

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Increxxa 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning til kvæg, svin og får

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

### Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

### Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronsyre	
Saltsyre, fortyndet (til pH-justering)	
Natriumhydroxid (til pH-justering)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs til lysegul opløsning

## 3. KLINISKE OPLYSNINGER

### 3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, svin og får.

### 3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

#### Kvæg

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos kvæg (BRD) forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres inden veterinærlægemidlet anvendes.

Behandling af Infektiøs Bovin Keratokonjunktivitis (IBK) forårsaget af *Moraxella bovis*.

#### Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres inden veterinærlægemidlet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun anvendes til svin, som forventes at udvikle sygdommen inden for 2-3 dage.

#### Får

Behandling af tidlige faser af smitsom pododermatitis (klovsyge), som er forbundet med den virulente *Dichelobacter nodosus*, som kræver systemisk behandling.

### 3.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre antibiotika af macrolid gruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

### 3.4 Særlige advarsler

Krydsresistens er blevet påvist mellem tulathromycin og andre macrolider i målpatogener. Brug af veterinærlægemidlet bør overvejes nøje, når følsomhedstest har vist resistens over for tulathromycin, da dets effektivitet kan være nedsat. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom makrolider og lincosamider.

#### Får

Virkningen af antimikrobiel behandling af klovsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som u hensigtsmæssig driftsledelse. Behandling af klovsyge bør derfor foretages sammen med andre redskaber til besætningsstyring som f.eks. at sørge for tørre omgivelser.

Antibiotikabehandling af godartet klovsyge anses ikke for hensigtsmæssigt. Tulathromycin har vist begrænset virkning hos får med svære kliniske tegn eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives i tilfælde af tidlige faser af klovsyge.

### 3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Behandling med veterinærlægemidlet skal baseres på identifikation og følsomhedstest af målpatogenet. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden om følsomhed hos målpatogenerne på bedriftsniveau eller på lokalt/regionalt niveau.

Brug af veterinærlægemidlet skal være i overensstemmelse med officiel, national og regional antimikrobiel politik.

Et antibiotikum med en lavere risiko for antimikrobiel resistensudvælgelse (lavere AMEG-kategori) bør anvendes til førstelinjebehandling, hvor følsomhedstest tyder på den sandsynlige effekt af denne tilgang.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld skal øjnene straks skylles i rent vand.

Tulathromycin kan give sensibilisering ved hudkontakt, hvilket kan resultere i hudrødmen (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion som følge af utilsigtet eksponering (identificeret ved f.eks. kløe, vejrtrækningsproblemer, kløende udslæt, hævelse i ansigtet, kvalme, opkast), skal passende behandling administreres. Søg omgående lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

### 3.6 Bivirkninger

Kvæg:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Fibrose på injektionsstedet <sup>1</sup> , blødning på injektionsstedet <sup>1</sup> , ødem på injektionsstedet <sup>1</sup> , smerte på injektionsstedet <sup>2</sup> , reaktion på injektionsstedet <sup>3</sup> , hævelse på injektionsstedet <sup>1</sup>
--	---

<sup>1</sup>Kan vare i cirka 30 dage efter s.c. injektion

<sup>2</sup>Forbigående efter s.c. administration

<sup>3</sup>Reversible ændringer i kongestion

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Fibrose på injektionsstedet <sup>1</sup> , blødning på injektionsstedet <sup>1</sup> , ødem på injektionsstedet <sup>1</sup> , reaktion på injektionsstedet <sup>1,2</sup> ,
--	--

<sup>1</sup>Kan vare i cirka 30 dage efter injektion

<sup>2</sup>Reversible ændringer i kongestion

Får:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Ubehag <sup>1</sup>
--	---------------------

<sup>1</sup>Forbigående, forsvinder inden for få minutter: hovedrysten, gnubben på inektionsstedet, tilbagetrækning

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

### 3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet. Laboratorieundersøgelser med rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske virkninger.

### 3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

### 3.9 Administrationsveje og dosering

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt. Det anbefales at benytte en gennemstikskanyle eller automatsprøjte ved gentagne udtag fra hætteglasset for at undgå overdreven gennemhulning af proppen. Det er sikkert at gennemstikke proppen op til 40 gange.

#### Kvæg

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml veterinærlægemiddel/40 kg legemsvægt). Til behandling af kvæg over 300 kg legemsvægt deles dosen således, at højst 7,5 ml injiceres på samme sted.

## Svin

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml veterinærlægemiddel/40 kg legemsvægt) i nakkemusklens.

Til behandling af svin over 80 kg legemsvægt deles dosen således, at ikke mere end 2 ml bliver injiceret på samme sted.

Ved alle luftvejsinfektioner anbefales det at behandle dyrene i den tidlige fase af sygdomsforløbet og at vurdere virkningen indenfor 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejsinfektion fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, så bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed indtil de kliniske tegn er forsvundet.

## Får

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml veterinærlægemiddel/40 kg legemsvægt) i nakkemusklens.

### **3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)**

Hos kvæg er der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag fra injektionsstedet samt rastløshed, hovedrystning, skraben i jorden og kortvarig nedsat foderindtagelse. Hos kvæg doseret med fem-seks gange anbefalet dosis er observeret mild myokardiel degeneration.

Hos unge svin, der vejede ca. 10 kg, blev der efter indgift af tre eller fem gange den terapeutiske dosis observeret forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet samt skrigen og rastløshed. Halten blev også observeret når bagbenet var brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle) er der ved doser på tre eller fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn, der blev tilskrevet ubehag på injektionsstedet, herunder at gå baglæns, hovedrystning, gubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

### **3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens**

Ikke relevant.

### **3.12 Tilbageholdelsestid(er)**

Kvæg: Slagtning: 22 dage.

Svin: Slagtning: 13 dage.

Får: Slagtning: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

## **4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 ATCvet-kode:**

QJ01FA94.

### **4.2 Farmakodynamiske oplysninger**

Tulathromycin er et semisyntetisk macrolid antimikrobielt stof, som kommer fra et fermenteringsprodukt. Det udskiller sig fra mange andre macrolider ved den lange virkningstid som delvis skyldes de tre aminogruupper. Derfor er det tildelt den kemiske undergruppebetegnelse triamilid.

Macrolider er bakteriostatiske antibiotika og hæmmer vigtige protein biosynteser takket være den selektive binding til bakterielt ribosom RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, samt mod *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* de patogene bakterier, som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos henholdsvis kvæg og svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro*-aktivitet mod *Dichelobacter nodosus* (virulent), som er det bakterielle patogen, der oftest forbindes med smitsom pododermatitis (klovsyge), er påvist hos får.

Tulathromycin er også aktivt *in vitro* mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager Infektøs Bovin Keratokonjunktivitis (IBK).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni*, der stammer fra luftvejene hos kvæg, og *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin, som  $\leq 16$  mikrog/ml følsom og  $\geq 64$  mikrog/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til  $\leq 64$  mikrog/ml. CLSI har også udgivet kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk diffusionstestmetode (CLSI dokument VET08, 4. udg., 2018). Der er ingen tilgængelige kliniske grænseværdier for *H. Parasuis*. Hverken EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder for test af antibakterielle stoffer mod veterinære *Mycoplasma* arter, og derfor er der ikke fastsat nogen fortolkningskriterier.

Resistens mod macrolider kan udvikles ved mutation i gener der koder for ribosomal RNA (rRNA) eller nogle ribosomal proteiner; ved enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket ofte giver krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptogramin (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved macrolid efflux. MLS<sub>B</sub> resistens kan være konstitutiv eller induktiv. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan blive overført i forbindelse med transposomer, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Derudover forstærkes *Mycoplasmas* genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter.

Ud over de antimikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immunmodulerende og antiinflammatoriske virkninger i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polymorfonukleære celler (PMN'er, neutrofiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af makrofager. Det nedsætter produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktion af det antiinflammatoriske og pro-opløsende lipid lipoxin A4.

### 4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Hos kvæg, var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkel subkutan applikation af 2,5 mg pr. kg legemsvægt karakteriseret af hurtig og fuldstændigt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) var ca. 0,5 mikrog/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ( $T_{max}$ ). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 90 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40%. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration var hos kvæg ca. 90%.

Hos svin var den farmakokinetiske profil af tulathromycin, efter en enkel intramuskulær applikation af 2,5 mg pr. kg legemsvægt, karakteriseret ved hurtig og fuldstændigt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) var ca. 0,6 mikrog/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ( $T_{max}$ ). Tulathromycin koncentrationer i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på ca. 91 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40%. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration var ca. 88% hos svin.

Hos får blev den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt opnået ved en maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 1,19 mikrog/ml. Dette blev opnået ca. 15 minutter ( $T_{max}$ ) efter dosering, og halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) var 69,7 timer. Plasmaproteinbindingen var ca. 60-75%. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration var 100% hos får.

## **5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **5.1 Væsentlige uforlideligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

### **5.2 Opbevaringstid**

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgpakning: 2 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

### **5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring**

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **5.4 Den indre emballages art og indhold**

Type I hætteglas med en fluoropolymerovertrukket gummiprop chlorobutyl og aluminiumsforsøgling.

#### Pakningsstørrelser:

Kartonæske med 1 hætteglas med 20 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 50 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 100 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 250 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 500 ml.

Hætteglasset med 500 ml må ikke bruges til svin og får.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf**

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

## **6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco

## **7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/2/20/258/001-005

## **8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16/09/2020.

## **9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET**

{MM måned ÅÅÅÅ}

## **10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<http://www.ema.europa.eu>)



## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Increxxa 25 mg/ml injektionsvæske, opløsning til svin

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

### Aktivt stof:

Tulathromycin 25 mg

### Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglycol	
Citronsyre	
Saltsyre, fortyndet (til pH-justering)	
Natriumhydroxid (til pH-justering)	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs til lysegul opløsning

## 3. KLINISKE OPLYSNINGER

### 3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin.

### 3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumonia*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal konstateres inden veterinærlægemidlet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun anvendes til svin, som forventes at udvikle sygdommen inden for 2–3 dage.

### 3.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre antibiotika af macrolid gruppen eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

### 3.4 Særlige advarsler

Krydsresistens er blevet påvist mellem tulathromycin og andre macrolider i målpato gener. Brug af veterinærlægemidlet bør overvejes nøje, når følsomhedstest har vist resistens over for tulathromycin, da dets effektivitet kan være nedsat. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom makrolider og lincosamider.

### 3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

#### Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Behandling med veterinærlægemidlet skal baseres på identifikation og følsomhedstest af målpatogenet. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres på epidemiologisk information og viden om følsomhed hos målpatogenerne på bedriftsniveau eller på lokalt/regionalt niveau.

Brug af veterinærlægemidlet skal være i overensstemmelse med officiel, national og regional antimikrobiel politik.

Et antibiotikum med en lavere risiko for antimikrobiel resistensudvælgelse (lavere AMEG-kategori) bør anvendes til førstelinjebehandling, hvor følsomhedstest tyder på den sandsynlige effekt af denne tilgang.

#### Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld skal øjnene straks skylles i rent vand.

Tulathromycin kan give sensibilisering ved hudkontakt, hvilket kan resultere i hudrødmen (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion som følge af utilsigtet eksponering (identificeret ved f.eks. kløe, vejrtrækningsproblemer, kløende udslæt, hævelse i ansigtet, kvalme, opkast), skal passende behandling administreres. Søg omgående lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

#### Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

### 3.6 Bivirkninger

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Fibrose på injektionsstedet <sup>1</sup> , blødning på injektionsstedet <sup>1</sup> , ødem på injektionsstedet <sup>1</sup> , reaktion på injektionsstedet <sup>1,2</sup> ,
--	--

<sup>1</sup>Kan vare i cirka 30 dage efter injektion

<sup>2</sup>Reversible ændringer i kongestion

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

### 3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

Laboratorieundersøgelser med rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske virkninger.

### **3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ingen kendte.

### **3.9 Administrationsveje og dosering**

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml veterinærlægemiddel/10 kg legemsvægt) i nakkemusklen.

Til behandling af svin over 40 kg legemsvægt deles dosen således, at ikke mere end 4 ml bliver injiceret på samme sted.

Ved alle luftvejsinfektioner anbefales det at behandle dyrene i den tidlige fase af sygdomsforløbet og at vurdere virkningen indenfor 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejsinfektion fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, så bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed indtil de kliniske tegn er forsvundet.

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt. Det anbefales at benytte en gennemstikskanyle eller automatsprøjte ved gentagne udtag fra beholder for at undgå overdreven gennemhulning af proppen. Det er sikker at gennemstikke proppen op til 40 gange.

#### **3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)**

Hos unge svin, der vejede ca. 10 kg, blev der efter indgift af tre eller fem gange den terapeutiske dosis observeret forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet samt skrigen og rastløshed. Halten blev også observeret når bagbenet var brugt som injektionssted.

#### **3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens**

Ikke relevant.

#### **3.12 Tilbageholdelsestid(er)**

Svin: Slagtning: 13 dage.

## **4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 ATCvet-kode:**

QJ01FA94.

### **4.2 Farmakodynamiske oplysninger**

Tulathromycin er et semisyntetisk macrolid antimikrobielt stof, som kommer fra et fermenteringsprodukt. Det udskiller sig fra mange andre macrolider ved den lange virkningstid som delvis skyldes de tre aminogruupper. Derfor er det tildelt den kemiske undergruppebetegnelse triamilid.

Macrolider er bakteriostatiske antibiotika og hæmmer vigtige protein biosynteser takket være den selektive binding til bakterielt ribosom RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* de patogene bakterier, som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin, som  $\leq 16$  mikrog/ml følsom og  $\geq 64$  mikrog/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til  $\leq 64$  mikrog/ml. CLSI har også udgivet kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk diffusionstestmetode (CLSI dokument VET08, 4. udg., 2018). Der er ingen tilgængelige kliniske grænseværdier for *H. Parasuis*. Hverken EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder for test af antibakterielle stoffer mod veterinære *Mycoplasma* arter, og derfor er der ikke fastsat nogen fortolkningskriterier.

Resistens mod macrolider kan udvikles ved mutation i gener der koder for ribosomal RNA (rRNA) eller nogle ribosomal proteiner; ved enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket ofte giver krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptogramin (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved macrolid efflux. MLS<sub>B</sub> resistens kan være konstitutiv eller induktiv. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan blive overført i forbindelse med transposomer, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Derudover forstærkes *Mycoplasmas* genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter.

Ud over de antimikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immunmodulerende og antiinflammatoriske virkninger i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polymorfonukleære celler (PMN'er, neutrofiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af makrofager. Det nedsætter produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktion af det antiinflammatoriske og pro-opløsende lipid lipoxin A4.

### **4.3 Farmakokinetiske oplysninger**

Hos svin var den farmakokinetiske profil af tulathromycin, efter en enkel intramuskulær applikation af 2,5 mg pr. kg legemsvægt, karakteriseret ved hurtig og fuldstændigt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) var ca. 0,6 mikrog/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ( $T_{max}$ ). Tulathromycin koncentrationer i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på ca. 91 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40%. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration var ca. 88% hos svin.

## **5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **5.1 Væsentlige uforlideligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

### **5.2 Opbevaringstid**

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.  
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

### **5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring**

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **5.4 Den indre emballages art og indhold**

Type I hætteglas med en fluoropolymerovertrukket gummiprop chlorobutyl og aluminiumsforsøgling.

Pakningsstørrelser:

Kartonæske med 1 hætteglas med 50 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 100 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf**

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

**6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco

**7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/2/20/258/006-008

**8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16/09/2020.

**9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET**

{MM måned ÅÅÅÅ}

**10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER**

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen

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

## **BILAG II**

### **ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Ingen.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



## OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

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

### 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Increxxa 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning

### 2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Tulathromycin 100 mg/ml

### 3. PAKNINGSSTØRRELSE

20 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml

### 4. DYREARTER

Kvæg, svin og får



### 5. INDIKATION(ER)

### 6. ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Kvæg: Subkutan anvendelse.  
Svin og får: Intramuskulær anvendelse.

### 7. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)

Tilbageholdelsestider:

Slagtning:

Kvæg: 22 dage.

Svin: 13 dage.

Får: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

**8. UDLØBSDATO**

Exp. {måned/år}

Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. TEKSTEN "LÆS INDLÆGGSSEDLEN INDEN BRUG"**

Læs indlægssedlen inden brug.

**11. TEKSTEN "KUN TIL DYR"**

Kun til dyr.

**12. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**13. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco logo

**14. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Kartonæske (500 ml)

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Increxxa 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER**

Tulathromycin 100 mg/ml

**3. PAKNINGSSTØRRELSE**

500 ml

**4. DYREARTER**

Kvæg



**5. INDIKATION(ER)**

**6. ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse.

**7. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)**

Tilbageholdelsestider: Slagtning: 22 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

**8. UDLØBSDATO**

Exp. { måneder/år }

Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. TEKSTEN "LÆS INDLÆGGSSEDLEN INDEN BRUG"**

Læs indlægssedlen inden brug.

**11. TEKSTEN "KUN TIL DYR"**

Kun til dyr.

**12. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**13. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco logo

**14. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

EU/2/20/258/005

**15. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Kartonæske (50 ml/100 ml/250 ml)**

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Increxxa 25 mg/ml injektionsvæske, opløsning

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER**

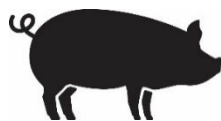
Tulathromycin 25 mg/ml

**3. PAKNINGSSTØRRELSE**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**4. DYREARTER**

Svin



**5. INDIKATION(ER)**

**6. ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intramuskulær anvendelse.

**7. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)**

Tilbageholdelsestid: Slagtning: 13 dage.

**8. UDLØBSDATO**

Exp. {måneder/år}  
Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. TEKSTEN "LÆS INDLÆGSSEDLEN INDEN BRUG"**

Læs indlægssedlen inden brug.

**11. TEKSTEN "KUN TIL DYR"**

Kun til dyr.

**12. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**13. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco logo

**14. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE**

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

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

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

**15. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Hætteglas (100 ml, 250 ml)

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Increxxa 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning n

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER**

Tulathromycin 100 mg/ml

**3. DYREARTER**

Kvæg, svin og får



**4. ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Kvæg: s.c.  
Svin og får: i.m.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**5. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)**

Tilbageholdelsestider:

Slagtning:

Kvæg: 22 dage.

Svin: 13 dage.

Får: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

**6. UDLØBSDATO**

Exp. {mm/åååå}

Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

**7. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING**

**8. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco logo

**9. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}



**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Hætteglas (500 ml)

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Increxxa 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER**

Tulathromycin 100 mg/ml

**3. DYREARTER**

Kvæg

**4. ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Subkutan anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**5. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)**

Tilbageholdelsestid: Slagtning: 22 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.  
Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

**6. UDLØBSDATO**

Exp. {mm/åååå}

Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

**7. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING****8. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco logo

**9. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

Hætteglas (100 ml, 250 ml)

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Increxxa 25 mg/ml injektionsvæske, opløsning

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER**

Tulathromycin 25 mg/ml

**3. DYREARTER**

Svin



**4. ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intramuskulær anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**5. TILBAGEHOLDELSESTID(ER)**

Tilbageholdelsestid: Slagtning: 13 dage.

**6. UDLØBSDATO**

Exp. {mm/åååå}

Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

**7. SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING**

**8. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Elanco logo

**9. BATCHNUMMER**

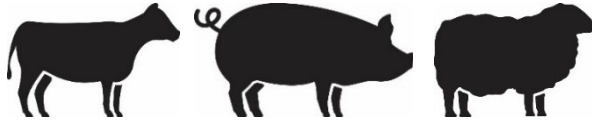
Lot {nummer}

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**

Hætteglas (20 ml, 50 ml)

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Increxxa



**2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)**

Tulathromycin            100 mg/ml

**3. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**4. UDLØBSDATO**

Exp. {mm/åååå}

Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ SMÅ INDRE PAKNINGER**

**Hætteglas (50 ml)**

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

Increxxa



**2. MÆNGDEN AF AKTIVT STOF (AKTIVE STOFFER)**

Tulathromycin            25 mg/ml

**3. BATCHNUMMER**

Lot {nummer}

**4. UDLØBSDATO**

Exp. {mm/åååå}

Efter anbrud anvendes inden for 28 dage.

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL

### 1. Veterinærlægemidlets navn

Increxxa 100 mg/ml injektionsvæske, opløsning til kvæg, svin og får

### 2. Sammensætning

Hver ml indeholder:

#### Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

#### Hjælpestof:

Monothioglycerol 5 mg

Klar, farveløs til lysegul injektionsvæske.

### 3. Dyrearter

Kvæg, svin og får.



### 4. Indikation(er)

#### Kvæg

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos kvæg (BRD) forårsaget af *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal være konstateret inden veterinærlægemidlet anvendes.

Behandling af Infektøs Bovin Keratokonjunktivitis (IBK) forårsaget af *Moraxella bovis*.

#### Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal være konstateret inden produktet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun anvendes til svin, som forventes at udvikle sygdommen inden for 2–3 dage.

#### Får

Behandling af tidlige faser af smitsom klovsyge (pododermatitis), som er forbundet med den ondartede *Dichelobacter nodosus*, som kræver systemisk behandling.

### 5. Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre makrolider eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

### 6. Særlige advarsler



#### Særlige advarsler:

Krydsresistens er blevet påvist mellem tulathromycin og andre macrolider i målpatogenerne. Brug af veterinærlægemidlet bør overvejes nøje, når følsomhedstest har vist resistens over for tulathromycin, da dets effektivitet kan være nedsat. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom makrolider og lincosamider.

#### Får:

Virksomheden af antimikrobiel behandling af klovtsyge kan nedsættes af andre faktorer såsom våde omgivelser såvel som u hensigtsmæssig driftsledelse. Behandling af klovtsyge bør derfor foretages sammen med andre redskaber til besætningsstyring som f.eks. at sørge for tørre omgivelser. Antibiotikabehandling af godartet klovtsyge anses ikke for hensigtsmæssigt. Tulathromycin har vist begrænset virkning hos får med svære kliniske tegn eller kronisk klovtsyge og bør derfor kun gives i tilfælde af tidlige faser af klovtsyge.

#### Særlige forholdsregler vedrørende sikker anvendelse hos den dyreart, som lægemidlet er beregnet til:

Behandling med veterinærlægemidlet skal baseres på identifikation og følsomhedstest af målpatogenet. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres epidemiologisk information og viden om følsomhed hos målpatogenerne på bedriftniveau, eller på lokalt/regionalt niveau.

Den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler skal tages i betragtning ved brugen af veterinærlægemidlet.

Et antibiotikum med en lavere risiko for antimikrobiel resistensudvælgelse (lavere AMEG-kategori) bør anvendes til førstelinjebehandling, hvor følsomhedstest tyder på den sandsynlige effekt af denne tilgang.

Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, skal der øjeblikkeligt gives passende behandling.

#### Særlige forholdsregler for personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld skal øjnene straks skylles i rent vand.

Tulathromycin kan give sensibilisering ved hudkontakt, hvilket kan resultere i hudrødmen (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion som følge af utilsigtet eksponering (identificeret ved f.eks. kløe, vejrtrækningsproblemer, kløende udslæt, hævelse i ansigtet, kvalme, opkast), skal passende behandling administreres. Søg omgående lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

#### Drægtighed og laktation:

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

Laboratorieundersøgelser med rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternel toksicitet.

#### Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Ingen kendte.

#### Overdosis:

Hos kvæg er der ved doser på tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn på ubehag fra injektionsstedet samt rastløshed, hovedrytning, skraben i jorden og kortvarig nedsat foderindtagelse. Hos kvæg doseret med 5-6 gange anbefalet dosis er observeret mild myokardiel degeneration.

Hos unge svin, der vejede ca. 10 kg, blev der efter indgift af tre eller fem gange den terapeutiske dosis observeret forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet samt skrigen og rastløshed. Halten blev også observeret når bagbenet var brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle) er der ved doser på tre eller fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn, der blev tilskrevet ubehag på injektionsstedet, herunder at gå baglæns, hovedrystning, gubben på injektionsstedet, lægge sig ned og rejse sig op, brægen.

#### Væsentlige uforligeligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **7. Bivirkninger**

Kvæg:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):
Fibrose på injektionsstedet <sup>1</sup> , blødning på injektionsstedet <sup>1</sup> , ødem på injektionsstedet <sup>1</sup> , smerte på injektionsstedet <sup>2</sup> , reaktion på injektionsstedet <sup>3</sup> , hævelse på injektionsstedet <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kan vare i cirka 30 dage efter s.c. injektion

<sup>2</sup>Forbigående efter s.c. administration

<sup>3</sup>Reversible ændringer i kongestion

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):
Fibrose på injektionsstedet <sup>1</sup> , blødning på injektionsstedet <sup>1</sup> , ødem på injektionsstedet <sup>1</sup> , reaktion på injektionsstedet <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Kan vare i cirka 30 dage efter injektion

<sup>2</sup>Reversible ændringer i kongestion

Får:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):
Ubehag <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Forbigående, forsvinder inden for få minutter: hovedrysten, gubben på inektionsstedet, tilbagetrækning

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et produkt. Kontakt i første omgang din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel, eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne. Du kan også indberette bivirkninger til indehaveren af markedsføringstilladelse ved hjælp af kontaktoplysningerne sidst i denne indlægsseddel eller via det nationale bivirkningssystem: {oplysninger om det nationale system for indberetning af bivirkninger}

## **8. Dosering for hver dyreart, administrationsveje og administrationsmåde**

Kvæg

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml af veterinærlægemidlet/40 kg legemsvægt).

Til behandling af kvæg over 300 kg legemsvægt deles dosen således, at højst 7,5 ml injiceres på samme sted.

### Svin

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt subkutan injektion i nakkemusklens med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml af veterinærlægemidlet/40 kg legemsvægt).

Til behandling af svin over 80 kg legemsvægt deles dosen således, at ikke mere end 2 ml bliver injiceret på samme sted.

### Får

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt intramuskulær injektion i nakkemusklens med 2,5 mg tulathromycin af veterinærlægemidlet/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt).

## **9. Oplysninger om korrekt administration**

Ved alle luftvejsinfektioner anbefales det at behandle dyrene i den tidlige fase af sygdomsforløbet og at vurdere virkningen indenfor 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejsinfektion fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, så bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed indtil de kliniske tegn er forsvundet.

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt. Det anbefales at benytte en gennemstikskanyle eller automatsprøjte ved gentagne udtag fra beholder for at undgå overdreven gennemhulning af proppen. Det er sikkert at gennemstikke proppen op til 40 gange.

## **10. Tilbageholdelsestid(er)**

Kvæg: Slagtning: 22 dage.

Svin: Slagtning: 13 dage.

Får: Slagtning: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

## **11. Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten efter Exp.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

## **12. Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse**

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller relateret affald i henhold til lokale retningslinjer samt eventuelle nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

Kontakt dyrlægen eller apotekspersonalet vedrørende bortskaffelse af overskydende lægemidler

### **13. Klassificering af veterinærlægemidler**

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

### **14. Markedsføringstilladelsesnumre og pakningsstørrelser**

EU/2/20/258/001-005

#### Pakningsstørrelser:

Kartonæske med 1 hætteglas med 20 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 50 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 100 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 250 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 500 ml.

Hætteglasset med 500 ml må ikke bruges til svin og får.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **15. Dato for seneste ændring af indlægssedlen**

{MM/ÅÅÅÅ}

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

### **16. Kontaktoplysninger**

Indehaver af markedsføringstilladelse og kontaktoplysninger til indberetning af formodede bivirkninger:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Tyskland

#### **België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: +32 33000338

[PV.BEL@elancoah.com](mailto:PV.BEL@elancoah.com)

#### **Lietuva**

Tel: +372 8840389

[PV.LTU@elancoah.com](mailto:PV.LTU@elancoah.com)

#### **Република България**

Тел: +48 221047815

[PV.BGR@elancoah.com](mailto:PV.BGR@elancoah.com)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: +352 20881943

[PV.LUX@elancoah.com](mailto:PV.LUX@elancoah.com)

#### **Česká republika**

Tel: +420 228880231

[PV.CZE@elancoah.com](mailto:PV.CZE@elancoah.com)

#### **Magyarország**

Tel.: +36 18506968

[PV.HUN@elancoah.com](mailto:PV.HUN@elancoah.com)

#### **Danmark**

Tlf.: +45 78775477

[PV.DNK@elancoah.com](mailto:PV.DNK@elancoah.com)

#### **Malta**

Tel: +36 18088530

[PV.MLT@elancoah.com](mailto:PV.MLT@elancoah.com)

**Deutschland**

Tel: +49 32221852372

[PV.DEU@elancoah.com](mailto:PV.DEU@elancoah.com)**Eesti**

Tel: +372 8807513

[PV.EST@elancoah.com](mailto:PV.EST@elancoah.com)**Ελλάδα**

Τηλ: +386 82880097

[PV.GRC@elancoah.com](mailto:PV.GRC@elancoah.com)**España**

Tel: +34 518890402

[PV.ESP@elancoah.com](mailto:PV.ESP@elancoah.com)**France**

Tél: +33 975180507

[PV.FRA@elancoah.com](mailto:PV.FRA@elancoah.com)**Hrvatska**

Tel: +36 18088411

[PV.HRV@elancoah.com](mailto:PV.HRV@elancoah.com)**Ireland**

Tel: +44 3308221732

[PV.IRL@elancoah.com](mailto:PV.IRL@elancoah.com)**Ísland**

Sími: +45 89875379

[PV.ISL@elancoah.com](mailto:PV.ISL@elancoah.com)**Italia**

Tel: +39 0282944231

[PV.ITA@elancoah.com](mailto:PV.ITA@elancoah.com)**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

[PV.CYP@elancoah.com](mailto:PV.CYP@elancoah.com)**Latvija**

Tel: +372 8840390

[PV.LVA@elancoah.com](mailto:PV.LVA@elancoah.com)**Nederland**

Tel: +31 852084939

[PV.NLD@elancoah.com](mailto:PV.NLD@elancoah.com)**Norge**

Tlf: +47 81503047

[PV.NOR@elancoah.com](mailto:PV.NOR@elancoah.com)**Österreich**

Tel: +43 720116570

[PV.AUT@elancoah.com](mailto:PV.AUT@elancoah.com)**Polska**

Tel.: +48 221047306

[PV.POL@elancoah.com](mailto:PV.POL@elancoah.com)**Portugal**

Tel: +351 308801355

[PV.PRT@elancoah.com](mailto:PV.PRT@elancoah.com)**România**

Tel: +40 376300400

[PV.ROU@elancoah.com](mailto:PV.ROU@elancoah.com)**Slovenija**

Tel: +386 82880093

[PV.SVN@elancoah.com](mailto:PV.SVN@elancoah.com)**Slovenská republika**

Tel: +420 228880231

[PV.SVK@elancoah.com](mailto:PV.SVK@elancoah.com)**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 753252088

[PV.FIN@elancoah.com](mailto:PV.FIN@elancoah.com)**Sverige**

Tel: +46 108989397

[PV.SWE@elancoah.com](mailto:PV.SWE@elancoah.com)**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 3308221732

[PV.XXI@elancoah.com](mailto:PV.XXI@elancoah.com)

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,

37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig

**17. Andre oplysninger**

Tulathromycin er et semisyntetisk macrolid antimikrobielt stof, som kommer fra et fermenteringsprodukt. Det udskiller sig fra mange andre macrolider ved den lange virkningstid som delvis skyldes de tre aminogrupper. Derfor er det tildelt den kemiske undergruppebetegnelse triamilid.

Macrolider er bakteriostatiske antibiotika og hæmmer vigtige protein biosynteser takket være den selektive binding til bakterielt ribosom RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, samt mod *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* de patogene bakterier, som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos henholdsvis kvæg og svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro*-aktivitet mod *Dichelobacter nodosus* (virulent), som er det bakterielle patogen, der oftest forbindes med smitsom pododermatitis (klovsyge), er påvist hos får.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *M. haemolytica*, *P. multocida* og *H. somni*, der stammer fra luftvejene hos kvæg og *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin, som  $\leq 16$  mikrogram/ml følsom og  $\geq 64$  mikrogram/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til  $\leq 64$  mikrogram/ml. CLSI har også udgivet kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk diffusionstestmetode (CLSI dokument VET08, 4. udg., 2018). Der er ingen tilgængelige kliniske grænseværdier for *H. Parasuis*. Hverken EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder for test af antibakterielle stoffer mod veterinære *Mycoplasma* arter, og derfor er der ikke fastsat nogen fortolkningskriterier.

Tulathromycin er også aktivt *in vitro* mod *Moraxella bovis*, den patogene bakterie, som oftest forårsager Infektøs Bovin Keratokonjunktivitis (IBK).

Resistens mod macrolider kan udvikles ved mutation i gener der koder for ribosomal RNA (rRNA) eller nogle ribosomal proteiner; ved enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket ofte giver krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptogramin (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved macrolid efflux. MLS<sub>B</sub> resistens kan være konstitutiv eller induktiv. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan blive overført i forbindelse med transposomer, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Derudover forstærkes *Mycoplasmas* genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter.

Ud over de antimikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immunmodulerende og antiinflammatoriske virkninger i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polymorfonukleære celler (PMN'er, neutrofiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af makrofager. Det nedsætter produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktion af det antiinflammatoriske og pro-opløsende lipid lipoxin A4.

Hos kvæg, var den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkel subkutan applikation af 2,5 mg pr. kg legemsvægt karakteriseret af hurtig og fuldstændigt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) var ca. 0,5 mikrogram/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ( $T_{max}$ ). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 90 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40 %. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration var hos kvæg ca. 90%.

Hos svin var den farmakokinetiske profil af tulathromycin, efter en enkel intramuskulær applikation af 2,5 mg pr. kg legemsvægt, karakteriseret ved hurtig og fuldstændigt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) var ca. 0,6 mikrogram/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ( $T_{max}$ ).

Tulathromycin koncentrationer i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på ca. 91 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40%. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration var ca. 88% hos svin.

Hos får blev den farmakokinetiske profil af tulathromycin efter en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt opnået ved en maksimal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) på 1,19 mikrogram/ml. Dette blev opnået ca. 15 minutter ( $T_{max}$ ) efter dosering, og halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) var 69,7 timer. Plasmaproteinbindingen var ca. 60-75%. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration var 100% hos får.

## 1. Veterinærlægemidlets navn

Increxxa 25 mg/ml injektionsvæske, opløsning til svin

## 2. Sammensætning

Hver ml indeholder:

### Aktivt stof:

Tulathromycin 25 mg

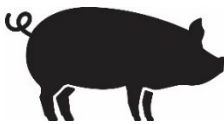
### Hjælpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Klar, farveløs til lysegul injektionsvæske.

## 3. Dyrearter

Svin.



## 4. Indikation(er)

### Svin

Behandling og metafylakse af luftvejsinfektioner hos svin (SRD) forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumonia*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*. Tilstedeværelse af sygdommen i gruppen skal være konstateret inden veterinærlægemidlet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun anvendes til svin, som forventes at udvikle sygdommen inden for 2–3 dage.

## 5. Kontraindikationer

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, over for andre makrolider eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

## 6. Særlige advarsler

### Særlige advarsler:

Krydsresistens er blevet påvist mellem tulathromycin og andre macrolider i målpatogenerne. Brug af veterinærlægemidlet bør overvejes nøje, når følsomhedstest har vist resistens over for tulathromycin, da dets effektivitet kan være nedsat. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom makrolider og lincosamider.

### Særlige forholdsregler vedrørende sikker anvendelse hos den dyreart, som lægemidlet er beregnet til:

Behandling med veterinærlægemidlet skal baseres på identifikation og følsomhedstest af målpatogenet. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres epidemiologisk information og viden om følsomhed hos målpatogenerne på bedriftniveau, eller på lokalt/regionalt niveau.



Den officielle nationale og regionale politik om antimikrobielle midler skal tages i betragtning ved brugen af veterinærlægemidlet.

Et antibiotikum med en lavere risiko for antimikrobiel resistensudvælgelse (lavere AMEG-kategori) bør anvendes til førstelinjebehandling, hvor følsomhedstest tyder på den sandsynlige effekt af denne tilgang.

Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, skal der øjeblikkeligt gives passende behandling.

#### Særlige forholdsregler for personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Tulathromycin er irriterende for øjnene. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld skal øjnene straks skylles i rent vand.

Tulathromycin kan give sensibilisering ved hudkontakt, hvilket kan resultere i hudrødmen (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af kontakt med huden ved hændeligt uheld, bør det berørte område vaskes omgående med sæbe og vand.

Vask hænder efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion som følge af utilsigtet eksponering (identificeret ved f.eks. kløe, vejrtrækningsproblemer, kløende udslæt, hævelse i ansigtet, kvalme, opkast), skal passende behandling administreres. Søg omgående lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

#### Drægtighed og laktation:

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og laktation er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

Laboratorieundersøgelser med rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternel toksicitet.

#### Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Ingen kendte.

#### Overdosis:

Hos unge svin, der vejede ca. 10 kg, blev der efter indgift af tre eller fem gange den terapeutiske dosis observeret forbigående tegn på ubehag på injektionsstedet samt skrig og rastløshed. Halten blev også observeret når bagbenet var brugt som injektionssted.

#### Væsentlige uforlideligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **7. Bivirkninger**

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):
---

Fibrose på injektionsstedet <sup>1</sup> , blødning på injektionsstedet <sup>1</sup> , ødem på injektionsstedet <sup>1</sup> , reaktion på injektionsstedet <sup>1,2</sup>
--

<sup>1</sup>Kan vare i cirka 30 dage efter injektion

<sup>2</sup>Reversible ændringer i kongestion

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et produkt. Kontakt i første omgang din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel, eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne. Du kan også indberette bivirkninger til indehaveren af markedsføringstilladelse ved hjælp af kontaktoplysningerne sidst i denne indlægsseddel eller via det nationale bivirkningssystem: {oplysninger om det nationale system for indberetning af bivirkninger}

## **8. Dosering for hver dyreart, administrationsveje og administrationsmåde**

Intramuskulær anvendelse.

En enkelt subkutan injektion i nakkemusklens med 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml af veterinærlægemidlet/10 kg legemsvægt).

Til behandling af svin over 40 kg legemsvægt deles dosen således, at ikke mere end 4 ml bliver injiceret på samme sted.

## **9. Oplysninger om korrekt administration**

Ved alle luftvejsinfektioner anbefales det at behandle dyrene i den tidlige fase af sygdomsforløbet og at vurdere virkningen indenfor 48 timer efter injektionen. Hvis de kliniske tegn på luftvejsinfektion fortsætter eller forværres, eller hvis der er tilbagefald, så bør der behandles med et andet antibiotikum og fortsættes hermed indtil de kliniske tegn er forsvundet.

For at sikre korrekt dosering skal legemsvægten bestemmes så præcist som muligt. Det anbefales at benytte en gennemstikskanyle eller automatsprøjte ved gentagne udtag fra beholder for at undgå overdreven gennemhulning af proppen. Det er sikkert at gennemstikke proppen op til 40 gange.

## **10. Tilbageholdelsestid(er)**

Slagtning: 13 dage.

## **11. Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten efter Exp.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den pågældende måned.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

## **12. Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse**

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller relateret affald i henhold til lokale retningslinjer samt eventuelle nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

Kontakt dyrlægen eller apotekspersonalet vedrørende bortskaffelse af overskydende lægemidler

## **13. Klassificering af veterinærlægemidler**

Veterinærlægemidlet udleveres kun på recept.

## **14. Markedsføringstilladelsesnumre og pakningsstørrelser**

EU/2/20/258/006-008

Pakningsstørrelser:

Kartonæske med 1 hætteglas med 50 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 100 ml.

Kartonæske med 1 hætteglas med 250 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**15. Dato for seneste ændring af indlægssedlen**

{MM/ÅÅÅÅ}

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

**16. Kontaktoplysninger**

Indehaver af markedsføringstilladelse og kontaktoplysninger til indberetning af formodede bivirkninger:

Elanco GmbH

Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Tyskland

**België/Belgique/Belgien**

Tél/Tel: +32 33000338

[PV.BEL@elancoah.com](mailto:PV.BEL@elancoah.com)

**Lietuva**

Tel: +372 8840389

[PV.LTU@elancoah.com](mailto:PV.LTU@elancoah.com)

**Република България**

Тел: +48 221047815

[PV.BGR@elancoah.com](mailto:PV.BGR@elancoah.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Tél/Tel: +352 20881943

[PV.LUX@elancoah.com](mailto:PV.LUX@elancoah.com)

**Česká republika**

Tel: +420 228880231

[PV.CZE@elancoah.com](mailto:PV.CZE@elancoah.com)

**Magyarország**

Tel.: +36 18506968

[PV.HUN@elancoah.com](mailto:PV.HUN@elancoah.com)

**Danmark**

Tlf.: +45 78775477

[PV.DNK@elancoah.com](mailto:PV.DNK@elancoah.com)

**Malta**

Tel: +36 18088530

[PV.MLT@elancoah.com](mailto:PV.MLT@elancoah.com)

**Deutschland**

Tel: +49 32221852372

[PV.DEU@elancoah.com](mailto:PV.DEU@elancoah.com)

**Nederland**

Tel: +31 852084939

[PV.NLD@elancoah.com](mailto:PV.NLD@elancoah.com)

**Eesti**

Tel: +372 8807513

[PV.EST@elancoah.com](mailto:PV.EST@elancoah.com)

**Norge**

Tlf: +47 81503047

[PV.NOR@elancoah.com](mailto:PV.NOR@elancoah.com)

**Ελλάδα**

Τηλ: +386 82880097

[PV.GRC@elancoah.com](mailto:PV.GRC@elancoah.com)

**Österreich**

Tel: +43 720116570

[PV.AUT@elancoah.com](mailto:PV.AUT@elancoah.com)

**España**

Tel: +34 518890402

[PV.ESP@elancoah.com](mailto:PV.ESP@elancoah.com)

**Polska**

Tel.: +48 221047306

[PV.POL@elancoah.com](mailto:PV.POL@elancoah.com)

**France**

Tél: +33 975180507

[PV.FRA@elancoah.com](mailto:PV.FRA@elancoah.com)**Hrvatska**

Tel: +36 18088411

[PV.HRV@elancoah.com](mailto:PV.HRV@elancoah.com)**Ireland**

Tel: +44 3308221732

[PV.IRL@elancoah.com](mailto:PV.IRL@elancoah.com)**Ísland**

Sími: +45 89875379

[PV.ISL@elancoah.com](mailto:PV.ISL@elancoah.com)**Italia**

Tel: +39 0282944231

[PV.ITA@elancoah.com](mailto:PV.ITA@elancoah.com)**Κύπρος**

Τηλ: +386 82880095

[PV.CYP@elancoah.com](mailto:PV.CYP@elancoah.com)**Latvija**

Tel: +372 8840390

[PV.LVA@elancoah.com](mailto:PV.LVA@elancoah.com)**Portugal**

Tel: +351 308801355

[PV.PRT@elancoah.com](mailto:PV.PRT@elancoah.com)**România**

Tel: +40 376300400

[PV.ROU@elancoah.com](mailto:PV.ROU@elancoah.com)**Slovenija**

Tel: +386 82880093

[PV.SVN@elancoah.com](mailto:PV.SVN@elancoah.com)**Slovenská republika**

Tel: +420 228880231

[PV.SVK@elancoah.com](mailto:PV.SVK@elancoah.com)**Suomi/Finland**

Puh/Tel: +358 753252088

[PV.FIN@elancoah.com](mailto:PV.FIN@elancoah.com)**Sverige**

Tel: +46 108989397

[PV.SWE@elancoah.com](mailto:PV.SWE@elancoah.com)**United Kingdom (Northern Ireland)**

Tel: +44 3308221732

[PV.XXI@elancoah.com](mailto:PV.XXI@elancoah.com)Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

FAREVA Amboise

Zone Industrielle, 29 route des Industries,  
37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrig**17. Andre oplysninger**

Tulathromycin er et semisyntetisk macrolid antimikrobielt stof, som kommer fra et fermenteringsprodukt. Det udskiller sig fra mange andre macrolider ved den lange virkningstid som delvis skyldes de tre aminogrupper. Derfor er det tildelt den kemiske undergruppebetegnelse triamilid.

Macrolider er bakteriostatisk antibiotika og hæmmer vigtige protein biosynteser takket være den selektive binding til bakterielt ribosom RNA. De virker ved at stimulere spaltningen af peptidyl-tRNA fra ribosomerne under translokationsprocessen.

Tulathromycin er aktivt *in vitro* mod *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* de patogene bakterier, som oftest forårsager luftvejsinfektioner hos svin. Forhøjede værdier af den mindste hæmmende koncentration (MIC) er fundet i nogle isolater af *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastsat de kliniske grænseværdier for tulathromycin over for *P. multocida* og *B. bronchiseptica*, der stammer fra luftvejene hos svin, som  $\leq 16$  mikrogram/ml følsom og  $\geq 64$  mikrogram/ml resistent. For *A. pleuropneumoniae*, der stammer fra luftvejene hos svin, er grænseværdien for følsomhed sat til  $\leq 64$  mikrogram/ml. CLSI har også udgivet kliniske grænseværdier for tulathromycin baseret på en disk diffusionstestmetode (CLSI dokument VET08, 4. udg., 2018). Der er ingen tilgængelige kliniske grænseværdier for *H. Parasuis*. Hverken

EUCAST eller CLSI har udviklet standardmetoder for test af antibakterielle stoffer mod veterinære *Mycoplasma* arter, og derfor er der ikke fastsat nogen fortolkningskriterier

Resistens mod macrolider kan udvikles ved mutation i gener der koder for ribosomal RNA (rRNA) eller nogle ribosomal proteiner; ved enzymatisk modifikation (metylering) af det specifikke 23S rRNA, hvilket ofte giver krydsresistens med lincosamider og gruppe B-streptogramin (MLS<sub>B</sub> resistens); ved enzymatisk inaktivering eller ved macrolid efflux. MLS<sub>B</sub> resistens kan være konstitutiv eller induktiv. Resistens kan være kromosomal eller plasmidkodet og kan blive overført i forbindelse med transposomer, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Derudover forstærkes *Mycoplasmas* genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter.

Ud over de antimikrobielle egenskaber udviser tulathromycin immunmodulerende og antiinflammatoriske virkninger i eksperimentelle studier. I både bovine og porcine polymorfonukleære celler (PMN'er, neutrofiler) fremmer tulathromycin apoptose (programmeret celledød) og nedbrydning af apototiske celler af makrofager. Det nedsætter produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktion af det antiinflammatoriske og pro-opløsende lipid lipoxin A4.

Hos svin var den farmakokinetiske profil af tulathromycin, efter en enkel intramuskulær applikation af 2,5 mg pr. kg legemsvægt, karakteriseret ved hurtig og fuldstændigt absorption efterfulgt af en høj fordeling og langsom udskillelse. Den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) var ca. 0,6 mikrogram/ml. Dette blev opnået ca. 30 minutter efter dosering ( $T_{max}$ ). Tulathromycin koncentrationer i lungehomogenat var betydeligt større end i plasma. Der er en stærk evidens for en betydelig akkumulation af tulathromycin i neutrofile og alveolære makrofager. *In vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungerne er ikke kendt. Maximal koncentration i plasma blev efterfulgt af en langsom udskillelse med en tilsyneladende halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på ca. 91 timer. Plasmaproteinbindingen var lav, omkring 40%. Fordelingsvolumen ved steady-state ( $V_{ss}$ ) bestemt efter intravenøs indgift var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration var ca. 88% hos svin.