

22. november 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Macrosyn, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
31738

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Macrosyn

Lægemiddelform: injektionsvæske
Styrke: 100 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml indeholder:

Aktivt stof:

Tulathromycin 100 mg

Hjælpestof:

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

Klar, farveløs til let gullig opløsning, fri for synlige partikler.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg, svin og får.

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

Kvæg

Behandling og metafylaksi af respiratorisk sygdom hos okser (BRD) i forbindelse med *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* med følsomhed overfor tulathromycin. Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal fastslås, inden produktet anvendes.

Behandling af infektiøs keratokonjunktivitis hos kvæg (IBK) i forbindelse med *Moraxella bovis* med følsomhed overfor tulathromycin.

Svin

Behandling og metafylaksi af respiratorisk sygdom hos svin (SRD) i forbindelse med *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* med følsomhed overfor tulathromycin. Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal fastslås, inden produktet anvendes. Veterinærlægemidlet må kun anvendes, hvis dyrene forventes at udvikle sygdommen inden for 2-3 dage.

Får

Behandling af de tidlige stadier af infektiøs pododermatitis (ondartet klovsyge) i forbindelse med virulent *Dichelobacter nodosus*, der kræver systemisk behandling.

3.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, over for makrolid antibiotika eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

3.4 Særlige advarsler

Krydsresistens med andre makrolider forekommer. Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmekanisme såsom makrolider og lincosamider.

Får:

Virkningen af antimikrobiel behandling af ondartet klovsyge kan blive reduceret af andre faktorer, såsom våde tilstande i omgivelserne, såvel som uhensigtsmæssig driftsledelse på gården. Behandling af ondartet

klovssyge bør derfor gennemføres sammen med andre tiltag for besætningen, for eksempel at sørge for tørre omgivelser.

Antibiotisk behandling af godartet klovssyge betragtes ikke som passende. Tulathromycin udviste begrænset virkning hos får med kraftige kliniske tegn eller kronisk ondartet klovssyge og bør derfor kun gives på et tidligt stadium af sygdommen.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

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

Brug af produktet bør være baseret på følsomhedstestning af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandling baseres på lokal (regional, gård-niveau) epidemiologisk information om bakteriens følsomhed.

Officielle, nationale og regionale antimikrobielle anbefalinger bør tages i betragtning, når produktet anvendes. Brug af produktet afvigende fra instruktionerne givet i produktresuméet kan øge prævalensen af bakterier, der er resistente over for tulathromycin og kan nedsætte effektiviteten af denne behandling, såvel som med andre makrolider, lincosamider og gruppe B-streptogramin på grund af potentialet for krydsresistens.

Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, bør passende behandling administreres med det samme.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr

Produktet er irriterende for øjnene. I tilfælde af eksponering af øjnene ved et uheld, skal øjnene straks skylles med rent vand.

Produktet kan medføre sensibilisering ved hudkontakt, hvilket resulterer i f.eks. rødme af huden (erytem) og/eller dermatitis. I tilfælde af spild på huden ved et uheld, skal huden straks vaskes med vand og sæbe.

Vask hænderne efter brug.

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

Hvis der er mistanke om en overfølsomhedsreaktion efter utilsigtet eksponering (kendt ved f.eks. kløe, åndedrætsbesvær, nældefeber, hævelse i ansigtet, kvalme, opkastning), bør passende behandling gives. Søg straks lægehjælp og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Mennesker med kendt overfølsomhed over for makrolid antibiotika bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Kvæg:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Smerter på injektionsstedet ¹ Hævelse på injektionsstedet ² Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (blodophobning, ødem, fibrose og blødning) ³
--	---

¹ Forbigående.

² Kan vare ved i op til 30 dage.

³ Reversible ændringer i cirka 30 dage efter injektion.

Svin:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (blodophobning, ødem, fibrose og blødning) ¹
--	---

¹ Reversible ændringer i cirka 30 dage efter injektion

Får:

Meget almindelig (> 1 dyr ud af 10 behandlede dyr):	Ubehag (bakken tilbage, rysten på hovedet) Pruitus på injektionsstedet ¹
--	---

¹ Disse tegn er forbigående og ophører inden for få minutter.

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se også afsnit 16 i indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og laktation:

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene, føtotoksiske eller maternotoksiske virkninger. Sikkerheden ved veterinærlægemidlet er ikke blevet fastslået under drægtighed og laktation. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit/risk-forholdet.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

3.9 Administrationsveje og dosering

Kvæg

Subkutan anvendelse.

En enkelt subkutan injektion af 2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt). Til behandling af kvæg over 300 kg legemsvægt opdeles dosis, således at ikke mere end 7,5 ml injiceres på ét sted.

Svin

Intramuskulær anvendelse.

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

Til behandling af svin over 80 kg legemsvægt opdeles dosis, således at ikke mere end 2 ml bliver injiceret på ét sted.

Ved enhver respiratorisk sygdom anbefales det at behandle dyrene i de tidlige stadier af sygdommen og at evaluere respons på behandlingen inden for 48 timer efter injektionen. Hvis kliniske tegn på respiratorisk sygdom vedvarer eller forværres, eller hvis der forekommer recidiv, bør behandlingen ændres ved brug af et andet antibiotikum og fortsættes, indtil de kliniske tegn er forsvundet.

Får

Intramuskulær anvendelse.

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

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering. Ved brug af adskillige hætteglas anbefales en aspirationskanyle eller multi-dosis sprøjte for at undgå overdreven gennembrydning af proppen.

Hætterne på 20 mm kan punkteres sikkert op til 30 gange og hætterne på 30 mm op til 50 gange.

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

Hos kvæg ved doseringer tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis blev forbigående tegn tilskrevet ubehag på injektionsstedet observeret og omfattede rastløshed, hovedrysten, skrabben i jorden og kort fald i foderindtag. Let myokardiel degeneration er blevet observeret hos kvæg, der fik fem til seks gange den anbefalede dosis.

Hos grise der vejede cirka 10 kg, og blev givet tre eller fem gange den terapeutiske dosis, blev der observeret forbigående tegn tilskrevet ubehag på injektionsstedet og omfattede overdreven brug af stemmen

og rastløshed. Halten blev også observeret, når bagbenet blev brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle), blev der ved doseringer på tre til fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn tilskrevet ubehag på injektionsstedet og omfattede gåen bagud, hovedrysten, gnubben af injektionsstedet, læggen sig ned og kommen op, brægen.

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

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Kvæg (Slagtning): 22 dage.

Svin (Slagtning): 13 dage.

Får (Slagtning): 16 dage.

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

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

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:

QJ01FA94

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Tulathromycin er et semisyntetisk makrolid antimikrobielt middel, der stammer fra et fermenteret produkt. Det adskiller sig fra andre makrolider ved, at det har en lang virkningstid, som delvis skyldes dets tre amingrupper; det er derfor tildelt den kemiske underklassebetegnelse af triamilid.

Makrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika og hæmmer essentiel proteinbiosyntese ved hjælp af deres selektive binding til bakterielt ribosomalt RNA. De virker ved at stimulere adskillelsen af peptidyl-tRNA fra ribosomet under translokationsprocessen.

Tulathromycin besidder *in vitro* aktivitet mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, og *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, der er de bakterielle patogener, der oftest er forbundet med

respiratoriske sygdomme hos henholdsvis kvæg og svin. Øgede værdier af minimum hæmmende koncentration (MIC) er blevet fundet i nogle isolater af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* aktivitet mod *Dichelobacter nodosus* (*vir*), det bakterielle patogen oftest forbundet med infektiøs pododermatitis (ondartet klovsyge) hos får er blevet påvist.

Tulathromycin besidder også *in vitro* aktivitet mod *Moraxella bovis*, det bakterielle patogen, der oftest er forbundet med infektiøs keratokonjunktivitis hos kvæg (IBK).

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

Resistens over for makrolider kan udvikles ved mutationer i gener, der koder ribosomalt RNA (rRNA) eller visse ribosomale proteiner; ved enzymatisk modifikation (methylering) af 23S rRNA målstedet, sker generelt stigning i krydsresistens med lincosamider og gruppe B streptograminer (MLSB-resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid efflux. MLSB-resistens kan være konstitutiv eller inducibel. Resistens kan være kromosomal- eller plasmid-kodet og kan være overførbart hvis forbundet med transposoner, plasmider, integrerede og konjugerende elementer. Derudover forstærkes *Mycoplasma*s genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter.

Udover dets antimikrobielle egenskaber, udviser tulathromycin immunmodulerende og anti-inflammatoriske virkninger i eksperimentelle undersøgelser. I polymorfonukleære celler (PMN'er; neutrofile) hos både kvæg og svin, fremmer tulathromycin apoptosis (programmeret celledød) og rydning af apoptotiske celler ved makrofager. Det sænker produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktionen af anti-inflammatorisk og pro-resolverende lipidlipoxin A4.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

I kvæg blev produktets farmakokinetiske profil, når det blev givet som en enkelt subkutan dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, karakteriseret ved

hurtig og omfattende absorption efterfulgt af høj fordeling og langsom elimination. Den maksimale koncentration (C_{max}) i plasma var cirka 0,5 µg/ml. Dette blev opnået cirka 30 minutter efter dosering (T_{max}). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var væsentlig højere end dem i plasma. Der er kraftigt bevis for væsentlig akkumulation af tulathromycin i neutrofile celler og alveolære makrofager. Imidlertid er *in vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungen ikke kendt. Spidskoncentrationer blev efterfulgt af et langsomt fald i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på cirka 90 timer i plasma. Plasmaproteinbinding var lav, cirka 40%. Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 11 l/kg. Biotilgængeligheden for tulathromycin efter subkutan administration hos kvæg var cirka 90%.

I svin var den farmakokinetiske profil af produktet, når det blev administreret som en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, også karakteriseret ved hurtig og omfattende absorption efterfulgt af høj fordeling og langsom elimination. Maksimumkoncentrationen (C_{max}) i plasma var cirka 0,6 µg/ml; dette blev opnået cirka 30 minutter efter dosering (T_{max}). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var væsentlig højere end dem i plasma. Der er kraftigt bevis for væsentlig akkumulation af tulathromycin i neutrofile celler og alveolære makrofager. Imidlertid er *in vivo* koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungen ikke kendt. Spidskoncentrationer blev efterfulgt af et langsomt fald i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på cirka 91 timer i plasma. Plasmaproteinbinding var lav, cirka 40%. Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden for tulathromycin efter intramuskulær administration hos svin var cirka 88 %.

I får opnåede den farmakokinetiske profil af produktet, når det blev administreret som en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, en maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på 1,19 µg/ml på cirka 15 minutter (T_{max}) efter dosering og havde en eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på 69,7 timer. Plasmaproteinbinding var cirka 60-75%. Efter intravenøs dosering var fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden for tulathromycin efter intramuskulær administration hos får var 100%.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforlideligheder

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

5.2 Opbevaringstid

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

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsforhold for dette veterinærlægemiddel.

5.4 Den indre emballages art og indhold

Primære emballage: Type I hætteglas af klart glas med en gummiprop af klorobutyl og forsegling af aluminium.

Pakningsstørrelse: Kartonæske indeholdende et hætteglas.

Størrelser af hætteglas: 50 ml, 100 ml, 250 ml og 500 ml.
Hætteglassene på 500 ml må ikke anvendes til svin og får.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

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

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bimeda Animal Health Limited
Unit 2/3/4 Airton Close
Tallaght
Dublin 24
Irland

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

63139

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse:
7. september 2020

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

22. november 2024

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

BP

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen.