BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och får

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiva substanser:
tulatromycin 100 mg

Hjälpämnen:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar	**Kvantitativ sammansättning om informationen behövs för korrekt administrering av läkemedlet**
Monotioglycerol	5 mg
Propylenglykol	
Citronsyra	
Saltsyra, utspädd (för pH justering)	
Natriumhydroxid (för pH justering)	
Vatten för injektionsvätskor	

Klar, färglös till svagt gul lösning.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Nötkreatur, svin och får.

3.2 Indikationer för varje djurslag

Nötkreatur

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos nötkreatur (BRD) förorsakade av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni och Mycoplasma bovis*. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen.
Behandling av infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK) förorsakad av *Moraxella bovis*.

Svin

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin (SRD) förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica*. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Läkemedlet ska endast användas om svinen förväntas utveckla sjukdomen inom 2-3 dagar.

Får

Behandling av tidiga stadier av smittsam pododermatit (klövröta) förorsakade av virulent *Dichelobacter nodosus* som kräver systemisk behandling.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnena.

3.4 Särskilda varningar

Korsresistens har visats mellan tulatromycin och andra makrolider i målpatogen(er).

Användning av läkemedlet bör noggrant övervägas när känslighetstestning har visat resistens mot tulatromycin eftersom dess effektivitet kan minska. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

Får

Effektiviteten av antimikrobiell behandling av klövröta kan minskas av andra faktorer som våta miljöförhållanden samt olämplig jordbruksverksamhet. Behandling av klövröta ska därför ske tillsammans med andra djurskötselåtgärder, till exempel att ordna med torra miljöförhållanden.

Antibiotikabehandling av godartad klövröta anses inte lämpligt. Tulatromycin visade sig ha begränsad effekt hos får med svåra kliniska tecken på eller kronisk klövröta och ska därför bara användas i ett tidigt stadie av sjukdomen.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Användning av läkemedlet ska baseras på identifiering och känslighetstestning av målpatogen(er). Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogener på gårdsnivå eller på lokal/regional nivå.

Användning av läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer.

Ett antibiotikum med lägre risk för selektion för antibiotikaresistens (lägre AMEG-kategori) bör utgöra förstahandsval när känslighetstestning tyder på att sådan behandling kommer att ha effekt.

Om en överkänslighetsreaktion uppkommer, ska lämplig behandling omedelbart sättas in.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Tulatromycin är irriterande för ögonen. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen, skölj omedelbart ögonen med rent vatten. Tulatromycin kan orsaka sensibilisering vid kontakt med huden, vilket kan resultera i t.ex. hudrodnad (erytem) och/eller dermatit. Vid oavsiktligt spill på huden, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten.

Tvätta händerna efter användning. Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten. Om en överkänslighetsreaktion misstänks efter oavsiktlig exponering (såsom t.ex. klåda, andningssvårigheter, utslag, svullnad av ansikte, illamående, kräkning) ska lämplig behandling ges. Sök omedelbar läkarvård och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Nötkreatur:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Fibros vid injektionsstället[1], blödning vid injektionsstället[1], ödem vid injektionsstället[1], smärta vid injektionsstället[2], reaktion vid injektionsstället[3], svullnad vid injektionsstället[1]

[1] Kan vara i upp till cirka 30 dagar efter subkutan injektion.
[2] Övergående efter subkutan administrering.
[3] Reversibla förändringar av blodstockning.

Svin:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Fibros vid injektionsstället[1], blödning vid injektionsstället[1], ödem vid injektionsstället[1], reaktion vid injektionsstället[1,2]

[1] Kan vara i upp till cirka 30 dagar efter injektion.
[2] Reversibla förändringar av blodstockning.

Får:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Obehag[1]

[1] Övergående, försvinner inom några minuter: huvudskakning, gnidning på injektionsstället, backning.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation. Ska endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Laboratoriestudier på råtta och kanin har inte gett några belägg för teratogena, fosterskadande eller modertoxiska effekter.

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

3.9 Administreringsvägar och dosering

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Vid användning av injektionsflaskan flera gånger bör man använda en genomstickskanyl eller en automatspruta för att undvika överdriven perforering av proppen. Proppen kan perforeras säkert upp till 40 gånger.

Nötkreatur

Subkutan användning.

En subkutan injektion ges som engångsdos på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt). Vid behandling av nötkreatur med kroppsvikt över 300 kg ska dosen delas upp så att inte mer än 7,5 ml injiceras på samma ställe.

Svin

Intramuskulär användning.

En intramuskulär injektion ges som engångsdos på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt) i nacken. Vid behandling av svin med kroppsvikt över 80 kg ska dosen delas upp så att inte mer än 2 ml injiceras på samma ställe.

För sjukdom i andningsvägarna rekommenderas att man behandlar djuren i ett tidigt stadium av sjukdomen samt utvärderar resultatet av behandlingen inom 48 timmar efter injektionen. Om det finns kliniska tecken på att luftvägsinfektionen kvarstår eller förvärras, eller om recidiv uppstår, ska behandlingen ändras genom att man ger en annan typ av antibiotika samt fortsätter behandlingen tills de kliniska tecknen försvunnit.

Får

Intramuskulär användning.

En intramuskulär injektion ges som engångsdos på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt) i nacken.

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Hos nötkreatur har man vid doser på 3, 5 eller 10 gånger den rekommenderade dosen observerat övergående tecken förknippade med obehag vid injektionsstället, såsom rastlöshet, huvudskakningar, skrapningar i marken och ett kortvarigt minskat foderintag. Lindrig myokard degeneration har observerats på nötkreatur som fått fem till sex gånger den rekommenderade dosen.

Hos unga svin som väger cirka 10 kg och som fått 3 eller 5 gånger den terapeutiska dosen har man observerat övergående tecken förknippade med obehag vid injektionsstället som visat sig som högljudda läten och rastlöshet. Hälta har också observerats när man injicerat i bakbenet.

Hos lamm (ca 6 veckor gamla) har man vid doser på 3 eller 5 gånger den rekommenderade dosen observerat övergående tecken på obehag vid injektionsstället, inklusive att gå bakåt, huvudskakning, gnidning på injektionsstället, att djuren lägger sig ner och stiger upp, bräkning.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karenstider

Nötkreatur (kött och slaktbiprodukter): 22 dygn.
Svin (kött och slaktbiprodukter): 13 dygn.
Får (kött och slaktbiprodukter): 16 dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.

Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom två månader före förväntad nedkomst.

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamik

Tulatromycin är ett antibiotikum i gruppen halvsyntetisk makrolid, som framställs från en fermentationsprodukt. Det skiljer sig från många andra makrolider genom att det har en lång verkningstid, som delvis beror på dess tre aminogrupper. Det har därför klassats i den kemiska undergruppen triamilider.

Makrolider som är bakteriostatiskt verksamma antibiotika hämmar proteinbiosyntesen genom sin förmåga att selektivt bindas till bakteriernas ribosomala RNA. De verkar genom att stimulera upplösningen av peptidyl-tRNA från ribosomerna under translokationsprocessen.

Tulatromycin har *in vitro*-effekt mot *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis* samt *Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* vilka är de patogena bakterier som oftast förorsakar luftvägsinfektioner hos nötkreatur och svin. Ökade MIC-värden (minsta inhiberande koncentration) har setts i några isolat av *Histophilus somni* och *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro*-effekt mot *Dichelobacter nodosus* (vir), bakteriepatogenen som vanligtvis förorsakar smittsam pododermatit (klövröta) hos får har demonstrerats.

Tulatromycin har även *in vitro*-effekt mot *Moraxella bovis*, som är den patogena bakterie som oftast förorsakar infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK).

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastställt följande kliniska gränsvärden för tulatromycin mot *M. haemolytica*, *P. multocida och H. somni* från andningsvägarna hos nötkreatur och för *P. multocida* och *B. bronchiseptica* från andningsvägarna hos svin: ≤ 16 mikrog/ml för känslighet och ≥ 64 mikrog/ml för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet ≤ 64 mikrog/ml. CLSI har också publicerat kliniska gränsvärden för tulatromycin baserat på en diskdiffusionsmetod (CLSI-dokument VET08, fjärde upplagan, 2018). Inga kliniska gränsvärden är tillgängliga för *H. parasuis*. EUCAST eller CLSI har inte utvecklat standardmetoder för testning av antibakteriella läkemedel mot *Mycoplasma*-bakterier hos djur och därför har inga tolkningskriterier fastställts.

Resistens mot makrolider kan utvecklas genom mutation i gener som kodar för ribosomalt RNA (rRNA) eller vissa ribosomproteiner; genom enzymatisk modifiering (metylering) av 23S rRNAs bindningsställe, som generellt ger korsresistens med linkosamider och grupp B streptograminer (MLS_B resistens); genom enzymatisk inaktivering; eller genom makrolid efflux. MLS_B resistens kan vara konstitutiv eller inducerbar. Resistensen kan vara kromosomal eller plasmidkodad och kan överföras om den är förknippad med transposoner, plasmider, integrativa och konjugativa element. Dessutom effektiviserar den horisontella överföringen av stora kromosomala fragment plasticiteten hos *Mycoplasma*-bakteriens genom.

Förutom antimikrobiella egenskaper har tulatromycin visat sig ha immunomodulativ och antiinflammatorisk effekt i experimentella studier. I polymorfkärniga celler (neutrofiler) hos både nötkreatur och svin främjar tulatromycin apoptos (programmerad celldöd) och avlägsnandet av apoptotiska celler med hjälp av makrofager. Tulatromycin minskar produktionen av de proinflammatoriska mediatorerna leukotrien B4 och CXCL-8 och inducerar produktionen av antiinflammatoriskt och inflammationsdämpande lipidlipoxin A4.

4.3 Farmakokinetik

Hos nötkreatur karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin efter en enda subkutan dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av snabb och fullständig absorption följd av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,5 mikrog/ml. Denna uppnåddes cirka 30 minuter efter doseringen (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering, med skenbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på 90 timmar.

Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 11 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin efter subkutan administrering på nötkreatur var cirka 90 %.

Hos svin karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följd av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,6 mikrog/ml, vilket uppnåddes cirka 30 minuter efter dosering (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering med en skenbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på cirka 91 timmar. Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 13,2 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos svin var efter intramuskulär administrering cirka 88 %.

Hos får gav den farmakokinetiska profilen efter en enda intramuskulär dos på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvikt en maximal plasmakoncentration (C_{max}) på 1,19 mikrog/ml som uppnåddes ca 15 minuter efter injektion (T_{max}) och en halveringstid ($t_{1/2}$) på ca 69,7 timmar. Bindningen till plasmaproteiner var cirka 60-75 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 31,7 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos får efter intramuskulär administrering var 100 %.

5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 2 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn.

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Typ I injektionsflaska av glas med en klorobutylgummipropp överdragen med fluoropolymer samt aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlekar:

Kartong innehållande en 20 ml injektionsflaska.
Kartong innehållande en 50 ml injektionsflaska.
Kartong innehållande en 100 ml injektionsflaska.
Kartong innehållande en 250 ml injektionsflaska.
Kartong innehållande en 500 ml injektionsflaska.

500 ml injektionsflaskan får inte användas till svin och får.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco

7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/20/258/001-005

8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 16.09.2020.

9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD månad ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml innehåller:

Aktiva substanser:
tulatromycin 25 mg

Hjälpämnen:

Kvalitativ sammansättning av hjälpämnen och andra beståndsdelar	**Kvantitativ sammansättning om informationen behövs för korrekt administrering av läkemedlet**
Monotioglycerol	5 mg
Propylenglykol	
Citronsyra	
Saltsyra, utspädd (för pH justering)	
Natriumhydroxid (för pH justering)	
Vatten för injektionsvätskor	

Klar, färglös till svagt gul lösning.

3. KLINISKA UPPGIFTER

3.1 Djurslag

Svin.

3.2 Indikationer för varje djurslag

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin (SRD) förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica*. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Läkemedlet ska endast användas om svinen förväntas utveckla sjukdomen inom 2-3 dagar.

3.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnena.

3.4 Särskilda varningar

Korsresistens har visats mellan tulatromycin och andra makrolider i målpatogen(er).

Användning av läkemedlet bör noggrant övervägas när känslighetstestning har visat resistens mot tulatromycin eftersom dess effektivitet kan minska. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

3.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning till avsedda djurslag:

Användning av läkemedlet ska baseras på identifiering och känslighetstestning av målpatogen(er). Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogener på gårdsnivå eller på lokal/regional nivå.

Användning av läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer.

Ett antibiotikum med lägre risk för selektion för antibiotikaresistens (lägre AMEG-kategori) bör utgöra förstahandsval när känslighetstestning tyder på att sådan behandling kommer att ha effekt.

Om en överkänslighetsreaktion uppkommer, ska lämplig behandling omedelbart sättas in.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur:

Tulatromycin är irriterande för ögonen. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen, skölj omedelbart ögonen med rent vatten.
Tulatromycin kan orsaka sensibilisering vid kontakt med huden, vilket kan resultera i t.ex. hudrodnad (erytem) och/eller dermatit. Vid oavsiktligt spill på huden, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten.
Tvätta händerna efter användning.
Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.
Om en överkänslighetsreaktion misstänks efter oavsiktlig exponering (såsom t.ex. klåda, andningssvårigheter, utslag, svullnad av ansikte, illamående, kräkning) ska lämplig behandling ges.
Sök omedelbar läkarvård och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Särskilda försiktighetsåtgärder för skydd av miljön:

Ej relevant.

3.6 Biverkningar

Svin:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):	Fibros vid injektionsstället[1], blödning vid injektionsstället[1], ödem vid injektionsstället[1], reaktion vid injektionsstället[1,2]

[1] Kan vara i upp till cirka 30 dagar efter injektion.
[2] Reversibla förändringar av blodstockning.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Rapporter ska, företrädesvis via en veterinär, skickas till antingen innehavaren av godkännande för försäljning eller till den nationella behöriga myndigheten via det nationella rapporteringssystemet. Se bipacksedeln för respektive kontaktuppgifter.

3.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation. Ska endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Laboratoriestudier på råtta och kanin har inte gett några belägg för teratogena, fosterskadande eller modertoxiska effekter.

3.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

3.9 Administreringsvägar och dosering

Intramuskulär användning.

En intramuskulär injektion ges som engångsdos på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/10 kg kroppsvikt) i nacken.
Vid behandling av svin med kroppsvikt över 40 kg ska dosen delas upp så att inte mer än 4 ml injiceras på samma ställe.

För sjukdom i andningsvägarna rekommenderas att man behandlar djuren i ett tidigt stadium av sjukdomen samt utvärdera resultatet av behandlingen inom 48 timmar efter injektionen. Om det finns kliniska tecken på att luftvägssjukdomen kvarstår eller förvärras, eller om recidiv uppstår, ska behandlingen ändras genom att man ger en annan typ av antibiotika samt fortsätter behandlingen tills de kliniska tecknen försvunnit.

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Vid användning av injektionsflaskan flera gånger bör man använda en genomstickskanyl eller en automatspruta för att undvika överdriven perforering av proppen. Proppen kan perforeras säkert upp till 40 gånger.

3.10 Symtom på överdosering (och i tillämpliga fall akuta åtgärder och motgift)

Hos unga svin som väger cirka 10 kg och som fått 3 eller 5 gånger den terapeutiska dosen har man observerat övergående tecken förknippade med obehag vid injektionsstället som visat sig som högljudda läten och rastlöshet. Hälta har också observerats när man injicerat i bakbenet.

3.11 Särskilda begränsningar för användning och särskilda villkor för användning, inklusive begränsningar av användningen av antimikrobiella och antiparasitära läkemedel för att begränsa risken för utveckling av resistens

Ej relevant.

3.12 Karenstider

Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn.

4. FARMAKOLOGISKA UPPGIFTER

4.1 ATCvet-kod: QJ01FA94

4.2 Farmakodynamik

Tulatromycin är ett antibiotikum i gruppen halvsyntetisk makrolid, som framställs från en fermentationsprodukt. Det skiljer sig från många andra makrolider genom att det har en lång verkningstid, som delvis beror på dess tre aminogrupper. Det har därför klassats i den kemiska undergruppen triamilider.

Makrolider som är bakteriostatiskt verksamma antibiotika hämmar proteinbiosyntesen genom sin förmåga att selektivt bindas till bakteriernas ribosomala RNA. De verkar genom att stimulera upplösningen av peptidyl-tRNA från ribosomerna under translokationsprocessen.

Tulatromycin har *in vitro*-effekt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumonia*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* vilka är de patogena bakterier som oftast förorsakar luftvägssjukdomar hos svin. Ökade MIC-värden (minsta inhiberande koncentration) har setts i några isolat av *Actinobacillus pleuropneumoniae.*

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastställt följande kliniska gränsvärden för tulatromycin mot *P. multocida och B. bronchiseptica* från andningsvägarna hos svin: ≤ 16 mikrog/ml för känslighet och ≥ 64 mikrog/ml för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet ≤ 64 mikrog/ml. CLSI har också publicerat kliniska gränsvärden för tulatromycin baserat på en diskdiffusionsmetod (CLSI-dokument VET08, fjärde upplagan, 2018). Inga kliniska gränsvärden är tillgängliga för *H. parasuis*. EUCAST eller CLSI har inte utvecklat standardmetoder för testning av antibakteriella läkemedel mot *Mycoplasma*-bakterier hos djur och därför har inga tolkningskriterier fastställts.

Resistens mot makrolider kan utvecklas genom mutation i gener som kodar för ribosomalt RNA (rRNA) eller vissa ribosomproteiner; genom enzymatisk modifiering (metylering) av 23S rRNAs bindningsställe, som generellt ger korsresistens med linkosamider och grupp B streptograminer (MLS_B resistens); genom enzymatisk inaktivering; eller genom makrolid efflux. MLS_B resistens kan vara konstitutiv eller inducerbar. Resistensen kan vara kromosomal eller plasmidkodad och kan överföras om den är förknippad med transposoner, plasmider, integrativa och konjugativa element. Dessutom effektiviserar den horisontella överföringen av stora kromosomala fragment plasticiteten hos *Mycoplasma*-bakteriens genom.

Förutom antimikrobiella egenskaper har tulatromycin visat sig ha immunomodulativ och antiinflammatorisk effekt i experimentella studier. I polymorfkärniga celler (neutrofiler) hos både nötkreatur och svin främjar tulatromycin apoptos (programmerad celldöd) och avlägsnandet av apoptotiska celler med hjälp av makrofager. Tulatromycin minskar produktionen av de proinflammatoriska mediatorerna leukotrien B4 och CXCL-8 och inducerar produktionen av antiinflammatoriskt och inflammationsdämpande lipidlipoxin A4.

4.3 Farmakokinetik

Hos svin karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följd av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,6 mikrog/ml, vilket uppnåddes cirka 30 minuter efter dosering (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering med en skenbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på cirka 91 timmar. Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{ss}) efter intravenös administrering var 13,2 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos svin var efter intramuskulär administrering cirka 88 %.

5. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

5.1 Viktiga inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

5.2 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 2 år.
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn.

5.3 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

5.4 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Typ I injektionsflaska av glas med en klorobutylgummipropp överdragen med fluoropolymer samt aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlekar:
Kartong innehållande en 50 ml injektionsflaska.
Kartong innehållande en 100 ml injektionsflaska.
Kartong innehållande en 250 ml injektionsflaska.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

5.5 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser.

6. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco

7. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/20/258/006-008

8. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 16.09.2020.

9. DATUM FÖR SENASTE ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD månad ÅÅÅÅ}

10. KLASSIFICERING AV DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLET

Receptbelagt läkemedel.

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

BILAGA II

ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Inga

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

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

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

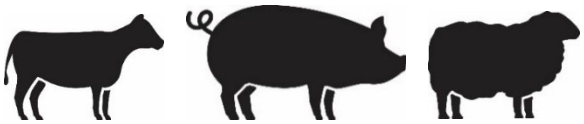
tulatromycin 100 mg/ml

3. FÖRPACKNINGSSTORLEK

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. DJURSLAG

Nötkreatur, svin och får



5. INDIKATIONER

6. ADMINISTRERINGSVÄGAR

Nötkreatur: Subkutan användning.
Svin och får: Intramuskulär användning.

7. KARENSTIDER

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter:
Nötkreatur: 22 dygn.
Svin: 13 dygn.
Får: 16 dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.
Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom två månader före förväntad nedkomst.

8. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. TEXTEN ”LÄS BIPACKSEDELN FÖRE ANVÄNDNING”

Läs bipacksedeln före användning.

11. TEXTEN ”FÖR DJUR”

För djur.

12. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

13. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco logo

14. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (500 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

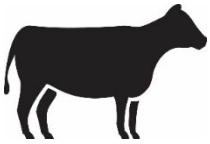
tulatromycin 100 mg/ml

3. FÖRPACKNINGSSTORLEK

500 ml

4. DJURSLAG

Nötkreatur



5. INDIKATIONER

6. ADMINISTRERINGSVÄGAR

Subkutan användning.

7. KARENSTIDER

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 22 dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.
Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom två månader före förväntad nedkomst.

8. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. TEXTEN ”LÄS BIPACKSEDELN FÖRE ANVÄNDNING”

Läs bipacksedeln före användning.

11. TEXTEN ”FÖR DJUR”

För djur.

12. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

13. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco logo

14. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/20/258/005

15. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG (50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

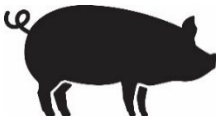
tulatromycin 25 mg/ml

3. FÖRPACKNINGSSTORLEK

50 ml
100 ml
250 ml

4. DJURSLAG

Svin



5. INDIKATIONER

6. ADMINISTRERINGSVÄGAR

Intramuskulär användning.

7. KARENSTIDER

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn.

8. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. TEXTEN ”LÄS BIPACKSEDELN FÖRE ANVÄNDNING”

Läs bipacksedeln före användning.

11. TEXTEN ”FÖR DJUR”

För djur.

12. TEXTEN ”FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN”

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

13. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco logo

14. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

15. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA (100 ml / 250 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

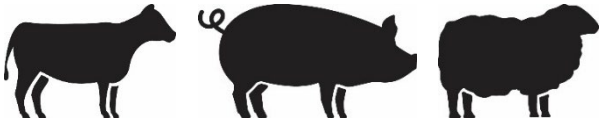
Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

tulatromycin 100 mg/ml

3. DJURSLAG

Nötkreatur, svin och får



4. ADMINISTRERINGSVÄGAR

Nötkreatur: s.c.
Svin och får: i.m.
Läs bipacksedeln före användning.

5. KARENSTIDER

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter:
Nötkreatur: 22 dygn.
Svin: 13 dygn.
Får: 16 dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.
Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom två månader före förväntad nedkomst.

6. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

7. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

8. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco logo

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA (500 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

tulatromycin 100 mg/ml

3. DJURSLAG

Nötkreatur

4. ADMINISTRERINGSVÄGAR

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

5. KARENSTIDER

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 22 dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.
Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom två månader före förväntad nedkomst.

6. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

7. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

8. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco logo

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGEN

INJEKTIONSFLASKA (100 ml / 250 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

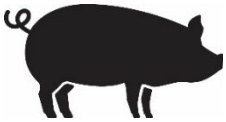
Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

tulatromycin 25 mg/ml

3. DJURSLAG

Svin



4. ADMINISTRERINGSVÄGAR

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

5. KARENSTIDER

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn.

6. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

7. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

8. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco logo

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

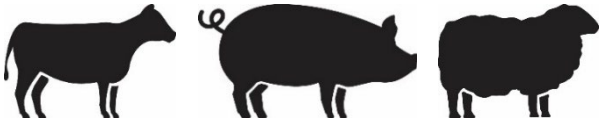
Lot {nummer}

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA (20 ml / 50 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa



2. KVANTITATIVA UPPGIFTER OM DE AKTIVA SUBSTANSERNA

tulatromycin 100 mg/ml

3. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

4. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

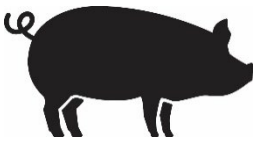
Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA (50 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa



2. KVANTITATIVA UPPGIFTER OM DE AKTIVA SUBSTANSERNA

tulatromycin 25 mg/ml

3. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot {nummer}

4. UTGÅNGSDATUM

Exp. {mm/åååå}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

1. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn

Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur, svin och får

2. Sammansättning

Varje ml innehåller:

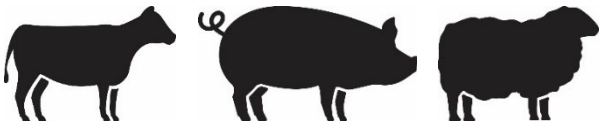
Aktiva substanser:
tulatromycin 100 mg

Hjälpämnen:
Monotioglycerol 5 mg

Klar, färglös till svagt gul injektionsvätska, lösning.

3. Djurslag

Nötkreatur, svin och får.



4. Användningsområden

Nötkreatur

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos nötkreatur (BRD) förorsakade av *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis*. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen.
Behandling av infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK) förorsakad av *Moraxella bovis*.

Svin

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica*. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Läkemedlet ska endast användas om svinen förväntas utveckla sjukdomen inom 2–3 dagar.

Får

Behandling av tidiga stadier av smittsam pododermatit (klövröta) förorsakat av sjukdomsframkallande (virulent) *Dichelobacter nodosus* som kräver systemisk behandling.

5. Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnena.

6. Särskilda varningar

Särskilda varningar:

Korsresistens har visats mellan tulatromycin och andra makrolider i målpatogen(er). Användning av läkemedlet bör noggrant övervägas när känslighetstestning har visat resistens mot tulatromycin eftersom dess effektivitet kan minska. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

Får:

Effektiviteten av antimikrobiell behandling av klövröta kan minskas av andra faktorer som våta förhållanden samt olämplig jordbruksverksamhet. Behandling av klövröta ska därför ske tillsammans med andra djurskötselåtgärder, till exempel ska man ordna med torra förhållanden.
Antibiotikabehandling av godartad klövröta anses inte lämpligt. Tulatromycin visade sig ha begränsad effekt hos får med svåra kliniska tecken på eller kronisk klövröta och ska därför bara användas i ett tidigt stadie av sjukdomen.

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning hos det avsedda djurslaget:

Användning av läkemedlet ska baseras på identifiering och känslighetstestning av målpatogen(er). Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogener på gårdsnivå eller på lokal/regional nivå.
Användning av läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer.
Ett antibiotikum med lägre risk för selektion för antibiotikaresistens (lägre AMEG-kategori) bör utgöra förstahandsval när känslighetstestning tyder på att sådan behandling kommer att ha effekt.

Om en överkänslighetsreaktion uppkommer, ska lämplig behandling omedelbart sättas in.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Tulatromycin är irriterande för ögonen. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen, skölj omedelbart ögonen med rent vatten.

Tulatromycin kan orsaka överkänslighet vid kontakt med huden, vilket kan resultera i t.ex. hudrodnad (erytem) och/eller inflammation i huden (dermatit). Vid oavsiktligt spill på huden, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten.
Tvätta händerna efter användning.
Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.
Om en överkänslighetsreaktion misstänks efter oavsiktlig exponering (såsom t.ex. klåda, andningssvårigheter, utslag, svullnad av ansikte, illamående, kräkning) ska lämplig behandling ges.
Sök omedelbar läkarvård och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Dräktighet och digivning:

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och digivning. Ska endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Laboratoriestudier på råtta och kanin har inte gett några belägg för teratogena, fosterskadande eller modertoxiska effekter.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Inga kända.

Överdosering:

Hos nötkreatur har man vid doser på 3, 5 eller 10 gånger den rekommenderade dosen observerat övergående tecken förknippade med obehag vid injektionsstället, såsom rastlöshet, huvudskakningar, skrapningar i marken och ett kortvarigt minskat foderintag. Lindrig myokard degeneration har observerats på nötkreatur som fått fem till sex gånger den rekommenderade dosen.

Hos unga svin som väger cirka 10 kg och som fått 3 eller 5 gånger den terapeutiska dosen har man observerat övergående tecken förknippade med obehag vid injektionsstället som visat sig som högljudda läten samt rastlöshet. Hälta har också observerats när man injicerat i bakbenet.

Hos lamm (ca 6 veckor gamla) har man vid doser på 3 eller 5 gånger den rekommenderade dosen observerat övergående tecken på obehag vid injektionsstället, inklusive att gå bakåt, huvudskakning, gnidning på injektionsstället, att djuren lägger sig ner och stiger upp, bräkning.

Viktiga blandbarhetsproblem:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

7. Biverkningar

Nötkreatur:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):
Fibros (bindvävsbildning) vid injektionsstället[1], blödning vid injektionsstället[1], ödem (vätskeansamling) vid injektionsstället[1], smärta vid injektionsstället[2], reaktion vid injektionsstället[3], svullnad vid injektionsstället[1]

[1] Kan vara i upp till cirka 30 dagar efter subkutan injektion.
[2] Övergående efter subkutan administrering.
[3] Förändringar av blodstockning som går tillbaka.

Svin:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):
Fibros (bindvävsbildning) vid injektionsstället[1], blödning vid injektionsstället[1], ödem (vätskeansamling) vid injektionsstället[1], reaktion vid injektionsstället[1,2]

[1] Kan vara i upp till cirka 30 dagar efter injektion.
[2] Förändringar av blodstockning som går tillbaka.

Får:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):
Obehag[1]

[1] Övergående, försvinner inom några minuter: huvudskakning, gnidning på injektionsstället, att djuret backar.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela i första hand din veterinär. Du kan också rapportera eventuella biverkningar till innehavaren av godkännande för försäljning genom att använda kontaktuppgifterna i slutet av denna bipacksedel, eller via ditt nationella rapporteringssystem: {detaljer för nationellt system}.

8. Dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsväg(ar)

Nötkreatur

Subkutan användning.
En subkutan engångsinjektion på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt).
Vid behandling av nötkreatur med kroppsvikt över 300 kg ska dosen delas upp så att inte mer än 7,5 ml injiceras på samma ställe.

Svin

Intramuskulär användning.
En intramuskulär engångsinjektion i nacken på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt).
Vid behandling av svin med kroppsvikt över 80 kg ska dosen delas upp så att inte mer än 2 ml injiceras på samma ställe.

Får

Intramuskulär användning.
En intramuskulär engångsinjektion i nacken på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/40 kg kroppsvikt).

9. Råd om korrekt administrering

Man bör behandla djuren i ett tidigt stadium av sjukdomen samt utvärdera resultatet av behandlingen inom 48 timmar efter injektionen. Om det finns kliniska tecken på att luftvägsinfektionen kvarstår eller förvärras, eller om recidiv uppstår, ska behandlingen ändras genom att man ger en annan typ av antibiotika samt fortsätter behandlingen tills de kliniska tecknen försvunnit.

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Vid användning av injektionsflaskan flera gånger bör man använda en genomstickskanyl eller en automatspruta för att undvika överdriven perforering av proppen. Proppen kan perforeras säkert upp till 40 gånger.

10. Karenstider

Nötkreatur (kött och slaktbiprodukter): 22 dygn.
Svin (kött och slaktbiprodukter): 13 dygn.
Får (kött och slaktbiprodukter): 16 dygn.

Ej godkänt för användning till lakterande djur som producerar mjölk för humankonsumtion.
Använd inte till dräktiga djur som ska producera mjölk för humankonsumtion inom två månader före förväntad nedkomst.

11. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.
Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn.

12. Särskilda anvisningar för destruktion

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Fråga veterinär eller apotekspersonal hur man gör med läkemedel som inte längre används.

13. Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedlet

Receptbelagt läkemedel.

14. Nummer på godkännande för försäljning och förpackningsstorlekar

EU/2/20/258/001-005

Förpackningsstorlekar:

Kartong innehållande en 20 ml injektionsflaska.
Kartong innehållande en 50 ml injektionsflaska
Kartong innehållande en 100 ml injektionsflaska
Kartong innehållande en 250 ml injektionsflaska
Kartong innehållande en 500 ml injektionsflaska

500 ml injektionsflaskan får inte användas till svin och får.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

15. Datum då bipacksedeln senast ändrades

{MM/ÅÅÅÅ}

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktuppgifter

Innehavare av godkännande för försäljning och kontaktuppgifter för att rapportera misstänkta biverkningar:
Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4, 27472 Cuxhaven, Tyskland

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 33000338
PV.BEL@elancoah.com

Република България
Тел: +48 221047815
PV.BGR@elancoah.com

Lietuva
Tel: +372 8840389
PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: +352 20881943
PV.LUX@elancoah.com

Česká republika
Tel: +420 228880231
PV.CZE@elancoah.com

Danmark
Tlf: +45 78775477
PV.DNK@elancoah.com

Deutschland
Tel: +49 32221852372
PV.DEU@elancoah.com

Eesti
Tel: +372 8807513
PV.EST@elancoah.com

Ελλάδα
Τηλ: +386 82880097
PV.GRC@elancoah.com

España
Tel: +34 518890402
PV.ESP@elancoah.com

France
Tél: +33 975180507
PV.FRA@elancoah.com

Hrvatska
Tel: +36 18088411
PV.HRV@elancoah.com

Ireland
Tel: +44 3308221732
PV.IRL@elancoah.com

Ísland
Sími: +45 89875379
PV.ISL@elancoah.com

Italia
Tel: +39 0282944231
PV.ITA@elancoah.com

Κύπρος
Τηλ: +386 82880095
PV.CYP@elancoah.com

Latvija
Tel: +372 8840390
PV.LVA@elancoah.com

Magyarország
Tel.: +36 18506968
PV.HUN@elancoah.com

Malta
Tel: +36 18088530
PV.MLT@elancoah.com

Nederland
Tel: +31 852084939
PV.NLD@elancoah.com

Norge
Tlf: +47 81503047
PV.NOR@elancoah.com

Österreich
Tel: +43 720116570
PV.AUT@elancoah.com

Polska
Tel.: +48 221047306
PV.POL@elancoah.com

Portugal
Tel: +351 308801355
PV.PRT@elancoah.com

România
Tel: +40 376300400
PV.ROU@elancoah.com

Slovenija
Tel: +386 82880093
PV.SVN@elancoah.com

Slovenská republika
Tel: +420 228880231
PV.SVK@elancoah.com

Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 753252088
PV.FIN@elancoah.com

Sverige
Tel: +46 108989397
PV.SWE@elancoah.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: +44 3308221732
PV.XXI@elancoah.com

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningssats:
FAREVA Amboise
Zone Industrielle, 29 route des Industries,

37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

17. Övrig information

Tulatromycin är ett antibiotikum i gruppen halvsyntetisk makrolid, som framställs från en fermentationsprodukt. Det skiljer sig från många andra makrolider genom att det har en lång verkningstid, som delvis beror på dess tre aminogrupper. Det har därför klassats i den kemiska undergruppen triamilider.

Makrolider som är bakteriostatiskt verksamma antibiotika hämmar proteinbiosyntesen genom sin förmåga att selektivt bindas till bakteriernas ribosomala RNA. De verkar genom att stimulera upplösningen av peptidyl-tRNA från ribosomerna under translokationsprocessen.

Tulatromycin har *in vitro*-effekt mot *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida, Histophilus somni* och *Mycoplasma bovis* samt *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* vilka är de patogena bakterier som oftast förorsakar luftvägsinfektioner hos nötkreatur och svin. Ökade MIC-värden (minsta inhiberande koncentration) har setts i några isolat av *Histophilus somni* och *Actinobacillus pleuropneumoniae. In vitro*-effekt mot *Dichelobacter nodosus (vir)*, bakteriepatogenen som vanligtvis förorsakar smittsam pododermatit (klövröta) hos får har demonstrerats.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastställt följande kliniska gränsvärden för tulatromycin mot *M. haemolytica, P. multocida* och *H. somni* från andningsvägarna hos nötkreatur och mot *P. multocida* och *B. bronchiseptica* från andningsvägarna hos svin: ≤ 16 mikrogram/ml för känslighet och ≥ 64 mikrogram/ml för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet ≤ 64 mikrogram/ml. CLSI har också publicerat kliniska gränsvärden för tulatromycin baserat på en diskdiffusionsmetod (CLSI-dokument VET08, fjärde upplagan, 2018). Inga kliniska gränsvärden är tillgängliga för *H. parasuis.* EUCAST eller CLSI har inte utvecklat standardmetoder för testning av antibakteriella läkemedel mot *Mycoplasma*-bakterier hos djur och därför har inga tolkningskriterier fastställts.

Tulatromycin har även *in vitro*-effekt mot *Moraxella bovis*, som är den patogena bakterie som oftast förorsakar infektiös bovin keratokonjunktivit (IBK).

Resistens mot makrolider kan utvecklas genom mutation i gener som kodar för ribosomalt RNA (rRNA) eller vissa ribosomproteiner; genom enzymatisk modifiering (metylering) av 23S rRNAs bindningsställe, som generellt ger korsresistens med linkosamider och grupp B streptograminer (MLS_B resistens); genom enzymatisk inaktivering; eller genom makrolid efflux. MLS_B resistens kan vara konstitutiv eller inducerbar. Resistensen kan vara kromosomal eller plasmidkodad och kan överföras om den är förknippad med transposoner, plasmider, integrativa och konjugativa element. Dessutom effektiviserar den horisontella överföringen av stora kromosomala fragment plasticiteten hos *Mycoplasma*-bakteriens genom.

Förutom antimikrobiella egenskaper har tulatromycin visat sig ha immunomodulativ och antiinflammatorisk effekt i experimentella studier. I polymorfkärniga celler (neutrofiler) hos både nötkreatur och svin främjar tulatromycin apoptos (programmerad celldöd) och avlägsnandet av apoptotiska celler med hjälp av makrofager. Tulatromycin minskar produktionen av de proinflammatoriska mediatorerna leukotrien B4 och CXCL-8 och inducerar produktionen av antiinflammatoriskt och inflammationsdämpande lipidlipoxin A4.

Hos nötkreatur karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin efter en enda subkutan dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av snabb och fullständig absorption följd av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,5 mikrogram/ml. Denna uppnåddes cirka 30 minuter efter doseringen (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i

lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering, med skenbar halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på 90 timmar. Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{SS}) efter intravenös administrering var 11 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin efter subkutan administrering på nötkreatur var cirka 90 %.

Hos svin karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följd av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,6 mikrogram/ml, vilket uppnåddes cirka 30 minuter efter dosering (T_{max}).

Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering med en halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på cirka 91 timmar. Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{SS}) efter intravenös administrering var 13,2 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos svin var efter intramuskulär administrering cirka 88 %.

Hos får gav den farmakokinetiska profilen efter en enda intramuskulär dos på 2,5 mg tulatromycin per kg kroppsvikt en maximal plasmakoncentration (C_{max}) på 1,19 mikrogram/ml som uppnåddes ca 15 minuter efter injektion (T_{max}) och en halveringstid ($t_{1/2}$) på ca 69,7 timmar. Bindningen till plasmaproteiner var cirka 60-75 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{SS}) efter intravenös administrering var 31,7 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos får efter intramuskulär administrering var 100 %.

BIPACKSEDEL

1. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin

2. Sammansättning

Varje ml innehåller:

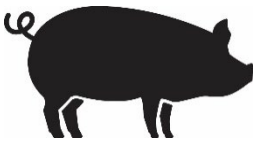
Aktiva substanser:
tulatromycin 25 mg

Hjälpämnen:
Monotioglycerol 5 mg

Klar, färglös till svagt gul injektionsvätska, lösning.

3. Djurslag

Svin



4. Användningsområden

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica*. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Läkemedlet ska endast användas om svinen förväntas utveckla sjukdomen inom 2–3 dagar.

5. Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnena.

6. Särskilda varningar

Särskilda varningar:

Korsresistens har visats mellan tulatromycin och andra makrolider i målpatogen(er). Användning av läkemedlet bör noggrant övervägas när känslighetstestning har visat resistens mot tulatromycin eftersom dess effektivitet kan minska. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

Särskilda försiktighetsåtgärder för säker användning hos det avsedda djurslaget:

Användning av läkemedlet ska baseras på identifiering och känslighetstestning av målpatogen(er). Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på epidemiologisk information och kunskap om känsligheten hos målpatogener på gårdsnivå eller på lokal/regional nivå.
Användning av läkemedlet bör ske i enlighet med officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer.
Ett antibiotikum med lägre risk för selektion för antibiotikaresistens (lägre AMEG-kategori) bör utgöra förstahandsval när känslighetstestning tyder på att sådan behandling kommer att ha effekt.
Om en överkänslighetsreaktion uppkommer, ska lämplig behandling omedelbart sättas in.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Tulatromycin är irriterande för ögonen. Vid oavsiktlig kontakt med ögonen, skölj omedelbart ögonen med rent vatten.
Tulatromycin kan orsaka överkänslighet vid kontakt med huden, vilket kan resultera i t.ex. hudrodnad (erytem) och/eller inflammation i huden (dermatit). Vid oavsiktligt spill på huden, tvätta omedelbart huden med tvål och vatten.
Tvätta händerna efter användning.
Vid oavsiktlig självinjektion, uppsök genast läkare och visa bipacksedeln eller etiketten.
Om en överkänslighetsreaktion misstänks efter oavsiktlig exponering (såsom t.ex. klåda, andningssvårigheter, utslag, svullnad av ansikte, illamående, kräkning) ska lämplig behandling ges.
Sök omedelbar läkarvård och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Dräktighet och digivning:

Säkerheten för detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet och digivning. Ska endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning. Laboratoriestudier på råtta och kanin har inte gett några belägg för teratogena, fosterskadande eller modertoxiska effekter.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Inga kända.

Överdosering:

Hos unga svin som väger cirka 10 kg och som fått 3 eller 5 gånger den terapeutiska dosen har man observerat övergående tecken förknippade med obehag vid injektionsstället som visat sig som högljudda läten samt rastlöshet. Hälta har också observerats när man injicerat i bakbenet.

Viktiga blandbarhetsproblem:

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

7. Biverkningar

Svin:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur):
Fibros (bindvävsbildning) vid injektionsstället[1], blödning vid injektionsstället[1], ödem (vätskeansamling) vid injektionsstället[1], reaktion vid injektionsstället[1,2]

[1] Kan vara i upp till cirka 30 dagar efter injektion.
[2] Förändringar av blodstockning som går tillbaka.

Det är viktigt att rapportera biverkningar. Det möjliggör fortlöpande säkerhetsövervakning av ett läkemedel. Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela i första hand din veterinär. Du kan också rapportera

eventuella biverkningar till innehavaren av godkännande för försäljning genom att använda kontaktuppgifterna i slutet av denna bipacksedel, eller via ditt nationella rapporteringssystem: {detaljer för nationellt system}.

8. Dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsväg(ar)

Intramuskulär användning.
En intramuskulär engångsinjektion på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml av läkemedlet/10 kg kroppsvikt) i nacken.
Vid behandling av svin med kroppsvikt över 40 kg ska dosen delas upp så att inte mer än 4 ml injiceras på samma ställe.

9. Råd om korrekt administrering

För sjukdom i andningsvägarna rekommenderas att man behandlar djuren i ett tidigt stadium av sjukdomen samt utvärdera resultatet av behandlingen inom 48 timmar efter injektionen. Om det finns kliniska tecken på att luftvägsinfektionen kvarstår eller förvärras, eller om recidiv uppstår, ska behandlingen ändras genom att man ger en annan typ av antibiotika samt fortsätter behandlingen tills de kliniska tecknen försvunnit.

För att säkerställa att rätt dos ges bör kroppsvikten fastställas så noggrant som möjligt. Vid användning av injektionsflaskan flera gånger bör man använda en genomstickskanyl eller en automatspruta för att undvika överdriven perforering av proppen. Proppen kan perforeras säkert upp till 40 gånger.

10. Karenstider

Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn.

11. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter Exp. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn.

12. Särskilda anvisningar för destruktion

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall.

Använd retursystem för kassering av ej använt läkemedel eller avfall från läkemedelsanvändningen i enlighet med lokala bestämmelser. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

Fråga veterinär eller apotekspersonal hur man gör med läkemedel som inte längre används.

13. Klassificering av det veterinärmedicinska läkemedlet

Receptbelagt läkemedel.

14. Nummer på godkännande för försäljning och förpackningsstorlekar

EU/2/20/258/006-008

Förpackningsstorlekar:

Kartong innehållande en 50 ml injektionsflaska
Kartong innehållande en 100 ml injektionsflaska
Kartong innehållande en 250 ml injektionsflaska

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

15. Datum då bipacksedeln senast ändrades

{MM/ÅÅÅÅ}

Utförlig information om detta läkemedel finns i unionens produktdatabas (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).

16. Kontaktuppgifter

Innehavare av godkännande för försäljning och kontaktuppgifter för att rapportera misstänkta biverkningar:
Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 33000338
PV.BEL@elancoah.com

Република България
Тел: +48 221047815
PV.BGR@elancoah.com

Česká republika
Tel: +420 228880231
PV.CZE@elancoah.com

Danmark
Tlf: +45 78775477
PV.DNK@elancoah.com

Deutschland
Tel: +49 32221852372
PV.DEU@elancoah.com

Eesti
Tel: +372 8807513
PV.EST@elancoah.com

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

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

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningssats:
FAREVA Amboise
Zone Industrielle, 29 route des Industries
37530 Pocé-sur-Cisse, Frankrike

17. Övrig information

Tulatromycin är ett antibiotikum i gruppen halvsyntetisk makrolid, som framställs från en fermentationsprodukt. Det skiljer sig från många andra makrolider genom att det har en lång verkningstid, som delvis beror på dess tre aminogrupper. Det har därför klassats i den kemiska undergruppen triamilider.

Makrolider som är bakteriostatiskt verksamma antibiotika hämmar proteinbiosyntesen genom sin förmåga att selektivt bindas till bakteriernas ribosomala RNA. De verkar genom att stimulera upplösningen av peptidyl-tRNA från ribosomerna under translokationsprocessen.

Tulatromycin har *in vitro*-effekt mot *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* vilka är de

patogena bakterier som oftast förorsakar luftvägsinfektioner hos svin. Ökade MIC-värden (minsta inhiberande koncentration) har setts i några isolat av *Actinobacillus pleuropneumoniae.*

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastställt följande kliniska gränsvärden för tulatromycin mot *P. multocida* och *B. bronchiseptica* från andningsvägarna hos svin:
≤ 16 mikrogram/ml för känslighet och ≥ 64 mikrogram/ml för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet ≤ 64 mikrogram/ml. CLSI har också publicerat kliniska gränsvärden för tulatromycin baserat på en diskdiffusionsmetod (CLSI-dokument VET08, fjärde upplagan, 2018). Inga kliniska gränsvärden är tillgängliga för *H. parasuis.* EUCAST eller CLSI har inte utvecklat standardmetoder för testning av antibakteriella läkemedel mot *Mycoplasma*-bakterier hos djur och därför har inga tolkningskriterier fastställts.

Resistens mot makrolider kan utvecklas genom mutation i gener som kodar för ribosomalt RNA (rRNA) eller vissa ribosomproteiner; genom enzymatisk modifiering (metylering) av 23S rRNAs bindningsställe, som generellt ger korsresistens med linkosamider och grupp B streptograminer (MLS_B resistens); genom enzymatisk inaktivering; eller genom makrolid efflux. MLS_B resistens kan vara konstitutiv eller inducerbar. Resistensen kan vara kromosomal eller plasmidkodad och kan överföras om den är förknippad med transposoner, plasmider, integrativa och konjugativa element. Dessutom effektiviserar den horisontella överföringen av stora kromosomala fragment plasticiteten hos *Mycoplasma*-bakteriens genom.

Förutom antimikrobiella egenskaper har tulatromycin visat sig ha immunomodulativ och antiinflammatorisk effekt i experimentella studier. I polymorfkärniga celler (neutrofiler) hos både nötkreatur och svin främjar tulatromycin apoptos (programmerad celldöd) och avlägsnandet av apoptotiska celler med hjälp av makrofager. Tulatromycin minskar produktionen av de proinflammatoriska mediatorerna leukotrien B4 och CXCL-8 och inducerar produktionen av antiinflammatoriskt och inflammationsdämpande lipidlipoxin A4.

Hos svin karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följd av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) var cirka 0,6 mikrogram/ml, vilket uppnåddes cirka 30 minuter efter dosering (T_{max}). Koncentrationen av tulatromycin i lunghomogenat var betydligt högre än i plasma. Det finns tydliga tecken på påtaglig ackumulation av tulatromycin i neutrofiler och alveolära makrofager. *In vivo*-koncentrationen av tulatromycin på infektionsplatsen i lungorna är dock ej känd. Den maximala koncentrationen följdes av en långsam minskning av systemisk exponering med en halveringstid i plasma ($t_{1/2}$) på cirka 91 timmar. Plasmaproteinbindningsgraden var låg, cirka 40 %. Distributionsvolymen vid steady-state (V_{SS}) efter intravenös administrering var 13,2 l/kg. Biotillgängligheten av tulatromycin hos svin var efter intramuskulär administrering cirka 88 %.