

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiv substans:

Tulatromycin 100 mg

Hjälpämne:

Monotioglycerol 5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Nötkreatur, svin och får

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Nötkreatur

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

Svin

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin (SRD) förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica*, känsliga för tulatromycin. Före användning av läkemedlet måste sjukdomen ha konstaterats i gruppen. Detta läkemedel 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.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnena.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Korsresistens med andra makrolider förekommer. 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.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av läkemedlet ska baseras på resistensbestämning av bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt bör behandlingen baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känslighet för målbakterier.

Hänsyn ska tas till officiella, nationella och lokala antimikrobiella riktlinjer.

Användning av detta läkemedel på annat sätt än vad som anges i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier vilka är resistent mot tulatromycin och kan minska effekten av behandling med andra makrolider, linkosamider och grupp B-streptograminer på grund av risken för korsresistens.

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 denna information 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.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Det är mycket vanligt att subkutan administrering av detta läkemedel hos nötkreatur orsakar en övergående smärteaktion och lokal svullnad vid injektionsstället, som kan vara upp till 30 dagar. Inga sådana reaktioner har observerats hos svin och får efter intramuskulär injektion.

Patomorfologiska reaktioner vid injektionsstället (inklusive reversibla förändringar såsom blodstockning, svullnad, fibros och blödning) är mycket vanliga cirka 30 dagar efter injektion för nötkreatur och svin.

Hos får är tillfälliga tecken på obehag (huvudskakning, gnidning på injektionsstället, backning) mycket vanliga efter intramuskulär injektion. Dessa tecken försvinner inom några minuter.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)

- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade).

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

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

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

4.9 Dosering och administreringsätt

Nötkreatur

Subkutan användning.

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

För att undvika underdosering ska kroppsvikten bestämmas 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.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

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.

4.11 Karenstider

Nötkreatur (kött och slaktbiprodukter): 22 dygn.

Svin (kött och slaktbiprodukter): 13 dygn.

Får (kött och slaktbiprodukter): 16 dygn.

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider. ATCvet-kod: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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 aminogrunder. 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: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ för känslighet och $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos nötkreatur karaktäriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin efter en enda subkutan dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av snabb och fullständig absorption följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var cirka 0,5 µg/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 följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var cirka 0,6 µg/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 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 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Monotioglycerol
Propylenglykol
Citronsyra
Saltsyra, utspädd (för pH justering)
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 2 år.

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dygn.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 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.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

8. 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)

EU/2/20/258/005 (500 ml)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 16.09.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

DD/MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller:

Aktiv substans:

Tulatromycin 25 mg

Hjälpämne:

Monotioglycerol 5 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Svin.

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

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

4.3 Kontraindikationer

Använd inte vid överkänslighet mot makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnena.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Korsresistens med andra makrolider förekommer. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av läkemedlet ska baseras på resistensbestämning av bakterier som isolerats från djuret. Om

detta inte är möjligt bör terapin baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känslighet för målbakterier. Hänsyn ska tas till officiella, nationella och lokala antimikrobiella riktlinjer.

Användning av läkemedlet på annat sätt än vad som anges i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier vilka är resistent mot tulatromycin och kan minska effekten av behandling med andra makrolider, linkosamider och grupp B-streptograminer på grund av risken för korsresistens.

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

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det 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 denna information 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.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

Patomorfologiska reaktioner vid injektionsstället (inklusive reversibla förändringar såsom blodstockning, svullnad, fibros och blödning) kvarstår cirka 30 dagar efter injektion.

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Laboratiestudier på råtta och kanin har inte visat några teratogena, fetotoxiska eller modertoxiska effekter. Säkerheten av detta veterinärmedicinska läkemedel har inte fastställts under dräktighet och laktation. Ska endast användas i enlighet med ansvarig veterinärs nytta/riskbedömning.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kända.

4.9 Dosering och administreringssätt

Intramuskulär användning.

En intramuskulär injektion ges som engångsdos på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml/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 undvika underdosering ska kroppsvikten bestämmas 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.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

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.

4.11 Karenstider

Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider.

ATCvet-kod: QJ01FA94.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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 verkningsstid, som delvis beror på dess tre aminogrunder. 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 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: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ för känslighet och $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. 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 celledöd) 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 följt av en hög distribution och långsam

eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var cirka 0,6 µg/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 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Monotioglycerol
Propylenglykol
Citronsyra
Saltsyra, utspädd (för pH justering)
Natriumhydroxid (för pH justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 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.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

8. 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)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/ FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 16.09.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

DD/MM/ÅÅÅÅ

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**
- C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER**
- D. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats:

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt veterinärmedicinskt läkemedel.

C. FÖRTECKNING ÖVER HÖGSTA TILLÅTNA RESTMÄNGDER (MRL)

Den aktiva substansen i Increxxa är tillåtenssubstans enligt tabell 1 i bilagan till Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010:

Farmakologiskt aktiv substans	Restmarkör	Djurslag	MRL	Målväv-nader	Övriga bestämmelser	Terapeutisk klassificering
Tulatromycin	(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-2-etyl-3,4,10,13-tetrahydroxy-3,5,8,10,12,14-hexametyl-11-[[[3,4,6-trideoxy-3-(dimetyl-amino)-β-D-xylohexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyklopentdecen-15-one uttryckt som tulatro-mycin ekvi-valenter	Får, Get	450 µg/kg 250 µg/kg 5400 µg/kg 1800 µg/kg	Muskel Fett Lever Njure	Ej till djur som producerar mjölk för human konsumtion	Medel mot infektioner/ Antibiotika
		Nöt-kreatur	300 µg/kg 200 µg/kg 4500 µg/kg 3000 µg/kg	Muskel Fett Lever Njure		
		Svin	800 µg/kg 300 µg/kg 4000 µg/kg 8000 µg/kg	Muskel Hud och fett i naturliga proportioner Lever Njure		

Hjälpämnen enligt avsnitt 6.1 i SPC är antingen tillåtna substanser för vilka tabell 1 i bilagan till Kommissionens förordning (EU) nr 37/2010 anger att MRL inte krävs eller anses inte omfattas av förordning (EG) nr 470/2009 när de används så som i detta läkemedel.

D. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Krav på särskild säkerhetsövervakning:

Inlämning av periodiska säkerhetsrapporter (PSUR:ar) ska synkroniseras och lämnas in med samma intervall som referensprodukten.

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 LÄKEMEDELETS NAMN

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



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

Tulatromycin 100 mg/ml

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. DJURSLAG

Nötkreatur, svin och får

6. INDIKATION(ER)

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Nötkreatur: Subkutan användning.
Svin och får: Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstider:
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.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

16. 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)

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong (500 ml)****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET NAMN**

Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur
tulatromycin

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

Tulatromycin 100 mg/ml

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

500 ml

5. DJURSLAG

Nötkreatur

6. INDIKATION(ER)**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstid: Kött och slaktbiprodukter: 22 dygn

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

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/20/258/005

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong (50 ml / 100 ml / 250 ml)****1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET NAMN**

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin
tulatromycin

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

Tulatromycin 25 mg/ml

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

50 ml
100 ml
250 ml

5. DJURSLAG

Svin

6. INDIKATION(ER)**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Intramuskulär användning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstid: Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning.

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall: läs bipacksedeln.

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

16. 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)

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Injektionsflaska (glas -100 ml / 250 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

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

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

Tulatromycin 100 mg/ml

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

100 ml
250 ml

5. DJURSLAG

Nötkreatur, svin och får

6. INDIKATION(ER)**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Nötkreatur: s.c.
Svin och får: i.m.

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstider:
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.

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÅKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Injektionsflaska (glas- 500 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET NAMN

Increxxa 100 mg/ml injektionsvätska, lösning för nötkreatur
tulatromycin

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

Tulatromycin 100 mg/ml

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

500 ml

5. DJURSLAG

Nötkreatur

6. INDIKATION(ER)**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Subkutan användning.
Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 22 dygn.

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

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/2/20/258/005

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN

Injektionsflaska (glas -100 ml / 250 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET NAMN

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin
tulatromycin

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

Tulatromycin 25 mg/ml

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

4. FÖRPACKNINGSTORLEK

100 ml
250 ml

5. DJURSLAG

Svin

6. INDIKATION(ER)**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

Intramuskulär användning.

Läs bipacksedeln före användning.

8. KARENSTID(ER)

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn

9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Läs bipacksedeln före användning

10. UTGÅNGSDATUM

EXP {månad/år}

Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur. Receptbelagt.

14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

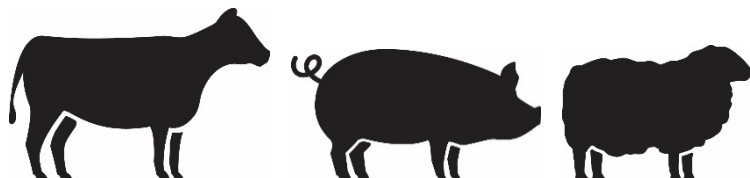
Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska (glas - 20 ml / 50 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELET'S NAMN

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



2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Tulatromycin 100 mg/ml

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER

20 ml

50 ml

4. ADMINISTRERINGSVÄG

Nötkreatur: s.c.
Svin och får: i.m.

5. KARENSTID(ER)

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

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

6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

7. UTGÅNGSDATUM

EXP
Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska (glas - 50 ml)

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin
tulatromycin



2. MÄNGD AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Tulatromycin 25 mg/ml

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER ANTAL DOSER

50 ml

4. ADMINISTRERINGSVÄG

i.m.

5. KARENSTID(ER)

Karenstid:
Kött och slaktbiprodukter: 13 dygn.

6. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

7. UTGÅNGSDATUM

EXP
Öppnad förpackning ska användas inom 28 dygn.

8. TEXTEN "FÖR DJUR"

För djur.

B. BIPACKSEDEL

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

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

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

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

1 ml innehåller:

Aktiv substans:

Tulatromycin 100 mg

Hjälpämne:

Monotioglycerol 5 mg

Klar, färglös till svagt gul injektionsvätska, lösning.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Nötkreatur

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

Svin

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och

Bordetella bronchiseptica känsliga för tulatromycin. 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 makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnena.

6. BIVERKNINGAR

Det är mycket vanligt att subkutan administrering av detta läkemedel hos nötkreatur orsakar en övergående smärtreaktion och lokal svullnad vid injektionsstället, som kan vara upp till 30 dagar. Inga sådana reaktioner har observerats hos svin och får efter intramuskulär injektion. Patomorfologiska reaktioner vid injektionsstället (såsom reversibel blodstockning, svullnad, fibros (bindvävsbildning) och blödning) är mycket vanliga cirka 30 dagar efter injektion för nötkreatur och svin.

Hos får är tillfälliga tecken på obehag (huvudskakning, gnidning på injektionsstället, backning) mycket vanliga efter intramuskulär injektion. Dessa tecken försvinner inom några minuter.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- Mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- Vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- Mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- Sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- Mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Nötkreatur, svin och får



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/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/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/40 kg kroppsvikt).

9. ANVISNING FÖR 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 undvika underdosering ska kroppsvikten uppskattas 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.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 28 dygn.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Korsresistens med andra makrolider förekommer. 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 djur:

Användning av läkemedlet ska baseras på resistensbestämning av bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt bör terapin baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känslighet för målbakterier. Hänsyn ska tas till officiella, nationella och lokala antimikrobiella riktlinjer.

Användning av detta läkemedel på annat sätt än vad som anges i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier vilka är resistenta mot tulatromycin och kan minska effekten av behandling med andra makrolider, linkosamider och grupp B-streptograminer på grund av risken för korsresistens. 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 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 denna information 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:

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

Andra läkemedel och Increxxa:

Inga kända.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, 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 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.

Blandbarhetsproblem:

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

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga veterinären eller apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

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.

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 verkningsstid, som delvis beror på dess tre aminogrupeer. 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: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ för känslighet och $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. 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

försäkrar 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 karakteriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin efter en enda subkutan dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av snabb och fullständig absorption följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var cirka 0,5 µg/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 karakteriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var cirka 0,6 µg/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
Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin

1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Tyskland

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELTS NAMN

Increxxa 25 mg/ml injektionsvätska, lösning för svin
tulatromycin

3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

1 ml innehåller:

Aktiv substans:

Tulatromycin 25 mg

Hjälpämne:

Monotioglycerol 5 mg

Klar, färglös till svagt gul injektionsvätska, lösning.

4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

Behandling och metafylax av luftvägsinfektioner hos svin förorsakade av *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* och *Bordetella bronchiseptica* känsliga för tulatromycin. 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 makrolidantibiotika eller mot något av hjälpämnen.

6. BIVERKNINGAR

Patomorfologiska reaktioner på injektionsstället (inklusive reversibla förändringar såsom blodstockning, svullnad, fibros och blödning) kvarstår cirka 30 dagar efter injektion.

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna bipacksedel, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

7. DJURSLAG

Svin



8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Intramuskulär användning.

En intramuskulär engångsinjektion på 2,5 mg tulatromycin/kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml/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. ANVISNING FÖR 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 undvika underdosering ska kroppsvikten uppskattas 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.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 28 dygn.

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Korsresistens med andra makrolider förekommer. Ska inte ges samtidigt med andra antibiotika med liknande verkningsmekanism, t.ex. andra makrolider eller linkosamider.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Användning av läkemedlet ska baseras på resistensbestämning av bakterier som isolerats från djuret.

Om detta inte är möjligt bör terapin baseras på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information om känslighet för målbakterier.

Hänsyn ska tas till officiella, nationella och lokala antimikrobiella riktlinjer.

Användning av detta läkemedel på annat sätt än vad som anges i produktresumén kan öka förekomsten av bakterier vilka är resistenta mot tulatromycin och kan minska effekten av behandling med andra makrolider, linkosamider och grupp B-streptograminer på grund av risken för korsresistens.

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 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 denna information 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:

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

Andra läkemedel och Increxxa:

Inga kända.

Överdoser (symptom, akuta åtgärder, 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 samt rastlöshet. Hälsa har också observerats när man injicerat i bakbenet.

Blandbarhetsproblem:

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

13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga veterinären eller apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

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.

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 aminogrunder. 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: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ för känslighet och $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ för resistens. För *A. pleuropneumoniae* från andningsvägarna hos svin är det fastställda gränsvärdet för känslighet $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. 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 celledöd) 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 karakteriserades den farmakokinetiska profilen av tulatromycin vid en enda intramuskulär dos på 2,5 mg/kg kroppsvikt av en snabb och fullständig absorption följt av en hög distribution och långsam eliminering. Den maximala plasmakoncentrationen ($C_{\max}$) var cirka 0,6 µg/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 %.