

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi, svín og sauðfé

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur:

Virk innihaldsefni:

Túlatrómýcín 100 mg

Hjálparefni:

Hjálparefni og önnur innihaldsefni	Magn innihaldsefna ef þær upplýsingar eru nauðsynlegar fyrir rétta lyfjagjöf dýrallyfsins
Eintíoglýceról	5 mg
Própýlenglýkól	
Sítrónusýra	
Þynnt saltsýra (til að stilla pH)	
Natríum hýdroxíð (til að stilla pH)	
Vatn fyrir stungulyf	

Tær litlaus eða gulleit lausn.

3. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

3.1 Markdýrategundir

Nautgripir, svín og sauðfé

3.2 Ábendingar fyrir notkun hjá markdýrategundum

Nautgripir

Til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í nautgripum (bovine respiratory disease) af völdum *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en dýrallyfið er notað.

Meðferð á smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum (infectious bovine keratoconjunctivitis) af völdum *Moraxella bovis*.

Svín

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfærasjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en dýrallyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

Sauðfé

Meðferð við fyrstu stigum fótrots (infectious pododermatitis) sem tengist meinvirkum stofnum *Dichelobacter nodosus* og þarfnast altækrar meðferðar.

3.3 Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efnum eða öðrum makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnum.

3.4 Sérstök varnaðarorð

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi á milli túlatrómycins og annarra makrólíða hjá sjúkdómsvöldum sem um ræðir.

Íhuga á vandlega notkun dýrallyfsins þegar næmispróf hafa sýnt fram á ónæmi fyrir túlatrómycni, vegna þess að það getur dregið úr virkni lyfsins. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sauðfé

Aðrir þættir geta dregið úr virkni meðferðar með sýklalyfjum við fótroti, svo sem rakt umhverfi og ófullnægjandi búskaparhættir. Því á að beita meðferð við fótroti samhliða öðrum búskaparháttum vegna hjarðarinnar, svo sem að tryggja þurrt umhverfi.

Ekki er talið viðeigandi að beita meðferð með sýklalyfjum við góðkynja fótroti. Túlatrómycín sýndi takmarkaða virkni hjá sauðfé með alvarleg klínísk einkenni eða langvinnt fótrot og á því aðeins að gefa lyfið á fyrstu stigum fótrots.

3.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun dýrallyfsins á að miðast við auðkenningu og næmispröfun fyrir þá sjúkdómsvalda sem um ræðir. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi þeirra sjúkdómsvalda sem um ræðir á bændabýli eða svæðinu.

Fylgja skal gildandi opinberum, lands- og svæðisbundnum reglum um notkun örverueyðandi lyfja við notkun dýrallyfsins.

Nota skal sýklalyf sem fela í sér minni hættu á myndun ónæmis gegn örverueyðandi lyfjum (í lægri AMEG-flokki) sem fyrstu meðferð þegar næmispróf gefa til kynna líklegan árangur þeirrar nálgunar.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo húðina tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkimiðann.

Sérstakar varúðarreglur til þess að vernda umhverfið:

Á ekki við.

3.6 Aukaverkanir

Nautgripir:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Bandvefsmyndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹ , verkur á stungustað ² , viðbrögð á stungustað ³ , þroti á stungustað ¹
--	---

¹ Getur varað í u.þ.b. 30 daga eftir gjöf undir húð.

² Gengur til baka eftir gjöf undir húð

³ Afturkræf bólga

Svín:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Bandvefsmyndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹ , viðbrögð á stungustað ^{1,2}
--	--

¹ Getur varað í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræf bólga

Sauðfé:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Óþægindi ¹
--	-----------------------

¹ Gengur til baka á nokkrum mínútum: dýrið hristir hausinn, nuddar sér á stungustað, gengur aftur á bak.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Senda skal tilkynningar, helst gegnum dýralækni, til markaðsleyfishafans eða fulltrúa hans eða lyfjafyrivalda. Einnig má finna upplýsingar um viðeigandi tengiliði í fylgiseðlinum.

3.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis.

3.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar þekktar.

3.9 Íkomuleiðir og skammtar

Ákvarða skal líkamsþyngd eins nákvæmlega og hægt er til þess að tryggja réttan skammt. Þegar stungið er á lyfjaglassið oftar en einu sinni, er mælt með að nota sognál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans. Öruggt er að stinga í tappann allt að 40 sinnum.

Nautgripir

Til notkunar undir húð.

Stök inndæling undir húð, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamsþyngdar). Við meðhöndlun nautgripa sem veiga meira en 300 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 7,5 ml á sama stungustað.

Svín

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu /40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem veiga meira en 80 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 2 ml á sama stungustað.

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Sauðfé

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu /40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

3.10 Einkenni ofskömmtunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

Nautgripir sem fengu þre-, fimm- eða tísfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í óróleika, höfuðhristingi, krafsi í jörðina og minnkaðri fóðurneyslu í stuttan tíma. Komið hefur fram væg hjartahrörnun hjá nautgripum sem fengu fimm- til sexfaldan ráðlagðan skammt.

Ungir grísir sem vógu um það bil 10 kg sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hrini og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Lömb (u.þ.b. 6 vikna gömul), sem fengu þrisvar til fimm sinnum ráðlagðan skammt, sýndu tímabundin einkenni sem voru talin tengjast óþægindum á stungustað, það er að dýrin gengu aftur á bak, hristu hausinn, nudduðu sér á stungustað, lögðust og stóðu upp á víxl, jarm.

3.11 Sérstakar takmarkanir á notkun eða sérstakar forsendur fyrir notkun, þ.m.t. takmarkanir á notkun dýrallyfja gegn örverum og sníkjudýrum til þess að draga úr hættu á ónæmismyndun

Á ekki við.

3.12 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Nautgripir (kjöt og innmatur): 22 dagar.

Svín (kjöt og innmatur): 13 dagar.

Sauðfé (kjöt og innmatur): 16 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

4. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

4.1 ATCvet kóði: QJ01FA94.

4.2 Lyfhrif

Túlatrómycín er hálfamtengt makrólíða sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makrólíðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið triamilið.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* auk *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarferasjúkdómi, bæði hjá nautgripum og svínunum, tilgreint í sömu röð. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn *Dichelobacter nodosus* (*vir*), sýklinum sem oftast tengist smitandi fótroti hjá sauðfé *in vitro*.

Túlatrómycín verkar einnig *in vitro* gegn *Moraxella bovis*, algengasta sjúkdómsvaldandi sýklinum sem tengist smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* úr öndunarferum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarferum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 míkróg/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 míkróg/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarferum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 míkróg/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útflæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirk eða örvanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirferanlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínunum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bóлга gangi til baka.

4.3 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá nautgripum, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu

brothvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var um það bil 0,5 míkrogr/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}). Þéttni túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daukkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á almennri þéttni með heildarbrothvarfs helmingunartíma (apparent elimination half-life) ($t_{1/2}$) sem er 90 klukkustundir í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil, um það bil 40%. Magnið sem dreifðist í jafnvægi (V_{ss}), staðfest eftir gjöf lyfsins í æð, var 11 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins undir húð í nautgripum var um það bil 90%.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns hjá svínunum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamsþunga, einkennast einnig af yfirgrípsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brothvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 míkrogr/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}). Þéttni túlatrómycíns í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daukkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á almennri þéttni með heildarbrothvarfs helmingunartíma (apparent elimination half-life) ($t_{1/2}$) sem er 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40%. Magnið sem dreifðist í jafnvægi (V_{ss}), staðfest eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínunum var um það bil 88%.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé, 2,5 mg/kg líkamsþunga, sýndu hámarksþéttni í plasma (C_{max}) sem nam 1,19 míkrogr/ml og náðist á um það bil 15 mínútum (T_{max}) eftir að skammturinn var gefinn; helmingunartími brothvarfs ($t_{1/2}$) var 69,7 klukkustundir. Binding við prótein í plasma var um það bil 60-75%. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) 31,7 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé var 100%.

5. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

5.2 Geymsluþol

Geymsluþol dýrallyfsins í söluumbúðum: 2 ár.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

5.3 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

5.4 Gerð og samsetning innri umbúða

Hettuglös úr gleri af tegund I, með flúoropólýmerhúðuðum klórbútýlgúmmítappa og álinnsigli.

Pakkingastærðir:

Pappaaskja með einu 20 ml hettuglasi.

Pappaaskja með einu 50 ml hettuglasi.

Pappaaskja með einu 100 ml hettuglasi.

Pappaaskja með einu 250 ml hettuglasi.

Pappaaskja með einu 500 ml hettuglasi.

500 ml hettuglös má ekki nota handa svínunum og sauðfé.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

5.5 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýralyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýralyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýralyf í hverju landi.

6. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Elanco

7. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/20/258/001-005

8. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. september 2020.

9. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á SAMANTEKTinni Á EIGINLEIKUM LYFS

{DD mánuður ÁÁÁÁ}.

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýralyfðið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýralyfðið eru birtar í [gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýralyf](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml inniheldur:

Virk innihaldsefni:

Túlatrómýcín 25 mg

Hjálparefni:

Hjálparefni og önnur innihaldsefni	Magn innihaldsefna ef þær upplýsingar eru nauðsynlegar fyrir rétta lyfjagjöf dýrallyfsins
Eintíóglýceról	5 mg
Própýlenglýkól	
Sítrónusýra	
Þynnt saltsýra (til að stilla pH)	
Natríum hýdroxíð (til að stilla pH)	
Vatn fyrir stungulyf	

Tær litlaus eða gulleit lausn.

3. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

3.1 Markdýrategundir

Svín

3.2 Ábendingar fyrir notkun hjá markdýrategundum

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfarasjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en dýrallyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

3.3 Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

3.4 Sérstök varnaðarorð

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi á milli túlatrómycins og annarra makrólíða hjá sjúkdómsvöldum sem um ræðir.

Íhuga á vandlega notkun dýrallyfsins þegar næmispróf hafa sýnt fram á ónæmi fyrir túlatrómycni, vegna þess að það getur dregið úr virkni lyfsins. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

3.5 Sérstakar varúðarreglur við notkun

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun dýrallyfsins á að miðast við auðkenningu og næmispröfun fyrir þá sjúkdómsvalda sem um ræðir. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi þeirra sjúkdómsvalda sem um ræðir á bændabýli eða svæðinu.

Fylgja skal gildandi opinberum, lands- og svæðisbundnum reglum um notkun örverueyðandi lyfja við notkun dýrallyfsins.

Nota skal sýklalyf sem fela í sér minni hættu á myndun ónæmis gegn örverueyðandi lyfjum (í lægri AMEG-flokki) sem fyrstu meðferð þegar næmispróf gefa til kynna líklegan árangur þeirrar nálgunar.

Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slyzni í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slyzni skal þvo húðina tafarlaust með sápu og vatni. Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slyzni skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slyzni (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkimiðann.

Sérstakar varúðarreglur til þess að vernda umhverfið:

Á ekki við.

3.6 Aukaverkanir

Svín:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):	Bandvefsmyndun á stungustað ¹ , blæðing á stungustað ¹ , bjúgur á stungustað ¹ , viðbrögð á stungustað ^{1,2}
--	---

¹ Getur varað í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræf bólgna

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Senda skal tilkynningar, helst gegnum dýralækni, til markaðsleyfishafans eða fulltrúa hans eða lyfjafyrivalda. Einnig má finna upplýsingar um viðeigandi tengiliði í fylgiseðlinum.

3.7 Notkun á meðgöngu, við mjólkurgjöf og varp

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis. Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturvekanir á fóstur eða móður.

3.8 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar þekktar.

3.9 Íkomuleiðir og skammtar

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu /10 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 40 kg skal skipta lyfjaskömmum þannig að aldrei skal gefa meira en 4 ml á sama stungustað.

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Ákvarða skal líkamsþyngd eins nákvæmlega og hægt er til þess að tryggja réttan skammt. Þegar stungið er á lyfjaglasíð oftast en einu sinni, er mælt með að nota sögnál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmítappans. Öruggt er að stinga í tappann allt að 40 sinnum.

3.10 Einkenni ofskömmunar (bráðameðferð og móteitur þar sem það á við)

Ungir grísir sem vógu um það bil 10 kg sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

3.11 Sérstakar takmarkanir á notkun eða sérstakar forsendur fyrir notkun, þ.m.t. takmarkanir á notkun dýrallyfja gegn örverum og sníkjudýrum til þess að draga úr hættu á ónæmismyndun

Á ekki við.

3.12 Biðtími fyrir afurðanýtingu

Kjöt og innmatur: 13 dagar.

4. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

4.1 ATCvet kóði: QJ01FA94.

4.2 Lyfhrif

Túlatrómycín er hálfamtengt makrólíða sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makrólíðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamilíð.

Makrólíðar eru bakteríuhamjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærasjúkdómi hjá svínum. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 mÍkróg/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 mÍkróg/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 mÍkróg/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívírt eða örvanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólg gangi til baka.

4.3 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf túlatrómycíns hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 mÍkróg/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}). Þéttni túlatrómycíns í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á almennri þéttni með heildarbrothvarfs helmingunartíma (apparent elimination half-life) (t_{1/2}) sem er 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40%. Magnið sem dreifðist í jafnvægi (V_{ss}), staðfest eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88%.

5. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Ósamrýmanleiki sem skiptir máli

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

5.2 Geymslupól

Geymslupól dýrallyfsins í söluumbúðum: 2 ár.

Geymslupól eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar

5.3 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

5.4 Gerð og samsetning innri umbúða

Hettuglós úr gleri af tegund I, með flúoropólýmerhúðuðum klórbútýlgúmmítappa og álinnsigli.

Pakkningastærðir:

Pappaaskja með einu 50 ml hettuglasi

Pappaaskja með einu 100 ml hettuglasi

Pappaaskja með einu 250 ml hettuglasi

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

5.5 Sérstakar varúðarreglur vegna förgunar ónotaðra dýrallyfja eða úrgangs sem til fellur við notkun þeirra

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýrallyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýrallyf í hverju landi.

6. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Elanco

7. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/20/258/006-008

8. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. september 2020.

9. DAGSETNING SÍÐUSTU ENDURSKOÐUNAR Á SAMANTEKTinni Á EIGINLEIKUM LYFS

{DD mánuður ÁÁÁÁ}.

10. FLOKKUN DÝRALYFSINS

Dýrallyfið er ávísunarskylt.

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar í [gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýrallyf](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

VIÐAUKI II

AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

Engin.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

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

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa 100 mg/ml stungulyf, lausn

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcín 100 mg/ml

3. PAKKNINGSTÆRÐ

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir, svín og sauðfé



5. ÁBENDINGAR

6. ÍKOMULEIÐIR

Nautgripir: Til notkunar undir húð.
Svín og sauðfé: Til notkunar í vöðva.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:
Kjöt og innmatur:
Nautgripir: 22 dagar.
Svín: 13 dagar.
Sauðfé: 16 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.
Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {MM/ÁÁÁÁ}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. VARNADARORÐIN „LESID FYLGISEÐILINN FYRIR NOTKUN“**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

11. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýrallyf.

12. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Elanco **firmamerki**

14. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. LOTUNÚMER

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA (500 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa 100 mg/ml stungulyf, lausn

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómycín 100 mg/ml

3. PAKKNINGASTÆRÐ

500 ml

4. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir



5. ÁBENDINGAR

6. ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar undir húð.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:

Kjöt og innmatur: 22 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.

Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {MM/ÁÁÁÁ}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. VARNÐARORÐIN „LESID FYLGISEÐILINN FYRIR NOTKUN“

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

11. VARNÐARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

12. VARNÐARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Elanco **firmamerki**

14. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/2/20/258/005

15. LOTUNÚMER FRAMLEIÐANDA

Lot {númer}

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

PAPPAASKJA (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa 25 mg/ml stungulyf, lausn

2. VIRK INNIHALDSEFNI

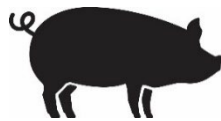
Túlatrómýcín 25 mg/ml

3. PAKKNINGASTÆRÐ

50 ml
100 ml
250 ml

4. MARKDÝRATEGUNDIR

Svín



6. ÁBENDINGAR

7. ÍKOMULEIÐIR

Til notkunar í vöðva.

7. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:
Kjöt og innmatur: 13 dagar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {MM/ÁÁÁÁ}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. FYRNINGARDAGSETNING**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

11. VARNADARORÐIN „DÝRALYF“

Dýralyf.

12. VARNADARORÐIN „GEYMIÐ ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ“

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

13. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Elanco firnamerki

14. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

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

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

15. LOTUNÚMER

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS (100 ml, 250 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa 100 mg/ml stungulyf, lausn

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómycín 100 mg/ml

3. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir, svín og sauðfé



4. ÍKOMULEIÐIR

Nautgripir: s.c.
Svín og sauðfé: i.m.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:
Kjöt og innmatur:
Nautgripir: 22 dagar.
Svín: 13 dagar.
Sauðfé: 16 dagar.

Dýralyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.
Dýralyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

6. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {MM/ÁÁÁÁ}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

8. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Elanco **firmamerki**

9. LOTUNÚMER

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

HETTUGLAS (500 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripir

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcín 100 mg/ml

3. MARKDÝRATEGUNDIR

Nautgripir



4. ÍKOMULEIDIR

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:
Kjöt og innmatur: 22 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis.
Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

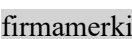
6. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {MM/ÁÁÁÁ}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

8. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA

Elanco 

9. LOTUNÚMER

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**Hettuglas (100 ml / 250 ml)****1. HEITI DÝRALYFS**

Increxxa 25 mg/ml stungulyf, lausn

2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómycín 25 mg/ml

3. MARKDÝRATEGUNDIR

Svín

**4. ÍKOMULEIÐIR**

Til notkunar í vöðva.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. BIÐTÍMI FYRIR AFURÐANÝTINGU

Biðtími:
Kjöt og innmatur: 13 dagar.

6. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {MM/ÁÁÁÁ}
Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

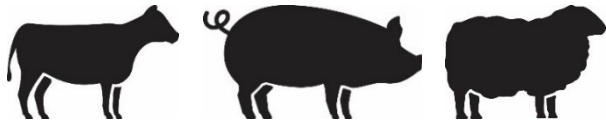
7. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**8. HEITI MARKAÐSLEYFISHAFA**Elanco **firnamerki****9. LOTUNÚMER**

Lot {númer}

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM
HETTUGLAS (20 ml / 50 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa



2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómýcín 100 mg/ml

3. LOTUNÚMER

Lot {númer}

4. FYRNINGARDAGSETNING

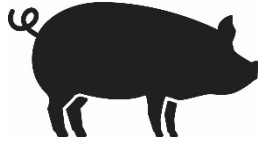
Exp. {MM/ÁÁÁÁ}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á LITLUM INNRI UMBÚÐUM
HETTUGLAS (50 ml)

1. HEITI DÝRALYFS

Increxxa



2. VIRK INNIHALDSEFNI

Túlatrómycín 25 mg/ml

3. LOTUNÚMER

Lot {númer}

4. FYRNINGARDAGSETNING

Exp. {MM/ÁÁÁÁ}

Rofna pakkningu skal nota innan 28 daga.

B. FYLGISEÐILL

FYLGISEDILL:

1. Heiti dýrallyfs

Increxxa 100 mg/ml stungulyf, lausn fyrir nautgripi, svín og sauðfé

2. Innihaldslýsing

Hver ml inniheldur:

Virkt efni:

Túlatrómycín 100 mg

Hjálparefni:

Eintíóglýceról 5 mg

Tær litlaus eða gulleit lausn.

4. Markdýrategundir

Nautgripir, svín og sauðfé.



4. Ábendingar fyrir notkun

Nautgripir

Til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfarasjúkdómi í nautgripum (bovine respiratory disease) af völdum *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en dýrallyfið er notað.

Meðferð á smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum (infectious bovine keratoconjunctivitis) af völdum *Moraxella bovis*.

Svín

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfarasjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en dýrallyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

Sauðfé

Meðferð við fyrstu stigum fótrots (infectious pododermatitis) sem tengist meinvirkum stofnum *Dichelobacter nodosus* og þarfnast altækra meðferðar.

5. Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efnum eða öðrum makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnum.

6. Sérstök varnaðarorð

Sérstök varnaðarorð:

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi á milli túlatrómycins og annarra makrólíða hjá sjúkdómsvöldum sem um ræðir. Íhuga á vandlega notkun dýralyfsins þegar næmispróf hafa sýnt fram á ónæmi fyrir túlatrómycni, vegna þess að það getur dregið úr virkni lyfsins. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sauðfé

Aðrir þættir geta dregið úr virkni meðferðar með sýklalyfjum við fótroti, svo sem rakt umhverfi og ófullnægjandi búskaparhættir. Því á að beita meðferð við fótroti samhliða öðrum búskaparháttum vegna hjarðarinnar, svo sem að tryggja þurrt umhverfi.

Ekki er talið viðeigandi að beita meðferð með sýklalyfjum við góðkynja fótroti. Túlatrómycín sýndi takmarkaða virkni hjá sauðfé með alvarleg klínísk einkenni eða langvinnt fótrot og á því aðeins að gefa lyfið á fyrstu stigum fótrots.

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun dýralyfsins á að miðast við auðkenningu og næmispröfun fyrir þá sjúkdómsvalda sem um ræðir. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi þeirra sjúkdómsvalda sem um ræðir á bændabýli eða svæðinu.

Fylgja skal gildandi opinberum, lands- og svæðisbundnum reglum um notkun örverueyðandi lyfja við notkun dýralyfsins.

Nota skal sýklalyf sem fela í sér minni hættu á myndun ónæmis gegn örverueyðandi lyfjum (í lægri AMEG-flokki) sem fyrstu meðferð þegar næmispróf gefa til kynna líklegan árangur þeirrar nálgunar. Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómycín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slysi í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómycín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýralyfið berst á húð fyrir slysi skal þvo húðina tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýralyfinu fyrir slysi skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýralyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slysi (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkimiðann.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýralyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis. Rannsóknir á rottum og kaninum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eitruverkanir á fóstur eða móður.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar þekktar.

Ofskömmtn:

Nautgripir sem fengu þre-, fimm- eða tísfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í óróleika, höfuðhristingi, krafsi í jörðina og minnkaðri fóðurneyslu í stuttan tíma. Komið hefur fram væg hjartahrönnun hjá nautgripum sem fengu fimm- til sexfaldan ráðlagðan skammt.

Ungir grísir sem vógu um það bil 10 kg sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Lömb (u.þ.b. 6 vikna gömul), sem fengu þrisvar til fimm sinnum ráðlagðan skammt, sýndu tímabundin einkenni sem voru talin tengjast óþægindum á stungustað, það er að dýrin gengu aftur á bak, hristu hausinn, nudduðu sér á stungustað, lögðust og stóðu upp á víxl, jarm.

Ósamrýmanleiki sem skiptir máli:

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

7. Aukaverkanir

Nautgripir:

Mjög algengar

(>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):

Bandvefsmyndun á stungustað¹, blæðing á stungustað¹, bjúgur á stungustað¹, verkur á stungustað², viðbrögð á stungustað³, þroti á stungustað¹

¹ Getur varað í u.þ.b. 30 daga eftir gjöf undir húð.

² Gengur til baka eftir gjöf undir húð

³ Afturkræf bólgga

Svín:

Mjög algengar

(>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):

Bandvefsmyndun á stungustað¹, blæðing á stungustað¹, bjúgur á stungustað¹, viðbrögð á stungustað^{1,2}

¹ Getur varað í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

² Afturkræf bólgga

Sauðfé:

Mjög algengar

(>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):

Óþægindi¹

¹ Gengur til baka á nokkrum mínútum: dýrið hristir hausinn, nuddar sér á stungustað, gengur aftur á bak.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Byrja skal á að gera dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem eru ekki tilgreindar í fylgiseðlinum, eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif. Það er líka hægt að tilkynna aukaverkanir til markaðsleyfishafans eða fulltrúa markaðsleyfishafans með því að nota upplýsingar um tengiliði sem eru aftast í fylgiseðlinum eða gegnum tilkynningakerfi lyfjafirvalda {lýsing á kerfinu}.

8. Skammtar fyrir hverja dýrategund, íkomuleiðir og aðferð við lyfjagjöf

Nautgripir

Til notkunar undir húð.

Stök inndæling undir húð, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamsþyngdar).

Við meðhöndlun nautgripa sem vega meira en 300 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 7,5 ml á sama stungustað.

Svín

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 80 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 2 ml á sama stungustað.

Sauðfé

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/40 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

9. Leiðbeiningar um rétta lyfjagjöf

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Ákvarða skal líkamsþyngd eins nákvæmlega og hægt er til þess að tryggja réttan skammt. Þegar stungið er á lyfjaglasíð oftar en einu sinni, er mælt með að nota sognál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmitappans. Öruggt er að stinga í tappann allt að 40 sinnum.

10. Biðtími fyrir afurðanýtingu

Nautgripir (kjöt og innmatur): 22 dagar.

Svín (kjöt og innmatur): 13 dagar.

Sauðfé (kjöt og innmatur): 16 dagar.

Dýrallyfið er ekki viðurkennt til notkunar handa dýrum sem gefa af sér mjólk til manneldis. Dýrallyfið má ekki gefa fengnum dýrum 2 mánuðum fyrir væntanlegan burð, ef nýta skal mjólkina til manneldis.

11. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá. Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins. Ekki skal nota dýrallyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Exp. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar.

12. Sérstakar varúðarreglur við förgun

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýrallyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýrallyf í hverju landi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

13. Flokkun dýrallyfsins

Dýrallyfið er ávísunarskylt.

14. Markaðsleyfisnúmer og pakkningastærðir

EU/2/20/258/001-005

Pakkningastærðir:

Pappaaskja með einu 20 ml hettuglasi.
Pappaaskja með einu 50 ml hettuglasi.
Pappaaskja með einu 100 ml hettuglasi.
Pappaaskja með einu 250 ml hettuglasi.
Pappaaskja með einu 500 ml hettuglasi.

500 ml hettuglös má ekki nota handa svínum og sauðfé.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

15. Dagsetning síðustu endurskoðunar fylgiseðilsins

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar í [gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýrallyf](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

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

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

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

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

Italia

Tel: +39 0282944231

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

Puh/Tel: +358 753252088

PV.FIN@elancoah.com**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

PV.CYP@elancoah.com**Sverige**

Tel: +46 108989397

PV.SWE@elancoah.com**Latvija**

Tel: +372 8840390

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

Tel: +44 3308221732

PV.XXI@elancoah.comFramleiðandi sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Frakkland

17. Aðrar upplýsingar

Túlatrómyćín er hálfamtengt makróliða sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makróliðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamilið.

Makróliðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómyćín verkar *in vitro* gegn *Manneima haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* auk *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarferasjúkdómi, bæði hjá nautgripum og svínunum, tilgreint í sömu röð. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sýnt hefur verið fram á virkni gegn *Dichelobacter nodosus* (*vir*), sýklinum sem oftast tengist smitandi fótroti, hjá sauðfé *in vitro*.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómyćín við meðferð gegn *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni* úr öndunarferum nautgripa og *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarferum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 míkrog/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 míkrog/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarferum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 míkrog/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómyćín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Túlatrómyćín verkar einnig *in vitro* gegn *Moraxella bovis*, algengasta sjúkdómsvaldandi sýklinum sem tengist smitandi hornhimnu- og tárubólgu í nautgripum.

Ónæmi fyrir makróliðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLSB ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensínum; eða með makróliða útflæði. MLSB ónæmi getur verið sívirkir eða örvanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stökklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and

conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólga gangi til baka.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti undir húð hjá nautgripum, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var um það bil 0,5 míkrog/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}). Þéttni túlatrómycín í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækkun á almennri þéttni með heildarbrothvarfs helmingunartíma (apparent elimination half-life) ($t_{1/2}$) sem er 90 klukkustundir í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil, um það bil 40%. Magnið sem dreifðist í jafnvægi (V_{ss}), staðfest eftir gjöf lyfsins í æð, var 11 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins undir húð í nautgripum var um það bil 90%.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 míkrog/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}).

Þéttni túlatrómycíns í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycín í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækkun á almennri þéttni með heildarbrothvarfs helmingunartíma (apparent elimination half-life) ($t_{1/2}$) sem er 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40%. Magnið sem dreifðist í jafnvægi (V_{ss}), staðfest eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88%.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé, 2,5 mg/kg líkamspunga, sýndu hámarksþéttni í plasma (C_{max}) sem nam 1,19 míkrog/ml og náðist á um það bil 15 mínútum (T_{max}) eftir að skammturinn var gefinn; helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) var 69,7 klukkustundir. Binding við prótein í plasma var um það bil 60-75%. Eftir gjöf lyfsins í bláæð var dreifingarrúmmál við jafnvægi (V_{ss}) 31,7 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf á stökum skammti í vöðva hjá sauðfé var 100%.

FYLGISEDILL

1. Heiti dýrallyfs

Increxxa 25 mg/ml stungulyf, lausn fyrir svín

2. Innihaldslýsing

Hver ml inniheldur:

Virkt efni:

Túlatrómycín 25 mg

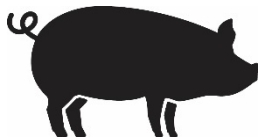
Hjálparefni:

Eintíóglýceról 5 mg

Tær litlaus eða gulleit lausn.

4. Markdýrategundir

Svín



4. Ábendingar fyrir notkun

Ætlað til meðferðar og verndandi meðferðar (metaphylaxis) við öndunarfarasjúkdómi í svínum (swine respiratory disease) af völdum *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Staðfesta verður sjúkdóminn í hópnum áður en dýrallyfið er notað. Ekki á að nota dýrallyfið nema búist sé við að grísirnir þrói með sér sjúkdóminn innan 2-3 daga.

5. Frábendingar

Gefið ekki dýrum sem hafa ofnæmi fyrir virka efninu eða öðrum makrólíða sýklalyfjum eða einhverju hjálparefnanna.

6. Sérstök varnaðarorð

Sérstök varnaðarorð:

Sýnt hefur verið fram á krossónæmi á milli túlatrómycíns og annarra makrólíða hjá sjúkdómsvöldum sem um ræðir. Íhuga á vandlega notkun dýrallyfsins þegar næmispróf hafa sýnt fram á ónæmi fyrir túlatrómycín, vegna þess að það getur dregið úr virkni lyfsins. Notið ekki samtímis sýklalyfjum með svipaða verkun, svo sem öðrum makrólíðum eða linkósamíðum.

Sérstakar varúðarreglur til öruggrar notkunar hjá markdýrategundunum:

Notkun dýrallyfsins á að miðast við auðkenningu og næmisprófun fyrir þá sjúkdómsvalda sem um ræðir. Ef það er ekki mögulegt, á að byggja meðferð á faraldsfræðilegum upplýsingum og þekkingu á næmi þeirra sjúkdómsvalda sem um ræðir á bændabýli eða svæðinu.

Fylgja skal gildandi opinberum, lands- og svæðisbundnum reglum um notkun örverueyðandi lyfja við notkun dýrallyfsins.

Nota skal sýklalyf sem fela í sér minni hættu á myndun ónæmis gegn örverueyðandi lyfjum (í lægri AMEG-flokki) sem fyrstu meðferð þegar næmispróf gefa til kynna líklegan árangur þeirrar nálgunar. Ef vart verður við ofnæmisviðbrögð skal veita viðeigandi meðferð án tafar.

Sérstakar varúðarreglur fyrir þann sem gefur dýrinu lyfið:

Túlatrómýcín ertir augu. Ef lyfið kemst fyrir slyzni í snertingu við augu skal skola augun tafarlaust upp úr hreinu vatni.

Túlatrómýcín getur valdið ofnæmi ef það kemst í snertingu við húð sem veldur t.d. roða í húð og/eða húðbólgu. Ef dýrallyfið berst á húð fyrir slyzni skal þvo húðina tafarlaust með sápu og vatni.

Þvoið hendur eftir notkun.

Ef sá sem annast lyfjagjöf sprautar sig með dýrallyfinu fyrir slyzni skal tafarlaust leita til læknis og hafa meðferðis fylgiseðil eða umbúðir dýrallyfsins.

Ef grunur er um ofnæmisviðbrögð eftir útsetningu fyrir slyzni (sem kemur t.d. fram sem kláði, öndunarerfiðleikar, ofsakláði, þroti í andliti, ógleði, uppköst) skal veita viðeigandi meðferð. Leitið tafarlaust læknishjálpar og sýnið læknum fylgiseðilinn eða merkimiðann.

Meðganga og mjólkurgjöf:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi dýrallyfsins á meðgöngu eða við mjólkurgjöf. Eingöngu má nota lyfið að undangengnu ávinnings-/áhættumati dýralæknis. Rannsóknir á rottum og kanínum hafa ekki sýnt fram á fósturskemmdir eða eiturveðanir á fóstur eða móður.

Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir:

Engar þekktar.

Ofskömmtnun:

Ungir grísir sem vógu um það bil 10 kg sem fengu þrefaldan eða fimmfaldan ráðlagðan skammt sýndu skammvinn óþægindi á stungustað sem komu fram í hríni og óróleika. Einnig mátti taka eftir holti ef stungustaðurinn var á afturlöpp.

Ósamrýmanleiki sem skiptir máli:

Ekki má blanda þessu dýrallyfi saman við önnur dýrallyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

7. Aukaverkanir

Svín:

Mjög algengar (>1 dýr / 10 dýrum sem fá meðferð):

Bandvefsmyndun á stungustað¹, blæðing á stungustað¹, bjúgur á stungustað¹, viðbrögð á stungustað^{1,2}

¹ Getur varað í u.þ.b. 30 daga eftir inndælingu.

Mikilvægt er að tilkynna aukaverkanir. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með öryggi dýrallyfsins. Byrja skal á að gera dýralækni viðvart ef vart verður einhverra aukaverkana, jafnvel aukaverkana sem eru ekki tilgreindar í fylgiseðlinum, eða ef svo virðist sem lyfið hafi ekki tilætluð áhrif. Það er líka hægt að tilkynna aukaverkanir til markaðsleyfishafans eða fulltrúa markaðsleyfishafans með því að nota upplýsingar um tengiliði sem eru aftast í fylgiseðlinum eða gegnum tilkynningakerfi lyfjafirvalda {lýsing á kerfinu}.

8. Skammtar fyrir hverja dýrategund, íkomuleiðir og aðferð við lyfjagjöf

Til notkunar í vöðva.

Stök inndæling í vöðva, 2,5 mg túlatrómycín/kg líkamsþyngdar (jafngildir 1 ml af dýrallyfinu/10 kg líkamsþyngdar) í hálsinn.

Við meðhöndlun svína sem vega meira en 40 kg skal skipta lyfjaskömmtum þannig að aldrei skal gefa meira en 4 ml á sama stungustað.

9. Leiðbeiningar um rétta lyfjagjöf

Fyrir sérhvern öndunarfærasjúkdóm er mælt með að meðhöndla dýrin í upphafi sjúkdómsins og meta svörunina við meðferðinni 48 klukkustundum eftir inndælingu. Ef klínísk einkenni öndunarfærasjúkdómsins eru enn til staðar eða versna eða afturför verður á að breyta meðferð og nota annað sýklalyf og halda henni áfram þar til klínísk einkenni hverfa.

Ákvarða skal líkamsþyngd eins nákvæmlega og hægt er til þess að tryggja réttan skammt. Þegar stungið er á lyfjaglasíð oftar en einu sinni, er mælt með að nota sognál eða fjölskammta sprautu til að koma í veg fyrir óhóflega götun gúmmitappans. Öruggt er að stinga í tappann allt að 40 sinnum.

10. Biðtími fyrir afurðanýtingu

Kjöt og innmatur: 13 dagar.

11. Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður dýrallyfsins.

Ekki skal nota dýrallyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Exp.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymsluþol eftir að innri umbúðir hafa verið rofnar: 28 dagar.

12. Sérstakar varúðarreglur við förgun

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi.

Ónotuðum dýrallyfjum og úrgangi sem fellur til við notkun þeirra skal farga í gegnum lyfjaskilakerfi samkvæmt reglum á hverjum stað og því kerfi sem við á um viðkomandi dýrallyf í hverju landi. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Leitið ráða hjá dýralækni eða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota.

13. Flokkun dýrallyfsins

Dýrallyfið er ávísunarskylt.

14. Markaðsleyfisnúmer og pakkningastærðir

EU/2/20/258/006-008

Pakkningastærðir:

Pappaaskja með einu 50 ml hettuglasi
Pappaaskja með einu 100 ml hettuglasi
Pappaaskja með einu 250 ml hettuglasi

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

15. Dagsetning síðustu endurskoðunar fylgiseðilsins

{MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um dýrallyfið eru birtar í [gagnagrunni Evrópusambandsins yfir dýrallyf](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Tengiliðaupplýsingar

Markaðsleyfishafi og tengiliðaupplýsingar til þess að tilkynna grun um aukaverkanir:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Þýskaland

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

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

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**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

Framleiðandi sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries

37530 Pocé-sur-Cisse, Frakkland

17. Aðrar upplýsingar

Túlatrómýcín er hálfamtengt makrólíða sýklalyf sem á uppruna sinn að rekja til gerjunar. Það er ólíkt mörgum öðrum makrólíðum að því leyti að það verkar mjög lengi, að hluta til vegna þriggja amínóhópa; þess vegna hefur efnafræðilegi undirflokkurinn fengið viðurnefnið tríamilíð.

Makrólíðar eru bakteríuhemjandi sýklalyf og hindra framleiðslu lífsnauðsynlegra próteina hjá sýklum með því að bindast sértækt við sýkla-ríbósóm RNA. Þau virka með því að hvetja klofnun peptídýl-tRNA frá ríbósóminu meðan á flutningsferlinu stendur.

Túlatrómycín verkar *in vitro* gegn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* en það eru algengustu sjúkdómsvaldandi sýklar sem tengjast öndunarfærasjúkdómi hjá svínum. Hækkaður lágmarks heftistyrkur (MIC) hefur fundist hjá nokkrum stofnum af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hefur skilgreint klínísk næmismörk (breakpoints) fyrir túlatrómycín við meðferð gegn *P. multocida* og *B. bronchiseptica* úr öndunarfærum svína þannig að stofnar sem þola ≤ 16 mikróg/ml séu næmir en stofnar sem þola ≥ 64 mikróg/ml séu ónæmir. Fyrir *A. pleuropneumoniae* úr öndunarfærum svína voru næmismörk fyrir skilgreiningu stofna sem næmra ákvörðuð ≤ 64 mikróg/ml. CLSI hefur einnig skilgreint klínísk næmismörk fyrir túlatrómycín með skífuprófi (disk diffusion method) (CLSI skjal VET08, 4. útgáfa, 2018). Engin klínísk næmismörk hafa verið skilgreind fyrir *H. parasuis*. Hvorki EUCAST né CLSI hafa þróað staðlaðar aðferðir til prófunar sýklalyfja gegn *Mycoplasma* tegundum úr dýrum og engin viðmið hafa verið skilgreind fyrir túlkun.

Ónæmi fyrir makrólíðum getur myndast vegna stökkbreytinga í genum sem afrita ríbósóm RNA (rRNA) eða ríbósóm prótein; með ensimbreytingu (metýleringu) á 23S rRNA, sem örvar yfirleitt krossónæmi með línkósamíðum og B streptógramíns hópum (MLS_B ónæmi); með myndun á óvirkjandi ensímum; eða með makrólíða útlæði. MLS_B ónæmi getur verið sívirk eða örvanlegt. Ónæmið getur verið litningabundið eða tjáð með plasmíðum og getur verið yfirfæranlegt ef það tengist stöcklum (transposons), plasmíðum eða samþættandi og samtvinnandi þáttum (integrative and conjugative elements). Auk þess er erfðafræðilegur sveigjanleiki (genomic plasticity) *Mycoplasma* aukinn með láréttum flutningi (horizontal transfer) stórra litningabrota.

Auk þess að vera sýklalyf hefur túlatrómycín sýnt temprandi áhrif á ónæmiskerfið og bólgueyðandi áhrif í rannsóknum. Túlatrómycín stuðlar að stýrðum frumudauða (apoptosis) í kleyfkjarnafrumum (polymorphonuclear cells; daufkyrningar) hjá nautgripum og svínum og úthreinsun dauðra frumna með átfrumum. Það dregur úr framleiðslu bólguhvetjandi boðefnanna leukotríen B4 og CXCL-8 og örvar myndun fituefnisins lípoxíns A4, sem vinnur gegn bólgumyndun og flýtir fyrir að bólga gangi til baka.

Lyfjahlvörf túlatrómycíns hjá svínum eftir gjöf á stökum skammti í vöðva, 2,5 mg/kg líkamspunga, einkennast einnig af yfirgripsmiklu og skjótu frásogi og síðan mikilli dreifingu og hægu brotthvarfi. Hámarksþéttni í plasma (C_{max}) var u.þ.b. 0,6 mikróg/ml; þetta kom fram 30 mínútum eftir gjöf lyfsins (T_{max}). Þéttni túlatrómycíns í einsleitum lungum var talsvert hærri en í plasma. Það eru sterkar vísbendingar um talsverða uppsöfnun af túlatrómycín í daufkyrningum og blöðrustórátfrumum (alveolar macrophages). Hins vegar er ekki vitað um *in vivo* þéttni túlatrómycíns í sýkingarstað lungnanna. Eftir hámarksþéttni fylgdi hæg lækun á almennri þéttni með heildarbrothvarfs helmingunartíma (apparent elimination half-life) (t_{1/2}) sem er 91 klukkustund í plasma. Próteinbinding í plasma var lítil u.þ.b. 40%. Magnið sem dreifðist í jafnvægi (V_{ss}), staðfest eftir gjöf lyfsins í æð, var 13,2 l/kg. Aðgengi túlatrómycíns eftir gjöf lyfsins í vöðva hjá svínum var um það bil 88%.