RNA-d (rRNA) kodeerivate geenide või mõnede ribosoomivalkude mutatsiooniga; ribosoomi RNA 23S sihtkoha ensümaatilise modifikatsiooniga (metülatsiooniga), mis annab tavaliselt ristresistentsuse linkoosamiidide ja B grupi streptogramiinidega (MLS_B resistentsus); ensümaatilise inaktiveerimisega, või makroliidi väljavoolu tõttu. MLS_B resistentsus võib olla konstitutiivne või indutseeritav. Resistentsus võib olla kromosoomiline või plasmiid-kodeeritud ja võib seoses transposoonide, plasmiidide, integratiivsete või konjugatiivsete elementidega olla ülekantav. *Mycoplasma* genoomset plastilisust võib lisaks suurendada ka suurte kromosomaalsete fragmentide horisontaalne ülekandumine.

Lisaks antimikroobsetele omadustele on katselistel uuringutel demonstreeritud tulatomütsiini immuunmoduleerivat ja põletikuvastast toimet. Tulatomütsiin sigade polümorfonukleaarsetes rakkudes (PMN; neutrofiilid) apoptoosi (programmeeritud rakkude surm) ja apoptootiliste rakkude eemaldamist makrofaagide poolt. See vähendab proinflammatoorsete mediaatorite leukotrieen B4 ja CXCL-8 tootmist ja kutsub esile põletikuvastase ja kudede taastumist toetava lipiidi lipoksiin A4 tootmise.

Sigadel iseloomustas tulatomütsiini farmakokineetilist profiili ühekordsel manustamisel annuses 2,5 mg/kg kehamassi kohta samuti kiire ja ulatuslik imendumine, millele järgnes hea jaotuvus ja aeglane eliminatsioon. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) plasmas oli umbes 0,6 µg/ml; see

saavutati umbes 30 minutit pärast manustamist (T_{max}). Tulatromütsiini kontsentratsioonid kopsu homogenaadis olid märgatavalt suuremad kui vastavad näitajad plasmas. On tõestatud tulatromütsiini märkimisväärne akumulatsioon neutrofiilides ja alveolaarsetes makrofaagides. Siiski ei ole tulatromütsiini *in vivo* kontsentratsioon kopsu infektsioonikohal teada. Tippkontsentratsioonidele järgnes aeglane süsteemse toime langus poolväärtusajaga ($t_{1/2}$) plasmas 91 tundi. Seondumine plasmavalkudega oli madal, umbes 40%. Jaotumustugevus stabiilses seisundis (V_{ss}) määratuna pärast intravenooset manustamist oli 13,2 l/kg. Tulatromütsiini biosaadavus pärast subkutaanset manustamist sigadel oli umbes 88%.