

1 **PrIncrexxa™**
2 **Bottle Labels**

3 **Main Panel**

4 <Elanco Logo>

5
6 **PrIncrexxa™**

7 Tulathromycin Injection /

8 Tulathromycine pour injection

9
10 For Veterinary Use Only / Pour usage vétérinaire seulement

11 For Cattle, Swine and Sheep / Pour bovins, porcs et moutons

12 Sterile / Stérile

13 Antibiotic / Antibiotique

14 Active Ingredient: Tulathromycin, 100 mg/mL

15 Ingrédient actif :100 mg de tulathromycine par mL

16 <Graphic of Cattle and Swine>

17
18 Net: Xⁱ mL

19 DIN XXXXXXXX

20
21 **Left Panel**

22 **DOSAGE AND ADMINISTRATION:** Administer in the neck by subcutaneous injection
23 in cattle and intramuscular injection in swine and sheep, a single dose of 2.5 mg/kg
24 body weight. Do not inject more than 10 mL for cattle and 2.5 mL for swine and sheep
25 per injection site.

26 **STORAGE CONDITIONS:** Store between 15 and 25°C. Contents should be used within
27 28 days after the first dose is removed.

28 **See package insert for WARNINGS and complete directions for use.**

29
30 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION :** Administrer dans le cou par injection
31 sous-cutanée chez les bovins, et par injection intramusculaire chez les porcs et les
32 moutons, une seule dose de 2,5 mg par kg de poids corporel. Ne pas injecter plus de
33 10 mL chez les bovins et 2,5 mL chez les porcs et les moutons, par site d'injection.

34 **CONDITIONS D'ENTREPOSAGE :** Entreposer entre 15°C et 25 °C. Tout le contenu
35 doit être utilisé 28 jours ou moins après la première utilisation.

36
37 **Voir le dépliant pour les MISES EN GARDE et le mode d'emploi complet.**

38
39 **MANUFACTURED FOR / FABRIQUÉ POUR :**

40 Elanco Canada Limited

41
42 **Right Panel**

43 Lot:

44 Exp.:

ⁱ 50, 100, 250, 500 mL depending on presentation.

1 PrIncrexxa™
2 Cartons

3 Main Panel

4 <Elanco Logo>

5
6 PrIncrexxa™

7 Tulathromycin Injection

8 Tulathromycine pour injection

9
10 For Veterinary Use Only / Pour usage vétérinaire seulement

11 For Cattle, Swine and Sheep / Pour bovins, porcs et moutons

12 Sterile / Stérile

13 Antibiotic / Antibiotique

14 Active Ingredient: Tulathromycin, 100 mg/mL

15 Ingrédient actif : 100 mg de tulathromycine par mL

16 Preservative: Monothioglycerol, 5 mg/mL

17 Agent de conservation : 5 mg de monothioglycérol par ml

18
19 <Graphic of Cattle and Swine>

20
21 Net: Xⁱ mL

22 DIN XXXXXXXX

23
24 Elanco Canada Limited
25 150 Research Lane, Suite 120
26 Guelph, Ontario N1G 4T2

<Antimicrobial Prudent Use Logo>

27
28 Back Panel

29 **WARNINGS** : Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 44
30 days in cattle, 8 days in swine and 16 days in sheep after the latest treatment with this
31 drug. Do not use in dairy cows 20 months of age and older. To limit the development of
32 antimicrobial resistance, INCREXXA should only be used (1) as an arrival treatment in
33 feedlot calves when BRD has been diagnosed and calves are at high risk of developing
34 BRD, and (2) for control of SRD outbreak when groups of pigs are at high risk of
35 developing SRD. **Keep out of reach of children.**

36 **Note:** To reduce the possibility of excess trim at the injection site it is recommended
37 that swine not be slaughtered for up to 35 days after the latest treatment with this drug.

38
39 **MISES EN GARDE** : Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins
40 alimentaires dans un délai d'au moins 44 jours pour les bovins, 8 jours pour les porcs et
41 16 jours pour les moutons après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas
42 administrer aux vaches laitières âgées de 20 mois ou plus. Pour réduire le
43 développement de la résistance aux antimicrobiens, INCREXXA devrait être
44 administrée seulement (1) comme traitement chez les veaux à l'arrivée en parc
45 d'engraissement lorsque le CRB a déjà été diagnostiqué et que les veaux sont à risque
46 élevé pour le CRB, et (2) pour le contrôle d'une épidémie de MRP lorsque des lots de

47 porcs sont à risque élevé pour les MRP. **Garder hors de la portée des enfants.**
48 **Remarque :** Pour réduire le risque d'un parage excessif au site d'injection, ne pas
49 abattre les porcs avant un délai minimum de 35 jours après le dernier traitement avec
50 ce médicament.

51
52 **Left Panel**

53 **INDICATIONS: Beef and Non-lactating Dairy Cattle:** For the treatment of bovine
54 respiratory disease (BRD) and for the reduction of morbidity associated with BRD in
55 feedlot calves during the first 14 days in the feedlot when administered at the time of
56 arrival. For the treatment of infectious bovine keratoconjunctivitis (IBK). For the
57 treatment of bovine foot rot (interdigital necrobacillosis).

58 **Suckling Calves, Dairy Calves, and Veal Calves:** For the treatment of BRD.

59 **Swine:** For the treatment of swine respiratory disease (SRD) and for the control of SRD
60 in groups of pigs where SRD has been diagnosed.

61 **Sheep:** For the treatment of foot rot.

62 **See package insert for the complete list of bacteria susceptible to tulathromycin
63 in cattle, swine and sheep.**

64 **DOSAGE AND ADMINISTRATION:** Administer in the neck by subcutaneous injection
65 in cattle and intramuscular injection in swine and sheep, a single dose of 2.5 mg/kg
66 body weight. Do not inject more than 10 mL for cattle and 2.5 mL for swine and sheep
67 per injection site.

68 **STORAGE CONDITIONS:** Store between 15 and 25°C. Contents should be used within
69 28 days after the first dose is removed.

70 **See package insert for complete directions for use.**

71
72 **Right Panel**

73 **INDICATIONS : Bovins de boucherie et bovins laitiers non en lactation :** Pour le
74 traitement du complexe respiratoire bovin (CRB) et pour la réduction de la morbidité
75 associée au CRB chez les veaux, au cours des 14 premiers jours en parc
76 d'engraissement, lorsqu'administré au moment de leur arrivée. Pour le traitement de la
77 kératoconjunctivite infectieuse bovine (KCIB). Pour le traitement du piétin bovin
78 (nécrobacillose interdigitée).

79 **Veaux allaités, veaux laitiers et veaux destinés à la production de viande de
80 veau :** Pour le traitement du CRB.

81 **Porcs :** Pour le traitement des maladies respiratoires porcines (MRP) et pour le
82 contrôle des MRP dans des lots d'animaux où les MRP ont été diagnostiquées.

83 **Moutons :** Pour le traitement du piétin.

84 **Voir le dépliant pour la liste complète des bactéries sensibles à la tulathromycine
85 chez les bovins, les porcs et les moutons.**

86 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Administrer dans le cou par injection
87 sous-cutanée chez les bovins, et par injection intramusculaire chez les porcs et les
88 moutons, une seule dose de 2,5 mg par kg de poids corporel. Ne pas injecter plus de
89 10 mL chez les bovins et 2,5 mL chez les porcs et les moutons, par site d'injection.

90 **CONDITIONS D'ENTREPOSAGE :** Entreposer entre 15°C et 25 °C. Tout le contenu
91 doit être utilisé 28 jours ou moins après la première utilisation.

92 **Voir la notice pour le mode d'emploi complet.**

93

94 **Top Panel**

95 <Elanco Logo>

96

97 P^rIincrexxa™

98 Tulathromycin Injection

99 Tulathromycine pour injection

100

101 Net: Xⁱ mL

102 DIN XXXXXXXXX

103

104 **Bottom Panel**

105 Lot:

106 Exp.:

107

ⁱ50, 100, 250, 500 mL depending on presentation.

**PrIncrexxa™
Package Insert**

PrIncrexxa™

Tulathromycin Injection

For Veterinary Use Only

For Cattle, Swine and Sheep

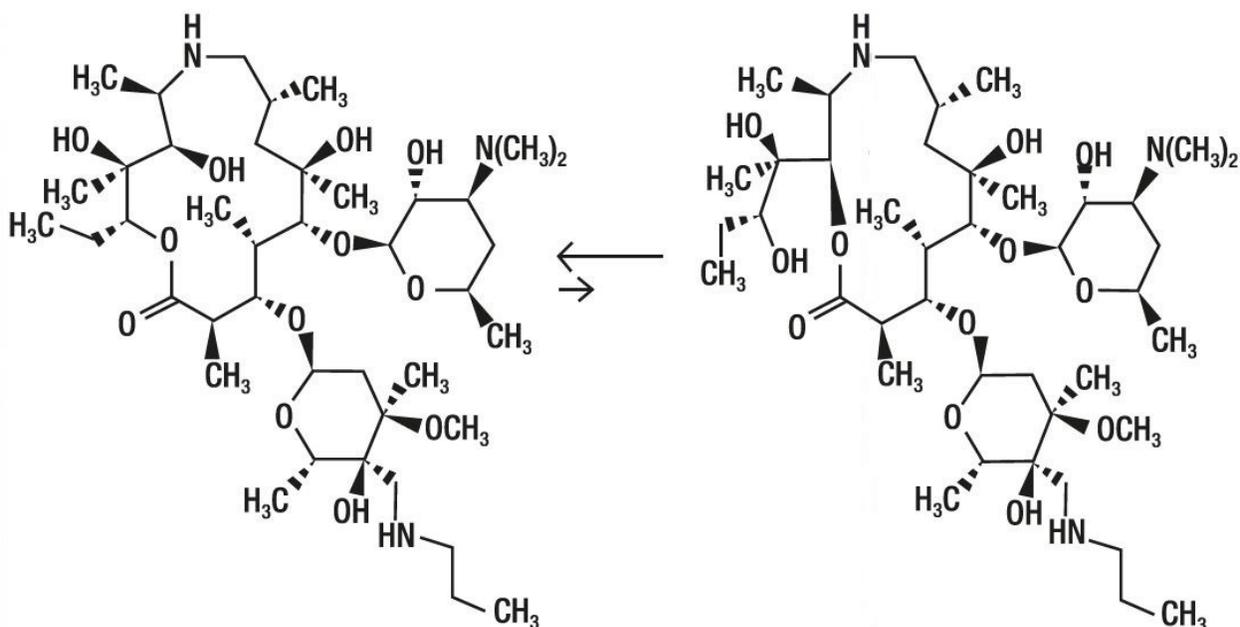
Sterile

Antibiotic

DESCRIPTION

INCREXXA is a ready-to-use sterile parenteral preparation containing tulathromycin, a semi-synthetic macrolide antibiotic of the subclass triamilide. Each mL of INCREXXA contains 100 mg of tulathromycin as the free base in a propylene glycol vehicle.

INCREXXA consists of an equilibrated mixture of two isomeric forms of tulathromycin in a 9:1 ratio. Structures of the isomers are shown below:



The chemical names of the isomers are (2R,3S,4R,5R,8R,10R, 11R,12S,13S,14R)-13-[[[2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]-α-L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-ethyl-3,4, 10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]-oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one and (2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[[[2,6-Dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]-α-L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-[(1S,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one, respectively.

INDICATIONS

31 **Beef and Non-lactating Dairy Cattle**

32 **Bovine respiratory disease (BRD):** INCREXXA is indicated for the treatment of BRD
33 associated with *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*
34 (*Haemophilus somnus*) and *Mycoplasma bovis* and for the reduction of morbidity
35 associated with BRD in feedlot calves caused by *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella*
36 *multocida*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis*, during the first 14 days in the
37 feedlot when administered at the time of arrival.

38

39 **Infectious bovine keratoconjunctivitis (IBK):** INCREXXA is indicated for the
40 treatment of IBK associated with *Moraxella bovis*.

41

42 **Foot Rot:** INCREXXA is indicated for the treatment of bovine foot rot (interdigital
43 necrobacillosis) associated with *Fusobacterium necrophorum* and *Porphyromonas levii*.

44

45 **Suckling Calves, Dairy Calves, and Veal Calves BRD:** INCREXXA is indicated for the
46 treatment of BRD associated with *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni*, and *M. bovis*.

47

48 **Swine: Swine respiratory disease (SRD):** INCREXXA is indicated for the treatment of
49 SRD associated with *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and
50 *Mycoplasma hyopneumoniae* and for the control of SRD caused by *Actinobacillus*
51 *pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Mycoplasma hyopneumoniae* in groups
52 of pigs where SRD has been diagnosed.

53

54 **Sheep:** INCREXXA is indicated for the treatment of ovine foot rot associated with
55 *Dichelobacter nodosus* when systemic treatment is required due to the presence of
56 active lesions.

57

58 **DOSAGE AND ADMINISTRATION**

59 **Cattle:** Inject subcutaneously in the neck, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (1.25
60 mL/50 kg). Care should be taken to dose accurately. For multiple vial entry, an
61 automatic dosing syringe is recommended to avoid excessive broaching of the stopper.
62 Do not inject more than 10 mL per injection site. Most animals will respond to treatment
63 within 3 to 5 days. If no improvement is observed, the diagnosis should be re-evaluated.

64

65 **On Arrival Treatment:**

66 **Note:** To limit the development of antimicrobial resistance, INCREXXA should only be
67 used as an arrival treatment when: 1) BRD has been diagnosed and 2) calves are at
68 “high risk” of developing BRD. One or more of the following factors typically
69 characterizes calves at “high risk” of developing BRD. Cattle are from multiple farm
70 origins, and/or cattle have extended transport times (that may have included few if any
71 rest stops), and/or ambient temperature change(s) from origin to arrival of 17°C or
72 more, and/or animals have had continued exposure to extremely wet and cold weather
73 conditions, and/or cattle have experienced excessive shrink or stressful processing
74 procedures such as castration and dehorning.

75

76 **Table 1: INCREXXA Cattle Dosing Guide**

Animal Weight (kg)	Dose Volume (mL)
50	1.25
100	2.5
200	5.0
300	7.5
400	10.0
500	12.5
600	15.0

77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91

Swine: With the use of an automatic dosing syringe, inject intramuscularly in the neck, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (0.25 mL/10 kg). Care should be taken to dose accurately. For multiple vial entry, an automatic dosing syringe is recommended to avoid excessive broaching of the stopper. Do not inject more than 2.5 mL per injection site. Most animals will respond to treatment within 3 to 5 days. If no improvement is observed, the diagnosis should be re-evaluated.

Note: To limit the development of antimicrobial resistance, INCREXXA should only be used for control of SRD when segregation and treatment of individual sick animals is unlikely to control the disease outbreak. Veterinarians should make treatment decision by considering among others overall farm management and outbreak associated factors.

Table 2: INCREXXA Swine Dosing Guide

Body Weight (kg)	Dose Volume (mL)
8	0.2
12	0.3
16	0.4
24	0.6
32	0.8
40	1.0
48	1.2
56	1.4
64	1.6
72	1.8
80	2.0
88	2.2
100	2.5
120	3.0
140	3.5

92
93
94
95
96
97
98

Sheep: Inject intramuscularly in the neck, a single dose of 2.5 mg/kg body weight (0.25 mL/10 kg). Care should be taken to dose accurately. For multiple vial entry, an automatic dosing syringe is recommended to avoid excessive broaching of the stopper.

Note: Foot rot in sheep is a multifactorial disease process for which there are no unique approaches for prevention and treatment. This product is to be used as part of a whole

99 flock management program which may also include environmental management, such
100 as providing a dry environment.

101

102 **CONTRAINDICATIONS**

103 INCREXXA is contraindicated in animals previously found to be hypersensitive to
104 macrolide antibiotics.

105

106 **CAUTIONS**

107 The effects of INCREXXA on bovine, ovine and porcine reproductive performance,
108 pregnancy and lactation have not been determined. Subcutaneous injection in cattle
109 and intramuscular injection in swine can cause a local tissue reaction that may result in
110 trim loss of edible tissue at slaughter. The safety of INCREXXA has not been
111 demonstrated in pigs less than 4 weeks of age or in sheep less than 6 weeks of age.

112

113 **WARNINGS**

114 **Treated animals must not be slaughtered for use in food for at least 44 days in**
115 **cattle, 8 days in swine and 16 days in sheep after the latest treatment with this**
116 **drug. Do not use in dairy cows 20 months of age and older. To limit the**
117 **development of antimicrobial resistance, INCREXXA should only be used (1) as**
118 **an arrival treatment in feedlot calves when BRD has been diagnosed and calves**
119 **are at high risk of developing BRD, and (2) for control of SRD outbreak when**
120 **groups of pigs are at high risk of developing SRD.**

121 **Keep out of reach of children.**

122

123 **Note:** To reduce the possibility of excess trim at the injection site it is recommended
124 that swine not be slaughtered for up to 35 days after the latest treatment with this drug.

125

126 **ADVERSE REACTIONS**

127 On rare occurrences, anaphylactic type reactions, sometimes fatal, have been reported
128 with the use of this product in all indicated species.

129

130 In one BRD field study, two calves treated with tulathromycin sterile injectable solution
131 at 2.5 mg/kg body weight exhibited transient hypersalivation. One of these calves also
132 exhibited transient dyspnea, which may have been related to pneumonia.

133

134 In sheep, pain at the injection site and injection site reactions have been reported.

135

136 To report suspected adverse drug events or for technical assistance, contact Elanco
137 Canada Limited at 1-800-265-5475.

138

139 **CLINICAL PHARMACOLOGY**

140 At physiological pH, tulathromycin (a weak base) is approximately 50 times more
141 soluble in hydrophilic than hydrophobic media. This solubility profile is consistent with
142 the extracellular pathogen activity typically associated with macrolides¹. Markedly higher
143 tulathromycin concentrations are observed in the lungs as compared to the plasma. The

144 extent to which lung concentrations represent free (active) drug was not examined.
145 Therefore, the clinical relevance of these elevated lung concentrations is undetermined.
146 Although the relationship between tulathromycin and the characteristics of its
147 antimicrobial effects has not been characterized, as a class, macrolides tend to be
148 primarily bacteriostatic, but may be bactericidal against some pathogens². They also
149 tend to exhibit concentration independent killing; the rate of bacterial eradication does
150 not change once serum drug concentrations reach 2 to 3 times the minimum inhibitory
151 concentration (MIC) of the targeted pathogen. Under these conditions, the time that
152 serum concentrations remain above the MIC becomes the major determinant of
153 antimicrobial activity.

154
155 Macrolides also exhibit a post-antibiotic effect (PAE), the duration of which tends to be
156 both drug and pathogen dependent. In general, by increasing the macrolide
157 concentration and the exposure time, the PAE will increase to some maximal duration.
158 Of the two variables, concentration and exposure time, drug concentration tends to be
159 the most powerful determinant of the duration of PAE.

160
161 Tulathromycin is eliminated from the body primarily unchanged via biliary excretion.

162
163 ¹Carbon, C. 1998. *Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins:*
164 *Effect on extracellular pathogens. Clin. Infect. Dis. 27:28-32.*

165 ²Nightingale, C.J. 1997. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer*
166 *macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J. 16:438-443.*

167
168 **Cattle:** Following subcutaneous administration into the neck of feeder calves at
169 2.5 mg/kg body weight, tulathromycin is rapidly and nearly completely absorbed. Peak
170 plasma concentrations generally occur within 15 minutes after dosing and product
171 relative bioavailability exceeds 90%. Total systemic clearance is approximately
172 170 mL/hr/kg. Tulathromycin distributes extensively into body tissues, as evidenced by
173 volume of distribution values of approximately 11 L/kg in healthy ruminating calves³.
174 This extensive volume of distribution is largely responsible for the long elimination half-
175 life of this compound [approximately 2.75 days in the plasma (based on quantifiable
176 terminal plasma drug concentrations) versus 8.75 days for total lung concentrations
177 (based on data from healthy animals)]. Linear pharmacokinetics are observed with
178 subcutaneous doses ranging from 1.27 mg/kg body weight to 5.0 mg/kg body weight.
179 No pharmacokinetic differences are observed in castrated male versus female calves.

180
181 ³Clearance and volume estimates are based on intersubject comparisons of 2.5 mg/kg
182 body weight administered by either subcutaneous or intravenous injection.

183
184 **Swine:** Following intramuscular administration to feeder pigs at a dosage of 2.5 mg/kg
185 body weight, tulathromycin is completely and rapidly absorbed (T_{max} ~0.25 hour).
186 Subsequently the drug rapidly distributes into body tissues, achieving a volume of
187 distribution exceeding 15 L/kg. The free drug is rapidly cleared from the systemic
188 circulation ($CL_{systemic}$ = 187 mL/hr/kg). However, it has a long terminal elimination half-
189 life (60 to 90 hours) owing to its extensive volume of distribution. Although pulmonary

190 tulathromycin concentrations are substantially higher than concentrations observed in
191 the plasma, the clinical significance of these findings is undetermined. There are no
192 gender differences in swine tulathromycin pharmacokinetics.

193
194 **Sheep:** Following a single intramuscular dose of 2.5 mg/kg bodyweight, tulathromycin
195 achieved a maximum plasma concentration (C_{max}) of 1.19 $\mu\text{g/mL}$ in approximately 15
196 minutes (T_{max}) post-dosing and had an elimination half-life ($t_{1/2}$) of 69.7 hours. Plasma
197 protein binding was approximately 60-75%. Following intravenous dosing, the volume of
198 distribution at steady-state (V_{ss}) was 31.7 L/kg. The bioavailability of tulathromycin after
199 intramuscular administration in sheep was 100%.

200 201 **MICROBIOLOGY**

202 INCREXXA is primarily bacteriostatic but may be bactericidal against some pathogens.
203 It acts by binding to bacterial ribosomal sub-unit thereby inhibiting protein synthesis.

204
205 **Cattle:** *In vitro* activity of tulathromycin has been demonstrated against commonly
206 isolated bacterial and mycoplasma pathogens involving BRD including *Mannheimia*
207 *haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* and *Mycoplasma bovis*; for
208 *Moraxella bovis* associated with IBK; and for *Fusobacterium necrophorum* and
209 *Porphyromonas levii*[†] associated with foot rot.

210
211 **Table 3: The minimum inhibitory concentrations (MICs) of tulathromycin were**
212 **determined from natural BRD infections for isolates obtained from animals**
213 **enrolled in field studies in the U.S. during 1999; for *Moraxella bovis* associated**
214 **with IBK in clinical studies in the U.S. during 2004; and from natural foot rot**
215 **infections for isolates obtained from animals in field studies in Canada and the**
216 **U.S. in 2007.**

Organism	Date isolated	No. isolates	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ * ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ * ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Histophilus somni</i>	1999	36	1 to 4	4	4
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1999	642	0.5 to 64	2	2
<i>Pasteurella multocida</i>	1999	221	0.25 to 64	0.5	1
<i>Mycoplasma bovis</i>	1999	43	≤ 0.063 to >64	0.125	1
<i>Moraxella bovis</i>	2004	55	0.25 to 1	0.5	0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2007	116	≤ 0.25 to >128	2	64
<i>Porphyromonas levii</i> [†]	2007	103	≤ 0.25 to >128	8	128

217 * The minimum inhibitory concentration for 50% and 90% of the isolates.

218 † The bacterial name *Porphyromonas levii* comes from the taxonomic reclassification of
219 *Bacteroides melaninogenicus* subspecies *levii*.

220
221 **Swine:** *In vitro* activity of tulathromycin has been demonstrated against commonly
222 isolated bacterial and mycoplasma pathogens involved in SRD including *Actinobacillus*
223 *pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella*

224 *bronchiseptica*, *Haemophilus parasuis*, *Streptococcus suis* and *Arcanobacterium*
 225 (*Actinomyces*) *pyogenes*.

226

227 **Table 4: The MICs of tulathromycin were determined for isolates obtained from**
 228 **swine enrolled in SRD field studies in the U.S. and Canada during 2000 through**
 229 **2002 and during 2007-2008.**

Organism	Date isolated	No. isolates	MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ * (µg/mL)	MIC ₉₀ * (µg/mL)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2000-2002	135	16 to 32	16	32
	2007-2008	89	4 to 32	16	16
<i>Pasteurella multocida</i>	2000-2002	55	0.5 to >64	1	2
	2007-2008	40	≤ 0.03 to 2	1	2
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	2000-2002	30	≤0.063 to >32	8	>32
	2007-2008	46	<0.125 to >64	>64	>64

230 *The minimum inhibitory concentration for 50% and 90% of the isolates.

231

232 **Sheep:** *In vitro* activity of tulathromycin has been demonstrated against *Dichelobacter*
 233 *nodosus*, the most common bacterial pathogen isolated in foot rot. MICs of
 234 tulathromycin were determined for isolates obtained from sheep enrolled in a foot rot
 235 field study in Germany during 2011 to 2013. Of the 8 *D. nodosus* isolates collected all 8
 236 were found to have an MIC of 0.25 µg/mL.

237

238 EFFICACY

239 **Cattle: BRD** - In a multi-location field study conducted in the U.S., 314 calves with
 240 naturally occurring BRD were treated with tulathromycin sterile injectable solution and
 241 160 were treated with saline. Responses to treatment were compared to saline-treated
 242 controls. A cure was defined as a calf with ≤ 40°C on Day 14. The cure rate was
 243 significantly higher ($p \leq 0.05$) in tulathromycin sterile injectable solution-treated calves
 244 (78%) compared to saline-treated calves (23.8%). There were two BRD-related deaths
 245 in the 314 tulathromycin sterile injectable solution-treated calves compared to nine
 246 BRD-related deaths in the 160 saline-treated calves.

247

248 A Bayesian meta-analysis was conducted to compare the BRD treatment success rate
 249 in young calves (calves weighing 250 lbs or less and fed primarily a milk-based diet)
 250 treated with tulathromycin to the success rate in older calves (calves weighing more
 251 than 250 lbs and fed primarily a roughage and grain-based diet) treated with
 252 tulathromycin. The analysis included data from four BRD treatment effectiveness
 253 studies conducted in the U.S. and nine contemporaneous studies conducted in Europe.
 254 The analysis showed that the BRD treatment success rate in young calves was at least
 255 as good as the BRD treatment success rate in older calves. As a result, tulathromycin is
 256 considered effective for the treatment of BRD associated with *M. haemolytica*, *P.*
 257 *multocida*, *H. somni*, and *M. bovis* in suckling calves, dairy calves, and veal calves. In
 258 another U.S. multi-location field study with calves at high risk of developing BRD,
 259 administration of tulathromycin sterile injectable solution resulted in a significantly
 260 reduced incidence of BRD (13.3%, 53 of 399 treated calves) compared to saline-treated
 261 calves (58.7%, 236 of 402 treated calves). Effectiveness evaluation was based on

262 scored clinical signs of normal attitude/activity, normal respiration, and a rectal
263 temperature of $\leq 40^{\circ}\text{C}$ on Day 14. There were no BRD-related deaths in the 399
264 tulathromycin sterile injectable solution-treated calves compared to two BRD-related
265 deaths in the 402 saline-treated calves.

266
267 Two experimentally-induced infection model studies using *Mycoplasma bovis*
268 pathogenic strains were conducted to confirm the efficacy of tulathromycin in the
269 treatment of BRD associated with *M. bovis*. The efficacy was evaluated based on
270 pneumonic lung lesions and on clinical signs of respiratory disease such as pyrexia,
271 abnormal respiration and depression. In both studies, calves treated with tulathromycin
272 sterile injectable solution had significantly less percentage of pneumonic lung lesions
273 than the saline-treated calves (11.3% vs. 28.9%, $p=0.0001$ and 15% vs. 30.7%, p
274 <0.0001). Treatment with tulathromycin sterile injectable solution did not eliminate
275 *Mycoplasma bovis* from infected lungs. The clinical significance of this finding, as it
276 relates to potential relapses and/or persistent subclinical infections, is unknown.

277
278 **IBK** - Two field efficacy studies were conducted evaluating tulathromycin sterile
279 injectable solution for the treatment of infectious bovine keratoconjunctivitis (IBK)
280 associated with *Moraxella bovis* in calves. The primary clinical endpoint of these studies
281 was cure rate as assessed on Days 5, 9, 13, 17 and 21. The secondary clinical endpoint
282 of the studies was time to improvement. At all timepoints, in both studies, the cure rate
283 was significantly higher ($p<0.05$) for tulathromycin sterile injectable solution-treated
284 calves compared to saline-treated calves. Additionally, time to improvement was
285 significantly greater ($p<0.05$) in the saline-treated calves than in the tulathromycin sterile
286 injectable solution-treated calves. There were no suspect adverse product experiences
287 observed in either study.

288
289 **Foot Rot** - The effectiveness of a single dose of tulathromycin sterile injectable solution
290 for the treatment of bovine foot rot was evaluated in two field studies. In both studies the
291 cattle were clinically evaluated on day 7 and treatment success was determined based
292 on defined decreases in lesion, swelling and lameness scores. In one of the studies 4 of
293 the 50 (8%) saline-treated cattle met the success criteria while 30 of 50 (60%) of the
294 tulathromycin sterile injectable solution-treated cattle met the success criteria. The
295 treatment success rate for the tulathromycin sterile injectable solution-treated group was
296 significantly greater ($p <0.0001$) compared to the saline-treated group. In the second
297 study 17 of the 34 (50%) saline-treated cattle met the success criteria while 30 of 36
298 (83.3%) of the tulathromycin sterile injectable solution-treated cattle met the success
299 criteria. The treatment success rate for the tulathromycin sterile injectable solution-
300 treated group was significantly greater ($p=0.0088$) compared to the saline-treated group.

301
302 **Swine:** A total of 266 pigs with naturally occurring SRD were treated with tulathromycin
303 sterile injectable solution in a multi-location field study (5 in United States, 1 in Canada).
304 Responses to treatment were compared to 267 saline-treated controls. Success was
305 defined as a pig with normal attitude, normal respiration, and a rectal temperature of
306 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ on day 7. The treatment success rate was significantly greater ($p \leq 0.05$) in
307 tulathromycin sterile injectable solution-treated pigs (71.1%) compared to saline-treated

308 pigs (46.4%). Mortality rates were 2.6% (7 of 266) in the tulathromycin sterile injectable
309 solution-treated pigs compared to 9.0% (24 of 267) in the saline-treated controls.

310
311 The efficacy of tulathromycin in the treatment of SRD associated with *Mycoplasma*
312 *hyopneumoniae* was confirmed in two experimentally-induced infection model studies
313 using *M. hyopneumoniae* strains with MIC of tulathromycin >64 µg/mL. In each study,
314 36 pigs were administered saline intramuscularly (IM) at a dosage of 0.025 mL/kg body
315 weight and 36 pigs were administered tulathromycin IM at a dosage of 2.5 mg/kg body
316 weight. Treatments were administered ten days after the first *M. hyopneumoniae*
317 inoculation. All pigs were weighed, euthanized and necropsied on Study Day 10. For
318 each pig, the percent of gross pneumonic lesions by lobe was determined. The primary
319 clinical endpoint to determine the efficacy of tulathromycin was the difference in lung
320 lesions scores between treatment groups. The percentage of gross pneumonic lesions
321 was significantly less ($p < 0.0001$) for tulathromycin-treated pigs than for saline-treated
322 pigs in both studies (8.52% vs. 23.62% and 11.31% vs. 26.42%). Treatment with
323 tulathromycin sterile injectable solution did not eliminate *Mycoplasma hyopneumoniae*
324 from infected lungs. The clinical significance of this finding, as it relates to potential
325 relapses and/or persistent subclinical infections, is unknown.

326
327 In another multi-location field study to evaluate the control of SRD (5 in United States,
328 1 in Canada), 226 pigs exposed to naturally occurring SRD were administered
329 tulathromycin sterile injectable solution. Treatment was initiated when at least 15% of
330 the pigs in the pen expressed clinical signs associated with SRD (rectal temperature
331 $\geq 40^{\circ}\text{C}$ and at least moderate distress in breathing and at least moderate depression).
332 Tulathromycin sterile injectable solution-treated pigs had a significant ($p < 0.05$) higher
333 treatment success rate (59%) compared to saline-treated pigs (41%). An animal was
334 classified as a Treatment Success on Study Day 7, if it was alive, and had a respiration
335 score of ≤ 1 (scale of 0 to 3 where 0 is normal), and had a rectal temperature of $< 40^{\circ}\text{C}$.
336 Failure to meet any one of the criteria classified the animal as a Treatment Failure.

337
338 **Sheep:** The efficacy of a single intramuscular dose of 2.5 mg/kg body weight of
339 tulathromycin sterile injectable solution in the treatment of foot rot associated with *D.*
340 *nodosus* was investigated in a European multi-location controlled clinical field study,
341 including sites in Spain, France and the United Kingdom. Treatment success was
342 evaluated at 14 days post-treatment and was determined to have occurred when all
343 active foot rot lesions (foul smell and exudate) present at the time of treatment were no
344 longer active and the animal showed no evidence of lameness. Eighty-four percent of
345 animals treated with tulathromycin sterile injectable solution were considered a
346 treatment success and the efficacy of tulathromycin sterile injectable solution was found
347 to be non-inferior when compared to another macrolide antibiotic used as the positive
348 control.

349 350 **ANIMAL SAFETY**

351 **Cattle:** Safety studies were conducted in feeder calves receiving a single subcutaneous
352 dose of 25 mg tulathromycin per kg body weight, or 3 weekly treatments of 2.5, 7.5 or
353 12.5 mg/kg body weight. In all groups, transient indications of pain after injection were

354 seen, including head shaking and pawing at the ground. Injection site swelling,
355 discolouration of the subcutaneous tissues at the injection site and corresponding
356 histopathologic changes were seen in animals at all dosage groups. These lesions
357 showed signs of resolving over time. No other drug-related lesions were observed
358 macroscopically or microscopically.

359
360 An exploratory study was conducted in feeder calves receiving a single subcutaneous
361 dose of 10, 12.5 or 15 mg tulathromycin per kg body weight. Macroscopically, no
362 lesions were observed. Microscopically, minimal to mild myocardial degeneration was
363 seen in one of six calves administered 12.5 mg/kg body weight once and two of six
364 calves administered 15 mg/kg body weight.

365
366 A safety study was conducted in calves 13 to 27 days of age receiving 2.5 or 7.5 mg of
367 tulathromycin per kg body weight once subcutaneously. With the exception of minimal
368 to mild injection site reactions, no drug-related clinical signs or other lesions were
369 observed macroscopically or microscopically.

370
371 An injection site study conducted in feeder calves using maximum injection volumes
372 (10 mL) demonstrated that tulathromycin sterile injectable solution will induce transient
373 reaction in the subcutaneous tissues.

374
375 **Swine:** Safety studies were conducted in pigs receiving a single intramuscular dose of
376 25 mg tulathromycin per kg body weight, or 3 weekly intramuscular doses of 2.5, 7.5 or
377 12.5 mg/kg body weight. In all groups, transient indications of pain after injection were
378 seen, including restlessness and excessive vocalization. Tremors occurred briefly in
379 one animal receiving 7.5 mg/kg body weight. Discolouration and edema of injection site
380 tissues and corresponding histopathologic changes were seen in animals at all dosages
381 and resolved over time. No other drug-related lesions were observed macroscopically or
382 microscopically.

383
384 **Sheep:** The local tolerance of tulathromycin sterile injectable solution was investigated
385 in one study on sheep aged approximately 7 months after intramuscular injection of 2.5
386 mg tulathromycin/kg body weight into the neck. Macroscopic and microscopic
387 examination of the injection sites revealed minimal irritant effects related to the
388 procedural effect of injection.

389
390 In a margin-of-safety study, tulathromycin sterile injectable solution was administered
391 intramuscularly to lambs aged 6 weeks or more at doses corresponding to 0, 1, 3 or 5
392 times the label dose of 2.5 mg/kg body weight, on three occasions, one week apart. The
393 injection of tulathromycin sterile injectable solution into the neck induced immediate
394 clinical reactions related to discomfort or pain in almost all animals. All signs were mild
395 and resolved within less than a minute. Macroscopic and microscopic post mortem
396 examinations revealed no abnormal findings.

397
398 **STORAGE CONDITIONS**

399 Store between 15 and 25°C. Contents should be used within 28 days after the first dose
400 is removed.

401

402 **HOW SUPPLIED**

403 INCREXXA is available in 50 mL, 100 mL, 250 mL and 500 mL bottles. Not all package
404 sizes may be marketed.

405

406 **MANUFACTURED FOR**

407 Elanco Canada Limited
408 150 Research Lane, Suite 120
409 Guelph, Ontario N1G 4T2

410

411 **DATE:** May 2021

412

413 Increxxa, Elanco and the diagonal bar logo are trademarks of Elanco or its affiliates.

414

415 ©2021 Elanco or its affiliates

416

417 <Elanco logo>

PrIncrexxa™
Package Insert

PrIncrexxa™

Tulathromycine pour injection

Pour usage vétérinaire seulement

Pour bovins, porcs et moutons

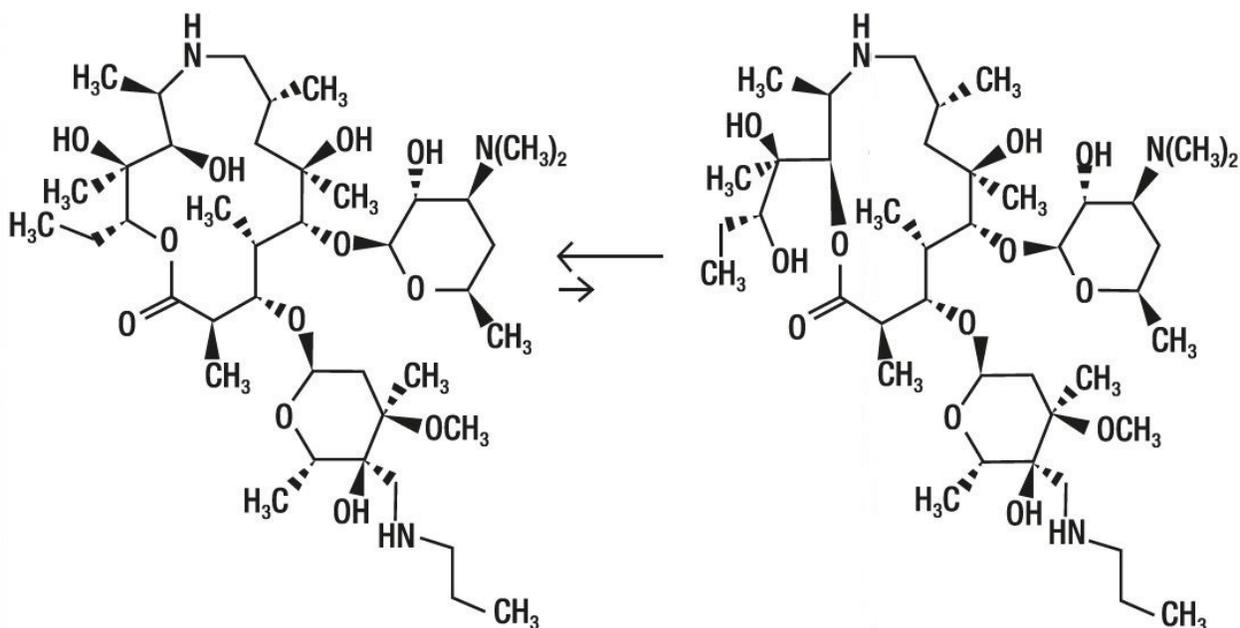
Stérile

Antibiotique

DESCRIPTION

INCREXXA est une préparation stérile prête à utiliser pour administration parentérale qui contient de la tulathromycine, un antibiotique macrolide semi-synthétique appartenant à la sous-classe des triamilides. Chaque mL d'INCREXXA renferme 100 mg de tulathromycine, en équivalents de base libre, dans un excipient de propylène glycol.

INCREXXA consiste en un mélange à l'équilibre de deux isomères de tulathromycine, dans un rapport de 9:1. La structure de chacun des isomères est illustrée ci-dessous :



Les dénominations chimiques des isomères sont respectivement
(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-4-C-[(propylamino)méthyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-éthyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexaméthyl-11-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadécane-15-one et
(2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-4-C-[(propylamino)méthyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-[(1S,2R)-1,2-dihydroxy-1-

30 méthylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentaméthyl-9-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-
31 β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-4-azacyclotridécan-13-one.

32

33 **INDICATIONS**

34 **Bovins de boucherie et bovins laitiers non en lactation**

35 **Complexe respiratoire bovin (CRB) :** INCREXXA est indiquée pour le traitement du
36 CRB associé à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*
37 (*Haemophilus somnus*) et *Mycoplasma bovis* et pour la réduction de la morbidité
38 associée au CRB causé par *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*,
39 *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis* chez les veaux, au cours des 14 premiers jours
40 en parc d'engraissement, lorsque administrée au moment de leur arrivée.

41

42 **Kératoconjonctivite infectieuse bovine (KCIB) :** INCREXXA est indiquée pour le
43 traitement de la KCIB associée à *Moraxella bovis*.

44

45 **Piétin :** INCREXXA est indiquée pour le traitement du piétin bovin (nécrobacillose
46 interdigitée) associé à *Fusobacterium necrophorum* et *Porphyromonas levii*.

47

48 **Veaux allaités, veaux laitiers et veaux destinés à la production de viande de veau**
49 **– CRB :** INCREXXA est indiquée pour le traitement du CRB associé à *M. haemolytica*,
50 *P. multocida*, *H. somni* et *M. bovis*.

51

52 **Porcs – Maladies respiratoires porcines (MRP) :** INCREXXA est indiquée pour le
53 traitement des MRP associées à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella*
54 *multocida* et *Mycoplasma hyopneumoniae* et pour le contrôle des MRP causées par
55 *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Mycoplasma*
56 *hyopneumoniae* dans des lots d'animaux où les MRP ont été diagnostiquées.

57

58 **Moutons :** INCREXXA est indiquée pour le traitement du piétin ovin causé par
59 *Dichelobacter nodosus* et nécessitant un traitement systémique quand les lésions sont
60 actives.

61

62 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

63 **Bovins :** Administrer 2,5 mg/kg de poids corporel (1,25 mL/50 kg), en une seule dose,
64 par injection sous-cutanée dans le cou. La dose doit être mesurée avec précision. Si
65 plusieurs animaux doivent être traités, l'emploi d'une seringue à dosage automatique
66 est recommandé pour éviter de perforer excessivement le bouchon. Ne pas administrer
67 plus de 10 mL au même site d'injection. Chez la plupart des animaux, une réponse au
68 traitement est attendue dans les 3 à 5 jours. Si aucune amélioration n'est observée, le
69 diagnostic devrait être réévalué.

70

71 **Traitement à l'arrivée :**

72 **Remarque :** Pour réduire le développement de la résistance aux antimicrobiens,
73 INCREXXA devrait être administrée comme traitement à l'arrivée seulement lorsque :
74 1) le CRB a déjà été diagnostiqué et 2) les veaux sont à risque élevé pour le CRB. Au
75 moins un des facteurs suivants caractérise généralement les veaux qui sont à risque

76 élevé pour le CRB. Les bovins proviennent de plusieurs fermes, et/ou ils ont subi des
77 périodes de transport prolongées (au cours desquelles peu ou aucune pause n'ont été
78 prévues), et/ou la variation de température ambiante à l'arrivée était de 17 °C et plus
79 par rapport à la température de leur provenance, et/ou ils ont été exposés de façon
80 continue à des conditions atmosphériques extrêmement humides ou froides, et/ou les
81 bovins ont subi une perte de poids (freinte) excessive ou des procédures d'arrivée
82 stressantes (telles que la castration ou l'écornage).

83

84 **Tableau 1 : Guide posologique d'INCREXXA pour les bovins**

Poids de l'animal (kg)	Volume de la dose (mL)
50	1,25
100	2,5
200	5,0
300	7,5
400	10,0
500	12,5
600	15,0

85

86 **Porcs** : À l'aide d'une seringue à dosage automatique, administrer 2,5 mg/kg de poids
87 corporel (0,25 mL/10 kg), en une seule dose, par injection intramusculaire dans le cou.
88 La dose doit être mesurée avec précision. Si plusieurs animaux doivent être traités,
89 l'emploi d'une seringue à dosage automatique est recommandé pour éviter de perforer
90 excessivement le bouchon. Ne pas administrer plus de 2,5 mL au même site d'injection.
91 Chez la plupart des animaux, une réponse au traitement est attendue dans les 3 à
92 5 jours. Si aucune amélioration n'est observée, le diagnostic devrait être réévalué.

93

94 **Remarque** : Pour réduire le développement de la résistance aux antimicrobiens,
95 INCREXXA ne devrait être utilisée pour le contrôle des MRP que si on a peu de
96 chances de maîtriser une épidémie par la mise en quarantaine et le traitement des
97 animaux malades. Avant de décider du traitement, les médecins vétérinaires doivent
98 tenir compte de certains facteurs, notamment de la régie générale de la ferme et de
99 facteurs relatifs à l'épidémie.

100

101 **Tableau 2 : Guide posologique d'INCREXXA pour les porcs**

Poids de l'animal (kg)	Volume de la dose (mL)
8	0,2
12	0,3
16	0,4
24	0,6
32	0,8
40	1,0
48	1,2
56	1,4
64	1,6
72	1,8
80	2,0

88	2,2
100	2,5
120	3,0
140	3,5

102

103 **Moutons** : Administrer 2,5 mg/kg de poids corporel (0,25 mL/10 kg), en une seule
104 dose, par injection intramusculaire dans le cou. La dose doit être mesurée avec
105 précision. Si plusieurs animaux doivent être traités, l'emploi d'une seringue à dosage
106 automatique est recommandé pour éviter de perforer excessivement le bouchon.

107

108 **Remarque** : Chez les moutons, le piétin est un processus pathologique multifactoriel
109 pour lequel il existe plus d'une approche préventive et thérapeutique. Ce produit doit
110 être utilisé dans le cadre d'un programme de gestion de tout le troupeau qui peut aussi
111 comprendre une gestion environnementale, comme offrir aux animaux un
112 environnement sec.

113

114 **CONTRE-INDICATIONS**

115 INCREXXA est contre-indiquée chez les animaux présentant une hypersensibilité
116 connue aux antibiotiques de la famille des macrolides.

117

118 **PRÉCAUTIONS**

119 Les effets d'INCREXXA sur la reproduction, la gestation et la lactation des bovins, des
120 ovins et des porcs n'ont pas été déterminés. L'injection sous-cutanée chez les bovins et
121 intramusculaire chez les porcs peut causer une réaction aux tissus du site d'injection
122 susceptible d'entraîner des pertes de tissus comestibles par parage au moment de
123 l'abattage. L'innocuité d'INCREXXA n'a pas été démontrée chez les porcs âgés de
124 moins de 4 semaines et chez les moutons âgés de moins de 6 semaines.

125

126 **MISES EN GARDE**

127 **Les animaux traités ne doivent pas être abattus à des fins alimentaires dans un**
128 **délai d'au moins 44 jours pour les bovins, 8 jours pour les porcs et 16 jours pour**
129 **les moutons après le dernier traitement avec ce médicament. Ne pas administrer**
130 **aux vaches laitières âgées de 20 mois ou plus. Pour réduire le développement de**
131 **la résistance aux antimicrobiens, INCREXXA devrait être administrée seulement**
132 **(1) comme traitement chez les veaux à l'arrivée en parc d'engraissement lorsque**
133 **le CRB a déjà été diagnostiqué et que les veaux sont à risque élevé pour le CRB,**
134 **et (2) pour le contrôle d'une épidémie de MRP lorsque des lots de porcs sont à**
135 **risque élevé pour les MRP.**

136 **Garder hors de la portée des enfants.**

137

138 **Remarque** : Pour réduire le risque d'un parage excessif au site d'injection, ne pas
139 abattre les porcs avant un délai minimum de 35 jours après le dernier traitement avec
140 ce médicament.

141

142 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

143 Lors d'événements rares, des réactions de type anaphylactique, parfois mortelles, ont
144 été rapportées avec l'utilisation de ce produit chez toutes les espèces indiquées.

145
146 Durant une étude sur le CRB menée sur le terrain, deux veaux traités par solution
147 stérile injectable de tulathromycine à 2,5 mg/kg de poids corporel ont présenté une
148 hypersalivation transitoire. Un de ces veaux a aussi présenté une dyspnée transitoire,
149 laquelle était peut-être associée à la pneumonie.

150
151 Chez les ovins, des douleurs et des réactions au site d'injection ont été rapportées.
152 Pour signaler tout effet indésirable soupçonné du médicament ou pour obtenir un
153 soutien technique, appeler Elanco Canada Limited au 1-800-265-5475.

154 155 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

156 Au pH physiologique, la tulathromycine (une base faible) est environ 50 fois plus soluble
157 dans un milieu hydrophile que dans un milieu hydrophobe. Cette caractéristique est
158 compatible avec l'activité pathogène extracellulaire typiquement associée aux
159 macrolides¹. On observe des concentrations de tulathromycine nettement plus élevées
160 dans les poumons que dans le plasma. On n'a pas étudié dans quelle mesure les
161 concentrations pulmonaires correspondent à la quantité de médicament libre (actif). Par
162 conséquent, la pertinence clinique de ces fortes concentrations pulmonaires demeure
163 indéterminée.

164
165 Bien que la relation entre la tulathromycine et les caractéristiques de son activité
166 antimicrobienne n'ait pas été décrite, les substances appartenant à la classe des
167 macrolides ont tendance à exercer un effet surtout bactériostatique, même si un effet
168 bactéricide peut être observé contre certains agents pathogènes². De plus, cet effet
169 bactéricide tend à être indépendant de la concentration, c'est-à-dire que le taux
170 d'élimination des bactéries ne change pas si la concentration sérique atteint deux à
171 trois fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour l'agent pathogène cible. Dans
172 ces conditions, la période de temps pendant laquelle les concentrations sériques
173 demeurent supérieures à la CMI devient le principal facteur déterminant pour l'activité
174 antimicrobienne.

175
176 Les macrolides exercent également un effet post-antibiotique (EPA), dont la durée
177 semble dépendre à la fois du médicament et de l'agent pathogène. En général, en
178 augmentant la concentration en macrolide et le temps d'exposition, l'EPA augmentera
179 jusqu'à une durée maximum. Parmi les deux variables, soit la concentration et le temps
180 d'exposition, la première semble être le facteur le plus déterminant pour la durée de
181 l'EPA.

182
183 La tulathromycine est éliminée de l'organisme surtout sous forme inchangée, par le
184 biais de l'excrétion biliaire.

185
186 ¹ Carbon, C. 1998. *Pharmacodynamics of macrolides, azalides, and streptogramins:*
187 *Effect on extracellular pathogens. Clin. Infect. Dis. 27:28-32.*

188 ² Nightingale, C.J. 1997. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer*
189 *macrolides. Pediatr. Infect. Dis. J.* 16:438-443.

190
191 **Bovins** : Après l'administration sous-cutanée dans le cou de veaux de boucherie à
192 raison de 2,5 mg/kg de poids corporel, la tulathromycine est rapidement et presque
193 complètement absorbée. Le pic de concentration plasmatique est généralement atteint
194 15 minutes après l'injection, et la biodisponibilité relative du produit dépasse 90 %. La
195 clairance corporelle totale est d'environ 170 mL/h/kg. La tulathromycine est largement
196 distribuée dans les tissus corporels, comme le prouvent les valeurs de volume de
197 distribution d'environ 11 L/kg mesurées chez des veaux ruminants en santé³. Ce fort
198 volume de distribution est largement responsable de la longue demi-vie d'élimination de
199 ce composé (approximativement 2,75 jours dans le plasma [d'après des concentrations
200 plasmatiques terminales quantifiables] et 8,75 jours pour les concentrations
201 pulmonaires totales [d'après des données recueillies chez des animaux en santé]). On
202 observe des tendances pharmacocinétiques linéaires avec des doses sous-cutanées
203 variant de 1,27 mg/kg de poids corporel à 5,0 mg/kg de poids corporel. Aucune
204 différence au niveau des paramètres pharmacocinétiques n'est observée entre les
205 veaux mâles castrés et les veaux femelles.

206
207 ³ *Les estimations de clairance et de volume sont basées sur des comparaisons*
208 *intersujets de doses de 2,5 mg/kg de poids corporel administrées par injections*
209 *sous-cutanées ou intraveineuses.*

210
211 **Porcs** : Après l'administration intramusculaire à des porcs à l'engraissement à raison
212 de 2,5 mg/kg de poids corporel, la tulathromycine est complètement et rapidement
213 absorbée (T_{max} ~0,25 heure), puis rapidement distribuée dans les tissus corporels,
214 atteignant un volume de distribution supérieur à 15 L/kg. Le médicament libre est
215 rapidement évacué de la circulation générale (clairance systémique de 187 mL/h/kg).
216 Cependant, elle présente une longue demi-vie d'élimination terminale (60 à 90 heures)
217 due à un important volume de distribution. Bien que les concentrations pulmonaires de
218 tulathromycine soient nettement plus élevées que les concentrations plasmatiques,
219 l'importance clinique de ces observations demeure indéterminée. Aucune différence n'a
220 été observée entre les animaux des deux sexes quant aux paramètres
221 pharmacocinétiques.

222
223 **Moutons** : Après l'administration intramusculaire d'une dose unique de 2,5 mg/kg de
224 poids corporel, la tulathromycine atteint une concentration plasmatique maximale (C_{max})
225 de 1,19 µg/mL environ 15 minutes (T_{max}) après l'injection et présente une demi-vie
226 d'élimination ($t_{1/2}$) de 69,7 heures. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est
227 d'environ 60 à 75 %. Après l'injection intraveineuse, le volume de distribution à l'état
228 d'équilibre (V_{eq}) est de 31,7 L/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après
229 l'administration intramusculaire chez les moutons est de 100 %.

230 231 **MICROBIOLOGIE**

232 INCREXXA exerce principalement une action bactériostatique, mais peut avoir un effet
233 bactéricide contre certains agents pathogènes. INCREXXA agit en se fixant à une sous-

234 unité des ribosomes des bactéries, ce qui a pour conséquence d'inhiber la synthèse
 235 protéique.

236
 237 **Bovins** : La tulathromycine a démontré une activité *in vitro* contre les bactéries et
 238 mycoplasmes habituellement associés au CRB, dont *Mannheimia haemolytica*,
 239 *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, contre *Moraxella bovis*,
 240 associée à la KCIB et contre les bactéries *Fusobacterium necrophorum* et
 241 *Porphyromonas levii*[†], associées au piétin.

242
 243 **Tableau 3 : Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la solution stérile**
 244 **injectable de tulathromycine ont été déterminées pour des isolats obtenus au**
 245 **cours d'études sur le terrain aux É.-U. en 1999 chez des bovins ayant contracté le**
 246 **CRB de façon naturelle; au cours d'études cliniques aux É.-U. en 2004 pour**
 247 ***Moraxella bovis* associé à la KCIB; et pour des isolats obtenus au cours d'études**
 248 **sur le terrain aux É.-U. et au Canada en 2007 chez des bovins ayant contracté le**
 249 **piétin de façon naturelle.**

Organisme	Année d'isolement	Nombre d'isolats	CMI min. et max. (µg/mL)	CMI ₅₀ * (µg/mL)	CMI ₉₀ * (µg/mL)
<i>Histophilus somni</i>	1999	36	1 à 4	4	4
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1999	642	0,5 à 64	2	2
<i>Pasteurella multocida</i>	1999	221	0,25 à 64	0,5	1
<i>Mycoplasma bovis</i>	1999	43	≤0,063 à >64	0,125	1
<i>Moraxella bovis</i>	2004	55	0,25 à 1	0,5	0,5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2007	116	≤0,25 à > 128	2	64
<i>Porphyromonas levii</i> [†]	2007	103	≤0,25 à >128	8	128

251 * Concentration minimale inhibitrice pour 50 % et 90 % des isolats.

252 † Le nom de la bactérie *Porphyromonas levii* vient d'une reclassification taxonomique
 253 de *Bacteroides melaninogenicus* sous-espèce *levii*.

254
 255 **Porcs** : La tulathromycine a démontré une activité *in vitro* contre les bactéries et
 256 mycoplasmes habituellement associés aux MRP, dont *Actinobacillus*
 257 *pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Bordetella*
 258 *bronchiseptica*, *Hæmophilus parasuis*, *Streptococcus suis* et *Arcanobacterium*
 259 (*Actinomyces*) *pyogenes*.

260
 261 **Tableau 4 : Les CMI de la tulathromycine ont été déterminées pour des isolats**
 262 **obtenus de porcs souffrant de MRP dans des études sur le terrain réalisées au**
 263 **Canada et aux É.-U. entre les années 2000 et 2002 et dans les années 2007-2008.**

Organisme	Années d'isolement	Nombre d'isolats	CMI min. et max. (µg/mL)	CMI ₅₀ * (µg/mL)	CMI ₉₀ * (µg/mL)
	2000-2002	135	16 à 32	16	32

<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2007-2008	89	4 à 32	16	16
<i>Pasteurella multocida</i>	2000-2002	55	0,5 à >64	1	2
	2007-2008	40	≤0,03 à 2	1	2
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	2000-2002	30	≤0,063 à >32	8	>32
	2007-2008	46	<0,125 à >64	>64	>64

264 * Concentration minimale inhibitrice pour 50 % et 90 % des isolats.
265

266 **Moutons :** La tulathromycine a démontré une activité *in vitro* contre *Dichelobacter*
267 *nodosus*, l'agent pathogène bactérien le plus souvent isolé dans les cas de piétin. Les
268 CMI de la tulathromycine ont été déterminées pour des isolats obtenus de moutons
269 admis à une étude sur le piétin menée sur le terrain en Allemagne de 2011 à 2013.
270 Tous les 8 isolats de *D. nodosus* ont eu des CMI de 0,25 µg/mL.
271

272 EFFICACITÉ

273 **Bovins : CRB –** Dans le cadre d'une étude multicentrique sur le terrain aux É.-U.,
274 314 veaux ayant contracté le CRB de façon naturelle ont été traités avec la
275 tulathromycine et 160 ont été traités avec une solution saline. Les réponses au
276 traitement ont été comparées à celles obtenues avec une solution saline (témoin). Un
277 veau présentant une température ≤ 40 °C au jour 14 était considéré guéri. Le
278 pourcentage de guérison a été significativement plus élevé ($p \leq 0,05$) chez les veaux
279 traités avec la tulathromycine (78 %) que chez les veaux témoins (23,8 %). Deux décès
280 associés au CRB ont été enregistrés chez les 314 veaux traités avec la tulathromycine,
281 comparativement à neuf chez les 160 veaux témoins.
282

283 Une méta-analyse bayésienne a été réalisée pour comparer les taux de réussite du
284 traitement du CRB par la tulathromycine chez de jeunes veaux (veaux pesant 250 lb ou
285 moins et recevant principalement une diète à base de lait) et chez des veaux plus vieux
286 (veaux pesant plus de 250 lb et recevant principalement une diète à base de foin et
287 de moulée). Les données examinées provenaient de quatre études d'efficacité contre le
288 CRB menées aux États-Unis et de neuf études menées durant la même période en
289 Europe. L'analyse a montré que le taux de réussite du traitement contre le CRB chez
290 les jeunes veaux était au moins aussi bon que celui observé chez les veaux plus âgés.
291 Par conséquent, la tulathromycine est considérée comme un agent efficace pour traiter
292 le CRB causé par *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somni* ou *M. bovis* chez les veaux
293 allaités, les veaux laitiers et les veaux destinés à la production de viande de veau. Dans
294 le cadre d'une autre étude multisites sur le terrain aux É.-U. portant sur 399 veaux à
295 haut risque de contracter le CRB, l'administration de la tulathromycine a entraîné une
296 réduction significative de la maladie (13,3 %, 53 de 399 veaux traités),
297 comparativement à la solution saline (58,7 %, 236 de 402 veaux traités). La mesure de
298 l'efficacité était basée sur les cotes de signes cliniques par rapport au comportement
299 normal/à l'activité normale et à la respiration normale, ainsi que sur une température
300 rectale ≤ 40 °C au jour 14. Aucun décès associé au CRB n'a été enregistré chez les
301 399 veaux traités avec la solution stérile injectable de tulathromycine, comparativement
302 à deux chez les 402 veaux ayant reçu la solution saline.
303

304 Deux études expérimentales selon un modèle d'infection provoquée utilisant des
305 souches pathogènes de *Mycoplasma bovis* ont été menées afin de confirmer l'efficacité
306 de la tulathromycine dans le traitement du CRB associé à *M. bovis*. L'efficacité a été
307 évaluée selon les lésions pneumoniques et selon les signes cliniques de maladie
308 respiratoire comme l'hyperthermie, une respiration anormale, un abattement. Dans
309 chaque étude, les veaux traités avec la solution stérile injectable de tulathromycine ont
310 eu un pourcentage de lésions pneumoniques significativement inférieur par rapport aux
311 veaux ayant reçu la solution saline (11,3 % vs 28,9 %, $p = 0,0001$ et 15 % vs 30,7 %,
312 $p < 0,0001$). Le traitement avec la solution stérile injectable de tulathromycine n'a pas
313 éliminé *Mycoplasma bovis* des poumons infectés. La portée clinique de cette
314 observation, du fait qu'elle se rapporte à des rechutes potentielles et/ou à des infections
315 subcliniques persistantes, est inconnue.

316
317 **KCIB** – Deux études d'efficacité sur le terrain ont été réalisées afin d'évaluer la solution
318 stérile injectable de tulathromycine dans le traitement de la kératoconjonctivite
319 infectieuse bovine (KCIB) associée à *Moraxella bovis* chez les veaux. Le premier critère
320 clinique de ces études était le pourcentage de guérison évalué aux jours 5, 9, 13, 17 et
321 21. Le second critère clinique de ces études était le délai d'amélioration clinique. À
322 chaque étape clinique dans les deux études, le pourcentage de guérison a été
323 significativement plus élevé ($p < 0,05$) chez les veaux traités avec la solution stérile
324 injectable de tulathromycine que chez les veaux ayant reçu la solution saline. De plus,
325 le délai d'amélioration clinique a été significativement plus élevé ($p < 0,05$) chez les
326 veaux ayant reçu la solution saline que chez les veaux traités avec la solution stérile
327 injectable de tulathromycine. Dans chacune des études, il n'a pas été observé
328 d'événement suspect indésirable relatif au produit.

329
330 **Piétin** – L'efficacité d'une dose unique de solution stérile injectable de tulathromycine
331 pour le traitement du piétin chez le bovin a été évaluée dans le cadre de deux études
332 menées sur le terrain. Durant les deux études, les animaux ont fait l'objet d'une
333 évaluation clinique le 7^e jour, et la réussite du traitement était déterminée d'après une
334 diminution établie de l'étendue des lésions, de l'œdème et des scores de boiterie. Ainsi,
335 dans l'une des études, le traitement a réussi chez 4 des 50 bovins (8 %) ayant reçu la
336 solution saline et chez 30 des 50 bovins (60 %) traités avec la solution stérile injectable
337 de tulathromycine. Le taux de réussite était significativement plus élevé ($p < 0,0001$)
338 dans le groupe traité avec la solution stérile injectable de tulathromycine que dans le
339 groupe témoin. Dans l'autre étude, 17 des 34 animaux (50 %) ayant reçu la solution
340 saline, comparativement à 30 des 36 animaux (83,3 %) ayant reçu la solution stérile
341 injectable de tulathromycine, ont satisfait aux critères de réussite du traitement. Le taux
342 de réussite était significativement plus élevé ($p = 0,0088$) avec la solution stérile
343 injectable de tulathromycine qu'avec la solution saline.

344
345 **Porcs** : Un total de 266 porcs ayant contracté des MRP de façon naturelle ont été
346 traités avec la solution stérile injectable de tulathromycine dans le cadre d'une étude
347 multisites sur le terrain (cinq sites aux É.-U. et un au Canada). Les réponses au
348 traitement ont été comparées à celles obtenues avec une solution saline (267 sujets
349 témoins). Un porc présentant un comportement normal, une respiration normale et une

350 température rectale ≤ 40 °C au jour 7 était considéré guéri. Le pourcentage de guérison
351 a été significativement plus élevé ($p \leq 0,05$) (71,1 %) chez les porcs traités avec la
352 solution stérile injectable de tulathromycine que chez les porcs témoins (46,4 %). Le
353 taux de mortalité était de 2,6 % (7 de 266) chez les porcs traités avec la solution stérile
354 injectable de tulathromycine, contre 9,0 % (24 de 267) chez les porcs témoins.

355
356 L'efficacité de la tulathromycine dans le traitement des MRP associées à *Mycoplasma*
357 *hyopneumoniae* a été confirmée dans deux études expérimentales selon un modèle
358 d'infection provoquée, en utilisant des souches de *M. hyopneumoniae* dont les CMI
359 vis-à-vis de la tulathromycine étaient > 64 µg/mL. Pour chaque étude, on a administré à
360 36 porcs par voie intramusculaire (IM) une solution saline à la dose de 0,025 mL/kg de
361 poids corporel et à 36 autres la tulathromycine par voie IM à la dose de 2,5 mg/kg de
362 poids corporel. Les traitements ont été administrés 10 jours après la première
363 inoculation de *M. hyopneumoniae*. Tous les porcs ont été pesés, euthanasiés et
364 autopsiés au jour 10 de l'étude. Pour chaque porc, le pourcentage de lésions
365 pneumoniques macroscopiques a été mesuré par lobe. Le premier critère clinique pour
366 évaluer l'efficacité de la tulathromycine était la différence des cotes de lésions
367 pneumoniques entre les deux groupes de traitement. Dans les deux études, le
368 pourcentage de lésions pneumoniques macroscopiques a été significativement moins
369 élevé ($p < 0,0001$) chez les animaux traités avec la tulathromycine que chez les porcs
370 traités avec la solution saline (8,52 % contre 23,62 % et 11,31 % contre 26,42 %). Le
371 traitement avec la solution stérile injectable de tulathromycine n'a pas éliminé
372 *Mycoplasma hyopneumoniae* des poumons infectés. La portée clinique de cette
373 observation, du fait qu'elle se rapporte à des rechutes potentielles et/ou à des infections
374 subcliniques persistantes, est inconnue.

375
376 Dans une autre étude multisites sur le terrain (cinq sites aux É.-U. et un au Canada)
377 portant sur le contrôle des MRP, 226 porcs exposés aux MRP de façon naturelle ont été
378 traités avec la solution stérile injectable de tulathromycine. Le traitement a été amorcé
379 lorsqu'au moins 15 % des porcs montraient des signes cliniques associés aux MRP
380 (température rectale ≥ 40 °C; détresse respiratoire et abattement au moins modérés).
381 Le pourcentage de guérison a été significativement plus élevé ($p < 0,05$) chez les porcs
382 traités avec la solution stérile injectable de tulathromycine (59 %) que chez les porcs
383 ayant reçu la solution saline (41 %). Un animal était considéré guéri au jour 7 de l'étude
384 s'il était vivant, s'il avait un score respiratoire ≤ 1 (sur une échelle de 0 à 3, où 0
385 équivaut à normal), et s'il avait une température rectale < 40 °C. L'impossibilité de
386 satisfaire à l'un de tous ces critères classait l'animal comme un échec de traitement.

387
388 **Moutons** : L'efficacité de la solution stérile injectable de tulathromycine administrée en
389 une dose unique de 2,5 mg/kg de poids corporel par injection intramusculaire pour le
390 traitement du piétin causé par *D. nodosus* a été évaluée dans le cadre d'une étude
391 clinique contrôlée menée sur le terrain en Espagne, en France et au Royaume-Uni. Le
392 traitement était considéré une réussite lorsque toutes les lésions (avec odeur
393 désagréable et exsudat) n'étaient plus actives 14 jours après le traitement et que les
394 animaux ne boïtaient pas. Quatre-vingt-quatre pourcent des animaux traités avec la
395 solution stérile injectable de tulathromycine ont été considérés comme un succès

396 thérapeutique et l'efficacité de la solution stérile injectable de tulathromycine a été jugée
397 non-inférieure à celle de l'antibiotique macrolide utilisé comme contrôle positif.
398

399 **INNOCUITÉ CHEZ L'ANIMAL**

400 **Bovins** : Des études d'innocuité ont été réalisées chez des veaux de boucherie
401 recevant une dose sous-cutanée unique de 25 mg de tulathromycine par kg de poids
402 corporel ou trois traitements hebdomadaires de 2,5, 7,5 ou 12,5 mg/kg de poids
403 corporel. Des signes passagers de douleur (animaux secouant la tête et frappant le sol
404 des pattes, notamment) ont été observés après l'injection dans tous les groupes. Une
405 enflure au site d'injection, une décoloration des tissus sous-cutanés également à cet
406 endroit et les modifications histopathologiques correspondantes ont été observées chez
407 les animaux à toutes les posologies; ces signes ont disparu avec le temps. Aucune
408 autre lésion macroscopique ni microscopique associée au médicament n'a été
409 observée.

410
411 Une étude exploratrice a été réalisée chez des veaux de boucherie recevant une dose
412 sous-cutanée unique de 10, 12,5 ou 15 mg de tulathromycine par kg de poids corporel.
413 Aucune lésion macroscopique n'a été observée. D'un point de vue histologique, une
414 dégénérescence myocardique minime à légère a été observée chez un des six veaux
415 traités à 12,5 mg/kg de poids corporel une fois et chez deux des six veaux traités avec
416 15 mg/kg de poids corporel.

417
418 Une étude d'innocuité a été réalisée chez des veaux âgés de 13 à 27 jours ayant reçu
419 2,5 ou 7,5 mg de tulathromycine par kg de poids corporel en une seule injection
420 sous-cutanée. À l'exception de réactions minimales à légères observées au site
421 d'injection, aucun signe clinique ni autre lésion macroscopique ou microscopique
422 associés au médicament n'ont été notés.

423
424 Une étude sur les sites d'injection réalisée chez des veaux de boucherie ayant reçu des
425 volumes maximums (10 mL) par injection a démontré que la solution stérile injectable
426 de tulathromycine provoquera une réaction passagère au niveau des tissus
427 sous-cutanés.

428
429 **Porcs** : Des études d'innocuité ont été réalisées chez des porcs recevant une dose
430 intramusculaire unique de 25 mg de tulathromycine par kg de poids corporel, ou
431 trois doses intramusculaires hebdomadaires de 2,5, 7,5 ou 12,5 mg/kg de poids
432 corporel. Des signes passagers de douleur, notamment une agitation et une
433 vocalisation excessive, ont été observés après l'injection dans tous les groupes. Des
434 tremblements sont brièvement apparus chez un animal ayant reçu 7,5 mg/kg de poids
435 corporel. Une décoloration et un œdème des tissus du site d'injection, de même que les
436 modifications histopathologiques correspondantes, ont été observés chez les animaux à
437 toutes les posologies; ces signes sont disparus avec le temps. Aucune autre lésion
438 macroscopique ni microscopique associée au médicament n'a été observée.

439
440 **Moutons** : La tolérance locale de la solution stérile injectable de tulathromycine a été
441 évaluée au cours d'une étude menée chez des moutons âgés d'environ 7 mois ayant

442 reçu une injection intramusculaire de 2,5 mg/kg de tulathromycine par kg de poids
443 corporel dans le cou. Les examens macroscopiques et microscopiques des points
444 d'injection ont révélé des effets irritants minimes liés à l'injection intramusculaire.

445
446 Durant une étude sur la marge d'innocuité, la solution stérile injectable de
447 tulathromycine a été administrée par voie intramusculaire à des agneaux âgés d'au
448 moins 6 semaines à des doses correspondant à 0, 1, 3 ou 5 fois la dose recommandée
449 de 2,5 mg/kg de poids corporel, à trois reprises à une semaine d'intervalle. L'injection
450 de la solution stérile injectable de tulathromycine dans le cou a provoqué chez presque
451 tous les animaux des réactions cliniques immédiates associées à de l'inconfort ou de la
452 douleur. Tous les signes étaient légers et sont disparus en moins d'une minute. Les
453 examens macroscopiques et microscopiques effectués lors de la nécropsie n'ont révélé
454 aucune anomalie.

455
456 **CONDITIONS D'ENTREPOSAGE**
457 Entreposer entre 15°C et 25 °C. Tout le contenu doit être utilisé 28 jours ou moins après
458 la première utilisation.

459
460 **PRÉSENTATION**
461 INCREXXA est offerte en flacons de 50, 100, 250 et 500 mL. Tous les formats ne sont
462 peut-être pas offerts sur le marché.

463
464 **FABRIQUÉ POUR**
465 Elanco Canada Limited
466 150 Research Lane, Suite 120
467 Guelph, Ontario N1G 4T2

468
469 **DATE** : mai 2021

470
471 Increxxa, Elanco et la barre diagonale sont des marques de commerce d'Elanco ou de
472 ses sociétés affiliées.

473
474 ©2021 Elanco ou de ses sociétés affiliées

475
476 <Elanco logo>