



8. november 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Macrosyn, injektionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
31738

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Macrosyn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder:

Aktivt stof:
Tulathromycin 100 mg

Hjælpestof:
Monothioglycerol 5 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Injektionsvæske, opløsning

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

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Kvæg, svin og får

4.2 Terapeutiske indikationer

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 grise (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 (klovsyge) i forbindelse med virulent *Dichelobacter nodosus*, der kræver systemisk behandling.

4.3 Kontraindikationer

Må ikke anvendes ved kendte tilfælde af overfølsomhed over for makrolide antibiotika eller over for nogen af indholdsstofferne.

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

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

Får:

Virkingen af antimikrobiel behandling af klovsyge kan blive reduceret af andre faktorer, såsom våde tilstande i omgivelserne, såvel som uhensigtsmæssig driftsledelse på gården. Behandling af klovsyge bør derfor gennemføres sammen med andre tiltag for besætningen, for eksempel at sørge for tørre omgivelser.

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

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

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 forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet 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 makrolide antibiotika bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Subkutan administration af veterinærlægemidlet til kvæg medfører forbigående smertereaktioner og lokal hævelse på injektionsstedet, hvilket kan vare ved i op til 30 dage med hyppigheden "meget almindelig". Der er ikke blevet observeret sådanne reaktioner hos svin og får efter intramuskulær administration.

Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (inklusive reversible ændringer i blodophobning, ødem, fibrose og blødning) er meget almindelige i cirka 30 dage efter injektion i kvæg og svin.

Hos får er forbigående tegn på ubehag (rysten på hovedet, gnubben på injektionsstedet, bakken tilbage) meget almindelige efter intramuskulær injektion. Disse tegn ophører inden for få minutter.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternal toksicitet. Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

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 der ikke injiceres mere end 7,5 ml 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 der ikke injiceres mere end 2 ml 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 for gentagen adgang til hætteglasset anbefales en aspirationskanyle eller multi-dosisprøjte 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.

4.10 Overdosering

Hos kvæg ved doseringer tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis blev forbigående tegn tilskrevet ubehag på injektionsstedet observeret og omfattede rastløshed, hovedrysten, skraben 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 unge 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 eller 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.

4.11 Tilbageholdelsestid

Kvæg (Slagtning): 22 dage.

Svin (Slagtning): 13 dage.

Får (Slagtning): 16 dage.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug, macrolider.

ATCvet-kode: QJ 01 FA 94

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Macrolider 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 (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 (MLS_B-resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved makrolid efflux. MLS_B 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 *Mycoplasmas* genomiske plasticitet af den horisontale overførsel af store kromosomale fragmenter. Udover dets antimikrobielle egenskaber, udviser tulathromycin immun-modulerende 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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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 stor 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. Peakkoncentrationer blev efterfulgt af et langsomt fald i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) på 90 timer i plasma. Plasmaproteinbinding var lav, cirka 40 %. Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af 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 stor 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. Peakkoncentrationer 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 af tulathromycin efter subkutan 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 af tulathromycin efter intramuskulær administration hos får var 100 %.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Monothioglycerol
Propylenglycol
Citronsyre
Saltsyre, koncentreret
Natriumhydroxid, (til justering af pH)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 2 år.
Efter første åbning af den indre emballage: 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballage

Primære emballage: Type I hætteglas af klart glas med en gummiprop af chlorobutyl 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.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

63139

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

7. september 2020

- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
8. november 2022

- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
BP