

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Increxxa 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe, gris og sau

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin 100 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet
Monotioglyserol	5 mg
Propylenglykol	
Sitronsyre	
Saltsyre, fortynnet (for pH-justering)	
Natriumhydroksid (for pH-justering)	
Vann til injeksjonsvæsker	

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe, gris og sau.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

Storfe

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos storfe forårsaket av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Det skal ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes.

Behandling av infeksøs bovin keratokonjunktivitt (IBK) forårsaket av *Moraxella bovis*.

Gris

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos gris forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det skal ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2-3 dager.

Sau

Behandling av tidlige stadier av infeksøs pododermatitt (fotråde) forårsaket av virulent *Dichelobacter nodosus* som krever systemisk behandling

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet, andre makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

3.4 Særlige advarsler

Kryssresistens er påvist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet(ene).

Bruk av preparatet skal vurderes nøye når følsomhetstesting har vist tulatromycinresistens, da effekten kan være redusert. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel andre makrolider og linkosamider.

Sau

Effekten av antimikrobiell behandling av fotråte kan reduseres av andre faktorer, som våte omgivelser, samt dårlig gårdsdrift. Behandling av fotråte skal derfor gjøres sammen med andre virkemidler i besetningen, for eksempel å sørge for tørre omgivelser.

Antimikrobiell behandling av godartet fotråte anses ikke som riktig behandlingsmetode. Tulatromycin viste begrenset effekt hos sauer med alvorlige kliniske symptomer eller kronisk fotråte, og skal derfor kun gis i tidlige stadier av fotråte.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målpattene:

Bruk av preparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpattene(ene). Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpattene(ene)s følsomhet på gårdsnivå eller lokalt/regionalt nivå.

Bruk av preparatet skal følge offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for resistensutvikling i bakterier (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling dersom følsomhetstesting indikerer sannsynlig effekt med denne tilnærmingen.

Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann. Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk. Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten. Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Storfe:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , blødning på injeksjonsstedet ¹ , ødem på injeksjonsstedet ¹ , smerte på injeksjonsstedet ² , reaksjon på injeksjonsstedet ³ , hevelse på injeksjonsstedet ¹
---	---

¹ Kan vare i ca. 30 dager etter subkutan injeksjon.

² Forbigående etter subkutan administrering

³ Reversible forandringer i kongestion

Gris:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , blødning på injeksjonsstedet ¹ , ødem på injeksjonsstedet ¹ , reaksjon på injeksjonsstedet ^{1,2}
---	--

¹ Kan vare i ca. 30 dager etter injeksjon.

² Reversible forandringer i kongestion

Sau:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Ubehag ¹
---	---------------------

¹ Forbigående, går over innen få minutter: hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, dyret rygger vekk.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se også pakningsvedlegget for respektiv kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte-/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Laboratoriestudier gjort på mus og kanin har ikke vist tegn på teratogene, føtotoxiske eller maternotoksiske effekter.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kjente.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig.

Ved uttak av gjentatte doser fra hetteglasset anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummiproppen. Gummiproppen kan trygt punkteres opptil 40 ganger.

Storfe

Subkutan bruk.

Det gis en subkutan engangsinjeksjon med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 40 kg kroppsvekt). Ved behandling av storfe over 300 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 7,5 ml på ett sted.

Gris

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i nakkemusklaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 40 kg kroppsvekt).

Ved behandling av griser over 80 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 2 ml på ett sted.

Ved luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

Sau

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i nakkemusklaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 40 kg kroppsvekt).

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Hos storfe vil tre, fem eller ti ganger anbefalt dose gi forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel rastløshet, hoderisting, skraping med foten i bakken og kortvarig nedsatt fôrintak. Lavgradig myocardial degenerasjon har blitt observert hos storfe som har fått fem til seks ganger anbefalt dose.

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

Hos lam (ca. 6 uker gamle) ble det ved tre eller fem ganger anbefalt dose, observert forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel rygging, hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, legge seg ned og reise seg opp igjen, breking.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Storfe (slakt): 22 døgn.

Gris (slakt): 13 døgn.

Sau (slakt): 16 døgn.

Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamikk

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolidantibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogruupper. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk-virkende antibiotika som hemmer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* samt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos henholdsvis storfe og gris. Hos noen isolater av *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon, (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration). *In vitro* effekt mot *Dichelobacter nodosus* (*vir*), dvs. den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons pododermatitt (fotråte) hos sau, er påvist.

Tulatromycin har også effekt *in vitro* mot *Moraxella bovis*, den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons bovin keratokonjunktivitt (IBK).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* som stammer fra luftveiene hos storfe og *P. multocida* og *B. Bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved ≤ 16 mikrog/ml for følsomhet og ≥ 64 mikrog/ml for resistens. For *A. Pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved ≤ 64 mikrog/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke noen tolkningskriterier.

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLSB-resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLSB-resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposoner, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosonfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra både storfe og gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorene leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

4.3 Farmakokinetikk

Hos storfe karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en subkutan engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) er på ca. 0,5 mikrog/ml og oppnås ca. 30 minutter etter at injeksjonen er gitt (T_{max}). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at tulatromycin akkumuleres i betydelig grad i nøytrofiler og i alveolære makrofager. *In vivo*-konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 90 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs

administrasjon er 11 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos storfe er ca. 90 % etter subkutan administrasjon.

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt også av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) er på ca. 0,6 mikrog/ml og oppnås ca. 30 minutter etter at injeksjonen er gitt ($T_{\max}$). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at tulatromycin akkumuleres i betydelig grad i nøytrofiler og i alveolære makrofager. *In vivo*-konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 13,2 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88 % etter intramuskulær administrasjon.

Hos sau gir den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt, en maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) på 1,19 mikrog/ml som oppnås ca. 15 minutter etter at injeksjonen er gitt ($T_{\max}$), og en halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 69,7 timer. Proteinbindingsgraden er ca. 60-75 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 31,7 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos sau er 100 % etter intramuskulær administrasjon.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 2 år.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 døgn.

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Hetteglass av glass type I, propp av klorbutylgummi med belegg av fluorpolymer og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser:

Eske som inneholder 1 hetteglass à 20 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 50 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 100 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 250 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 500 ml.

500 ml hetteglass skal ikke brukes til gris og sau.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Elanco

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/20/258/001-005

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16/09/2020.

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

{DD måned ÅÅÅÅ}

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Increxxa 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin 25 mg

Hjelpestoffer:

Kvalitativt innhold av hjelpestoffer og andre bestanddeler	Kvantitativt innhold dersom denne informasjonen er avgjørende for riktig administrasjon av preparatet
Monotioglyserol	5 mg
Propylenglykol	
Sitronsyre	
Saltsyre, fortynnet (for pH-justering)	
Natriumhydroksid (for pH-justering)	
Vann til injeksjonsvæsker	

Klar, fargeløs til svakt gul oppløsning.

3. KLINISK INFORMASJON

3.1 Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Gris.

3.2 Indikasjoner for bruk hos hver mållart

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos gris forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det skal ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2-3 dager.

3.3 Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet, andre makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

3.4 Særlige advarsler

Kryssresistens er påvist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet(ene).

Bruk av preparatet skal vurderes nøye når følsomhetstesting har vist tulatromycinresistens, da effekten kan være redusert. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel andre makrolider og linkosamider.

3.5 Særlige forholdsregler for bruk

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos mållartene:

Bruk av preparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenet(ene). Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på gårdsnivå eller lokalt/regionalt nivå.

Bruk av preparatet skal følge offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler.

Et antibiotikum med lavere risiko for resistensutvikling i bakterier (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling dersom følsomhetstesting indikerer sannsynlig effekt med denne tilnærmingen.

Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personer som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Særlige forholdsregler for beskyttelse av miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Gris:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):	Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , blødning på injeksjonsstedet ¹ , ødem på injeksjonsstedet ¹ , reaksjon på injeksjonsstedet ^{1,2}
---	--

¹ Kan vare i ca. 30 dager etter injeksjon

² Reversible forandringer i kongestion

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det tillater kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Rapporter skal sendes, fortrinnsvis via veterinær, til innehaveren av markedsføringstillatelsen eller den nasjonale legemiddelmyndigheten via det nasjonale rapporteringssystemet. Se også pakningsvedlegget for respektiv kontaktinformasjon.

3.7 Bruk under drektighet, diegiving eller egglegging

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte-/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Laboratoriestudier gjort på mus og kanin har ikke vist tegn på teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske effekter.

3.8 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kjente.

3.9 Administrasjonsvei(er) og dosering

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i nakkemusklaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 10 kg kroppsvekt).

Ved behandling av griser over 40 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 4 ml på ett sted.

Ved luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig. Ved uttak av gjentatte doser fra hetteglasset anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummiproppen. Gummiproppen kan trygt punkteres opptil 40 ganger.

3.10 Symptomer på overdosering (og når relevant, nødprosedyrer og antidoter)

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

3.11 Særlige restriksjoner for bruk og særlige vilkår for bruk, inkludert restriksjoner vedrørende bruk av antimikrobielle og antiparasittiske preparater for å begrense risikoen for utvikling av resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbakeholdelsestider

Slakt: 13 døgn.

4. FARMAKOLOGISK INFORMASJON

4.1 ATCvet-kode: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamikk

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolidantibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogruupper. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk-virkende antibiotika som hemmer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos gris. Hos noen isolater av *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon, (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *P. Multocida* og *B. Bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved ≤ 16 mikrog/ml for følsomhet og ≥ 64 mikrog/ml for resistens. For *A. Pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved ≤ 64 mikrog/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke noen tolkningskriterier.

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLSB-resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLSB-resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposoner, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre øker *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorene leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

4.3 Farmakokinetikk

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) er på ca. 0,6 mikrog/ml og oppnås ca. 30 minutter etter at injeksjonen er gitt (T_{max}). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at tulatromycin akkumuleres i betydelig grad i nøytrofiler og i alveolære makrofager. *In vivo*-konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 13,2 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88 % etter intramuskulær administrasjon.

5. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

5.1 Relevante uforlikeligheter

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

5.2 Holdbarhet

Holdbarhet for preparatet i uåpnet salgspakning: 2 år.
Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 døgn

5.3 Oppbevaringsbetingelser

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

5.4 Indre emballasje, type og sammensetning

Hetteglass av glass type I, propp av klorbutylgummi med belegg av fluorpolymer og aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser:

Eske som inneholder 1 hetteglass à 50 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 100 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler for håndtering av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater

Preparatet skal ikke avhendes via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og med nasjonale innsamlingssystemer som er egnet for det aktuelle preparatet.

6. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Elanco

7. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/20/258/006-008

8. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16/09/2020.

9. DATO FOR SISTE OPPDATERING AV PREPARATOMTALEN

{DD måned ÅÅÅÅ}

10. RESEPTSTATUS

Preparat underlagt reseptplikt.

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

VEDLEGG II

ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ingen

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Increxxa 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Tulatromycin 100 mg/ml

3. PAKNINGSSTØRRELSE20 ml
50 ml
100 ml
250 ml**4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Storfe, gris og sau

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**

Storfe: Subkutan bruk.

Gris og sau: Intramuskulær bruk.

7. TILBAKEHOLDESESTIDER

Tilbakeholdelsestider:

Slakt:

Storfe: 22 døgn.Gris: 13 døgn.Sau: 16 døgn.

Ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

8. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}

Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”

Les pakningsvedlegget før bruk.

11. TEKSTEN “TIL DYR”

Til dyr.

12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”
--

Oppbevares utilgjengelig for barn.

13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Elanco 

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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)

15. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE (500 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Increxxa 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Tulatromycin 100 mg/ml

3. PAKNINGSSTØRRELSE

500 ml

4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Storfe

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**

Subkutan bruk.

7. TILBAKEHOLDELSESTIDER

Tilbakeholdelsestider:

Slakt: 22 døgn.

Ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

8. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}

Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”

Les pakningsvedlegget før bruk.

11. TEKSTEN “TIL DYR”

Til dyr.

12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”

Oppbevares utilgjengelig for barn.

13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Elanco 

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

EU/2/20/258/005

15. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN**ESKE (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Increxxa 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Tulatromycin 25 mg/ml

3. PAKNINGSSTØRRELSE50 ml
100 ml
250 ml**4. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)**

Gris

**5. INDIKASJONER****6. TILFØRSELSVEIER**

Intramuskulær bruk.

7. TILBAKEHOLDELSESTIDERTilbakeholdelsestider:
Slakt: 13 døgn.**8. UTLØPSDATO**

Exp. {mm/yyyy}

Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. TEKSTEN “LES PAKNINGSVEDLEGGET FØR BRUK”

Les pakningsvedlegget før bruk.

11. TEKSTEN “TIL DYR”

Til dyr.

12. TEKSTEN “OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN”

Oppbevares utilgjengelig for barn.

13. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Elanco 

14. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(NUMRE)

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

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

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

15. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

HETTEGLASS (100 ml, 250 ml)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Increxxa 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Tulatromycin 100 mg/ml

3. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREKNET TIL (MÅLARTER)

Storfe, gris og sau



4. TILFØRSELSVEIER

Storfe: s.c.
Gris og sau: i.m.
Les pakningsvedlegget før bruk.

5. TILBAKEHOLDELSESTIDER

Tilbakeholdelsestider:

Slakt:

Storfe: 22 døgn.

Gris: 13 døgn.

Sau: 16 døgn.

Ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

6. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}

Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

7. OPPBEVARINGSBETINGELSER

8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Elanco 

9. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN**HETTEGLASS (500 ml)****1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN**

Increxxa 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Tulatromycin 100 mg/ml

3. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Storfe

**4. TILFØRSELSVEIER**

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

5. TILBAKEHOLDELSESTIDER

Tilbakeholdelsestider:
Slakt: 22 døgn.

Ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.
Drektige dyr som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

6. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}

Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

7. OPPBEVARINGSBETINGELSER**8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Elanco logo

9. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJEN

Hetteglass (100 ml / 250 ml)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Increxxa 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Tulatromycin 25 mg/ml

3. DYREARTER SOM PREPARATET ER BEREGNET TIL (MÅLARTER)

Gris

**4. TILFØRSELSVEIER**

Intramuskulær bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

5. TILBAKEHOLDELSESTIDER

Tilbakeholdelsestider:
Slakt: 13 døgn.

6. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}
Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

7. OPPBEVARINGSBETINGELSER**8. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Elanco logo

9. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS (20 ml / 50 ml)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Increxxa



2. KVANTITATIVE OPPLYSNINGER OM VIRKESTOFFENE

Tulatromycin 100 mg/ml

3. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

4. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}

Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS (50 ml)

1. VETERINÆRPREPARATETS NAVN

Increxxa



2. KVANTITATIVE OPPLYSNINGER OM VIRKESTOFFENE

Tulatromycin 25 mg/ml

3. PRODUKSJONSNUMMER

Lot {nummer}

4. UTLØPSDATO

Exp. {mm/yyyy}

Brukes innen 28 døgn etter anbrudd.

B. PAKNINGSVEDLEGG

PAKNINGSVEDLEGG

1. Veterinærpreparatets navn

Increxxa 100 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til storfe, gris og sau

2. Innholdsstoffer

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin 100 mg

Hjelpestoff:

Monotioglyserol 5 mg

Klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning.

3. Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Storfe, gris og sau



4. Indikasjoner for bruk

Storfe

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos storfe forårsaket av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Det skal ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes.

Behandling av infeksiøs bovin keratokonjunktivitt (IBK) forårsaket av *Moraxella bovis*.

Gris

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos gris forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det skal ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2-3 dager.

Sau

Behandling av tidlige stadier av infeksiøs pododermatitt (fotråte) forårsaket av virulent *Dichelobacter nodosus* som krever systemisk behandling

5. Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet, andre makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

6. Særlige advarsler

Særlige advarsler:

Kryssresistens er påvist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet(ene). Bruk av preparatet skal vurderes nøye når følsomhetstesting har vist tulatromycinresistens, da effekten kan være redusert. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel andre makrolider og linkosamider.

Sau:

Effekten av antimikrobiell behandling av fotråte kan reduseres av andre faktorer, som våte omgivelser, samt dårlig gårdsdrift. Behandling av fotråte skal derfor gjøres sammen med andre virkemidler i besetningen, for eksempel å sørge for tørre omgivelser.

Antimikrobiell behandling av godartet fotråte anses ikke som riktig behandlingsmetode. Tulatromycin viste begrenset effekt hos sauer med alvorlige kliniske symptomer eller kronisk fotråte, og skal derfor kun gis i tidlige stadier av fotråte.

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos mållartene:

Bruk av preparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenet(ene). Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på gårdsnivå eller lokalt/regionalt nivå.

Bruk av preparatet skal følge offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler. Et antibiotikum med lavere risiko for resistensutvikling i bakterier (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling dersom følsomhetstesting indikerer sannsynlig effekt med denne tilnærmingen. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personen som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Drektighet og diegiving:

Preparatets sikkerhet ved bruk under drektighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte-/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Laboratoriestudier gjort på mus og kanin har ikke vist tegn på teratogene, føtotoxiske eller maternotoksiske effekter.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

Overdosering:

Hos storfe vil tre, fem eller ti ganger anbefalt dose gi forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel rastløshet, hoderisting, skraping med foten i bakken og kortvarig nedsatt førintak. Lavgradig myocardial degenerasjon har blitt observert hos storfe som har fått 5 til 6 ganger anbefalt dose.

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halthet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

Hos lam (ca. 6 uker gamle) ble det ved tre eller fem ganger anbefalt dose, observert forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel rygging, hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, legge seg ned og reise seg opp igjen, breking.

Relevante uforlikeligheter:

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

7. Bivirkninger

Storfe:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):
Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , blødning på injeksjonsstedet ¹ , opphopning av væske (ødem) på injeksjonsstedet ¹ , smerte på injeksjonsstedet ² , reaksjon på injeksjonsstedet ³ , hevelse på injeksjonsstedet ¹

¹ Kan vare i ca. 30 dager etter subkutan injeksjon.

² Forbigående etter subkutan administrering

³ Reversible forandringer i kongestion

Gris:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):
Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , blødning på injeksjonsstedet ¹ , opphopning av væske (ødem) på injeksjonsstedet ¹ , reaksjon på injeksjonsstedet ^{1,2}

¹ Kan vare i ca. 30 dager etter injeksjon.

² Reversible forandringer i kongestion

Sau:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):
Ubehag ¹

¹ Forbigående, går over innen få minutter: hoderisting, gnidning av injeksjonsstedet, dyret rygger vekk.

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det muliggjør kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at preparatet ikke har virket, vennligst kontakt, i første omgang, din veterinær for rapportering av bivirkningen. Du kan også rapportere om enhver bivirkning til innehaveren av markedsføringstillatelsen ved hjelp av kontaktinformasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget, eller via det nasjonale rapporteringssystemet ditt: {detaljer om det nasjonale systemet}.

8. Dosering for hver målart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte

Storfe

Subkutan bruk.

Det gis en subkutan engangsinjeksjon med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 40 kg kroppsvekt).

Ved behandling av storfe over 300 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 7,5 ml på ett sted.

Gris

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i nakkemuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 40 kg kroppsvekt).

Ved behandling av griser over 80 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 2 ml på ett sted.

Sau

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i nakkemuskulaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 40 kg kroppsvekt).

9. Opplysninger om korrekt bruk

Ved luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig. Ved uttak av gjentatte doser fra hetteglasset anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummiproppen. Gummiproppen kan trygt punkteres opptil 40 ganger.

10. Tilbakeholdelsestider

Storfe (slakt): 22 døgn.

Gris (slakt): 13 døgn.

Sau (slakt): 16 døgn.

Preparatet er ikke godkjent for dyr som produserer melk til konsum.

Drektige dyr som skal produsere melk til konsum skal ikke behandles de siste 2 måneder før forventet fødsel.

11. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette preparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Exp. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 døgn.

12. Avfallshåndtering

Du må ikke kvitte deg med preparatet via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og egnede nasjonale innsamlingssystemer. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med preparater som ikke lenger er nødvendig.

13. Reseptstatus

Preparat underlagt reseptplikt.

14. Markedsføringstillatelsesnumre og pakningsstørrelser

EU/2/20/258/001-005

Pakningsstørrelser:

Eske som inneholder 1 hetteglass à 20 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 50 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 100 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 250 ml.

Eske som inneholder 1 hetteglass à 500 ml.

500 ml hetteglass skal ikke brukes til gris og sau.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

15. Dato for siste oppdatering av pakningsvedlegget

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktinformasjon

Innehaver av markedsføringstillatelse og kontaktinformasjon for å rapportere mistenkte bivirkninger:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Tyskland

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com**Danmark**

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com**Deutschland**

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com**Eesti**

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com**Ελλάδα**

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com**España**

Tel: +34 518890402

PV.ESP@elancoah.com**France**

Tél: +33 975180507

PV.FRA@elancoah.com**Hrvatska**

Tel: +36 18088411

PV.HRV@elancoah.com**Ireland**

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com**Ísland**

Sími: +45 89875379

PV.ISL@elancoah.com**Italia**

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@elancoah.com**Latvija**

Tel: +372 8840390

PV.LVA@elancoah.com**Magyarország**

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com**Malta**

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com**Nederland**

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com**Norge**

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com**Österreich**

Tel: +43 720116570

PV.AUT@elancoah.com**Polska**

Tel.: +48 221047306

PV.POL@elancoah.com**Portugal**

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com**România**

Tel: +40 376300400

PV.ROU@elancoah.com**Slovenija**

Tel: +386 82880093

PV.SVN@elancoah.com**Slovenská republika**

Tel: +420 228880231

PV.SVK@elancoah.com**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com**Sverige**

Tel: +46 108989397

PV.SWE@elancoah.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.com

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,
37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

17. Ytterligere informasjon

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolidantibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogrupper. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk-virkende antibiotika som hemmer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* samt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos henholdsvis storfe og gris. Hos noen isolater av *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon, (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration). *In vitro* effekt mot *Dichelobacter nodosus* (*vir*), dvs. den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons pododermatitt (fotråte) hos sau, er påvist.

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* som stammer fra luftveiene hos storfe og *P. Multocida* og *B. Bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved ≤ 16 mikrogram/ml for følsomhet og ≥ 64 mikrogram/ml for resistens. For *A. Pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved ≤ 64 mikrogram/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke noen tolkningskriterier.

Tulatromycin har også effekt *in vitro* mot *Moraxella bovis*, den patogene bakterien som oftest er årsak til infeksjons bovin keratokonjunktivitt (IBK).

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLSB-resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLSB-resistens kan være arvelig eller inducerbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposoner, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra både storfe og gris inducerer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorene leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

Hos storfe karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en subkutan engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) er på ca. 0,5 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 minutter etter at injeksjonen er gitt (T_{max}). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at tulatromycin akkumuleres i betydelig grad i nøytrofiler og i alveolære makrofager. *In vivo*-konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 90 timer.

Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 11 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos storfe er ca. 90 % etter subkutan administrasjon.

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt også av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) er på ca. 0,6 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 minutter etter at injeksjonen er gitt (T_{max}).

Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at tulatromycin akkumuleres i betydelig grad i nøytrofiler og i alveolære makrofager. *In vivo*-konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 13,2 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88 % etter intramuskulær administrasjon.

Hos sau gir den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt, en maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) på 1,19 mikrogram/ml som oppnås ca. 15 minutter etter at injeksjonen er gitt (T_{max}), og en halveringstid ($t_{1/2}$) på ca. 69,7 timer. Proteinbindingsgraden er ca. 60-75 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 31,7 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos sau er 100 % etter intramuskulær administrasjon.

PAKNINGSVEDLEGG

1. Veterinærpreparatets navn

Increxxa 25 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til gris

2. Innholdsstoffer

Hver ml inneholder:

Virkestoff:

Tulatromycin 25 mg

Hjelpestoff:

Monotioglyserol 5 mg

Klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning.

3. Dyrearter som preparatet er beregnet til (målarter)

Gris



4. Indikasjoner for bruk

Behandling og metafylakse av luftveisinfeksjoner hos gris forårsaket av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Det skal ha blitt konstatert sykdom i gruppen før preparatet brukes. Preparatet skal kun brukes til griser som forventes å vise sykdomstegn i løpet av 2-3 dager.

5. Kontraindikasjoner

Skal ikke brukes ved overfølsomhet for virkestoffet, andre makrolidantibiotika eller noen av hjelpestoffene.

6. Særlige advarsler

Særlige advarsler:

Kryssresistens er påvist mellom tulatromycin og andre makrolider i målpatogenet(ene). Bruk av preparatet skal vurderes nøye når følsomhetstesting har vist tulatromycinresistens, da effekten kan være redusert. Skal ikke gis samtidig med andre antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme, som for eksempel andre makrolider og linkosamider.

Særlige forholdsregler for sikker bruk hos målartene:

Bruk av preparatet skal baseres på identifisering og følsomhetstesting av målpatogenet(ene). Hvis dette ikke er mulig, skal behandling baseres på epidemiologisk informasjon og kunnskap om målpatogenenes følsomhet på gårdsnivå eller lokalt/regionalt nivå. Bruk av preparatet skal følge offisielle og lokale retningslinjer for bruk av antimikrobielle midler. Et antibiotikum med lavere risiko for resistensutvikling i bakterier (lavere AMEG-kategori) bør brukes som førstelinjebehandling dersom følsomhetstesting indikerer sannsynlig effekt med denne tilnærmingen. Dersom en overfølsomhetsreaksjon oppstår, må egnet behandling igangsettes umiddelbart.

Særlige forholdsregler for personen som håndterer preparatet:

Tulatromycin er irriterende for øynene. Ved utilsiktet eksponering av øynene, skal disse straks skylles med rent vann.

Tulatromycin kan gi opphav til sensibilisering ved kontakt med huden, som resulterer i f.eks. rødhet i huden (erytem) og/eller dermatitt. Ved utilsiktet søl på hud, skal det aktuelle området vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Vask hendene etter bruk.

Ved utilsiktet selvinjeksjon, søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Hvis det er mistanke om en overfølsomhetsreaksjon etter utilsiktet eksponering (gjenkjent av f.eks. kløe, pustevansker, elveblest, hevelse i ansiktet, kvalme, oppkast), bør passende behandling gis. Søk straks legehjelp og vis legen pakningsvedlegget eller etiketten.

Direktighet og diegiving:

Preparatets sikkerhet ved bruk under direktighet og diegiving er ikke klarlagt. Skal bare brukes i samsvar med nytte-/risikovurdering gjort av behandlende veterinær. Laboratoriestudier gjort på mus og kanin har ikke vist tegn på teratogene, føtotoxiske eller maternotoksiske effekter.

Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon:

Ingen kjente.

Overdosering:

Hos unge griser på ca. 10 kg, som fikk tre eller fem ganger den terapeutiske dosen ble det observert forbigående symptomer knyttet til ubehag på injeksjonsstedet, som for eksempel høylydt skriking og rastløshet. Halvhet forekom også dersom injeksjonen ble gitt i et bakben.

Relevante uforlikeligheter:

Da det ikke foreligger forlikelighetsstudier, skal dette preparatet ikke blandes med andre preparater.

7. Bivirkninger

Gris:

Svært vanlige (> 1 dyr / 10 behandlede dyr):
Fibrose på injeksjonsstedet ¹ , blødning på injeksjonsstedet ¹ , opphopning av væske (ødem) på injeksjonsstedet ¹ , reaksjon på injeksjonsstedet ^{1,2}

¹ Kan vare i ca. 30 dager etter injeksjon.

² Reversible forandringer i kongestion

Det er viktig å rapportere bivirkninger. Det muliggjør kontinuerlig sikkerhetsovervåking av et preparat. Hvis du legger merke til noen bivirkninger, også slike som ikke allerede er nevnt i dette pakningsvedlegget, eller du tror at preparatet ikke har virket, vennligst kontakt, i første omgang, din veterinær for rapportering av bivirkningen. Du kan også rapportere om enhver bivirkning til

innehaveren av markedsføringstillatelsen ved hjelp av kontaktinformasjonen på slutten av dette pakningsvedlegget, eller via det nasjonale rapporteringssystemet ditt: {detaljer om det nasjonale systemet}.

8. Dosering for hver mållart, tilførselsvei(er) og tilførselsmåte

Intramuskulær bruk.

Det gis en intramuskulær engangsinjeksjon i nakkemusklaturen med 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt (tilsvarende 1 ml av preparatet per 10 kg kroppsvekt).

Ved behandling av griser over 40 kg skal dosen deles, slik at det ikke injiseres mer enn 4 ml på ett sted.

9. Opplysninger om korrekt bruk

Ved luftveisinfeksjoner anbefales det å behandle dyrene tidlig i sykdomsforløpet, og deretter vurdere effekten av behandlingen i løpet av de neste 48 timene. Dersom de kliniske symptomene på luftveisinfeksjon vedvarer eller forverrer seg, eller dersom tilbakefall inntreffer, bør det skiftes til annen type antibiotika og behandles til symptomene er forsvunnet.

For å sikre riktig dosering skal kroppsvekt bestemmes så nøyaktig som mulig. Ved uttak av gjentatte doser fra hetteglasset anbefales det å bruke en separat opptrekkskanyle eller en automatsprøyte for å unngå overdreven perforering av gummiproppen. Gummiproppen kan trygt punkteres opptil 40 ganger.

10. Tilbakeholdelsestider

Slakt: 13 døgn.

11. Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Dette preparatet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette preparatet etter den utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter Exp.

Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Holdbarhet etter anbrudd av indre emballasje: 28 døgn.

12. Avfallshåndtering

Du må ikke kvitte deg med preparatet via avløpsvann eller husholdningsavfall.

Bruk returordninger for avhending av ubrukt preparat eller avfall fra bruken av slike preparater, i samsvar med lokale krav og egnede nasjonale innsamlingssystemer. Disse tiltakene skal bidra til å beskytte miljøet.

Spør veterinæren eller på apoteket hvordan du skal kvitte deg med preparater som ikke lenger er nødvendig.

13. Reseptstatus

Preparat underlagt reseptplikt.

14. Markedsføringstillatelsesnumre og pakningsstørrelser

EU/2/20/258/006-008

Pakningsstørrelser:

Eske som inneholder 1 hetteglass à 50 ml

Eske som inneholder 1 hetteglass à 100 ml

Eske som inneholder 1 hetteglass à 250 ml

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

15. Dato for siste oppdatering av pakningsvedlegget

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette preparatet er tilgjengelig i Unionens preparatdatabase (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Kontaktinformasjon

Innehaver av markedsføringstillatelse og kontaktinformasjon for å rapportere mistenkte bivirkninger:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338

PV.BEL@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815

PV.BGR@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231

PV.CZE@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477

PV.DNK@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372

PV.DEU@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513

PV.EST@elancoah.com

Ελλάδα

Τηλ: +386 82880097

PV.GRC@elancoah.com

Lietuva

Tel: +372 8840389

PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943

PV.LUX@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968

PV.HUN@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530

PV.MLT@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939

PV.NLD@elancoah.com

Norge

Tlf: +47 81503047

PV.NOR@elancoah.com

Österreich

Tel: +43 720116570

PV.AUT@elancoah.com

España

Tel: +34 518890402

PV.ESP@elancoah.com**France**

Tél: +33 975180507

PV.FRA@elancoah.com**Hrvatska**

Tel: +36 18088411

PV.HRV@elancoah.com**Ireland**

Tel: +44 3308221732

PV.IRL@elancoah.com**Ísland**

Sími: +45 89875379

PV.ISL@elancoah.com**Italia**

Tel: +39 0282944231

PV.ITA@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@elancoah.com**Latvija**

Tel: +372 8840390

PV.LVA@elancoah.com**Polska**

Tel.: +48 221047306

PV.POL@elancoah.com**Portugal**

Tel: +351 308801355

PV.PRT@elancoah.com**România**

Tel: +40 376300400

PV.ROU@elancoah.com**Slovenija**

Tel: +386 82880093

PV.SVN@elancoah.com**Slovenská republika**

Tel: +420 228880231

PV.SVK@elancoah.com**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com**Sverige**

Tel: +46 108989397

PV.SWE@elancoah.com**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.com

Tilvirker ansvarlig for batchfrigivelse:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

17. Ytterligere informasjon

Tulatromycin er et semisyntetisk makrolidantibiotikum med opprinnelse i et fermenteringsprodukt. Det skiller seg fra mange andre makrolider gjennom å ha en lang virkningstid, noe som delvis kommer av dets tre aminogrupeer. Tulatromycin er derfor plassert i den kjemiske undergruppen triamilider.

Makrolider er bakteriostatisk-virkende antibiotika som hemmer essensielle proteinsynteser gjennom å selektivt binde seg til bakterienes ribosomale RNA. Der stimulerer de til spalting av peptidyl-tRNA fra ribosomene under translokasjonsprosessen.

Tulatromycin har *in vitro* effekt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* dvs. de patogene bakterier som oftest er årsak til luftveisinfeksjoner hos gris. Hos noen isolater av *Actinobacillus pleuropneumoniae* er det funnet forhøyede verdier av minste hemmende konsentrasjon, (MIC-verdier, minimum inhibitory concentration).

CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) har definert kliniske brytningspunkter for tulatromycin mot *P. Multocida* og *B. Bronchiseptica* som stammer fra luftveiene hos gris ved

≤ 16 mikrogram/ml for følsomhet og ≥ 64 mikrogram/ml for resistens. For *A. Pleuropneumoniae* som stammer fra luftveiene hos gris er brytningspunkt for følsomhet satt ved ≤ 64 mikrogram/ml. CLSI har også publisert kliniske brytningspunkter for tulatromycin basert på en diskdiffusjonsmetode (CLSI dokument VET08, 4. utgave, 2018). Det foreligger ingen kliniske brytningspunkter for *H. parasuis*. Verken EUCAST eller CLSI har utviklet standardmetoder for testing av antibakterielle midler mot veterinære *Mycoplasma*-arter, og dermed er det ikke noen tolkningskriterier.

Makrolidresistens kan utvikles gjennom mutasjoner i genene som koder for ribosomal RNA (rRNA) eller noen av de ribosomale proteinene; ved enzymmodifikasjon (metylering) av det spesifikke 23S rRNA, noe som generelt gir opphav til kryssresistens med linkosamider og gruppe B-streptograminer (MLSB-resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid effluks. MLSB-resistens kan være arvelig eller induserbar. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan være overførbart i forbindelse med transposoner, plasmider, integrative og konjugative elementer. Videre økes *Mycoplasmas* genomiske plastisitet av den horisontale overføringen av store kromosomfragmenter.

I tillegg til de antimikrobielle egenskapene har tulatromycin vist immunmodulerende og antiinflammatorisk effekt i eksperimentelle studier. I polymorfnukleære celler (PMN; nøytrofiler) fra gris induserer tulatromycin apoptose (programmert celledød) og fjerning av apoptotiske celler ved hjelp av makrofager. Det reduserer produksjonen av de proinflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og induserer produksjon av det antiinflammatoriske og pro-oppløselige lipidlipoksin A4.

Hos gris karakteriseres den farmakokinetiske profilen etter en intramuskulær engangsdose på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvekt av rask og fullstendig absorpsjon etterfulgt av en høy distribusjonsgrad og langsom utskillelse. Maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) er på ca. 0,6 mikrogram/ml og oppnås ca. 30 minutter etter at injeksjonen er gitt ($T_{\max}$). Konsentrasjonen av tulatromycin i lungevev er atskillig større enn i plasma, og det er også påvist at tulatromycin akkumuleres i betydelig grad i nøytrofiler og i alveolære makrofager. *In vivo*-konsentrasjonen av tulatromycin i betent lungevev er imidlertid ikke kjent. Maksimal plasmakonsentrasjon etterfølges av en langsomt avtagende systemisk eksponering med en halveringstid ($t_{1/2}$) i plasma på ca. 91 timer. Proteinbindingsgraden er lav, ca. 40 %. Distribusjonsvolumet ved steady-state (V_{ss}) etter intravenøs administrasjon er 13,2 liter/kg. Biotilgjengeligheten av tulatromycin hos gris er ca. 88 % etter intramuskulær administrasjon.