

BIJSLUITER:**1. Naam van het diergeneesmiddel**

Macrosyn 100 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen, varkens en schapen.

2. Samenstelling

Elke ml omvat:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Transparante kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie.

3. Doeldiersoorten

Runderen, varkens en schapen.

4. Indicaties voor gebruik**Runderen**

Behandeling en metafylaxe van respiratoire ziekte bij runderen (bovine respiratory disease) die geassocieerd is met Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Histophilus somni en Mycoplasma bovis, gevoelig voor tulathromycine. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld worden voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt.

Behandeling van infectieuze runderkeratoconjunctivitis (IBK) geassocieerd met Moraxella bovis, gevoelig voor tulathromycine.

Varkens

Behandeling en metafylaxe van respiratoire ziekte bij varkens (swine respiratory disease) die geassocieerd is met Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida, Mycoplasma hyopneumoniae, Haemophilus parasuis en Bordetella bronchiseptica, gevoelig voor tulathromycine. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet vastgesteld worden voordat het diergeneesmiddel wordt gebruikt. Het diergeneesmiddel dient alleen te worden gebruikt wanneer varkens de ziekte naar verwachting binnen 2–3 dagen ontwikkelen.

Schapen

Behandeling van de vroege stadia van infectieuze pododermatitis (voetrot) geassocieerd met virulente Dichelobacter nodosus waarvoor systemische behandeling nodig is.

5. Contra-indicaties

Niet gebruiken in bekende gevallen van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, macrolide-antibiotica of één van de hulpstoffen.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen:

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. Niet gelijktijdig toedienen met antimicrobiële middelen met een vergelijkbaar werkingsmechanisme, zoals andere macroliden of lincosamiden.

Schapen:

De werkzaamheid van antimicrobiële behandeling van voetrot kan mogelijk worden verminderd door andere factoren, zoals vochtige omstandigheden in de omgeving, evenals ongeschikt bedrijfsbeheer. Behandeling van voetrot dient daarom samen met andere hulpmiddelen voor het behandelen van de kudde ondernomen te worden, bijvoorbeeld zorgen voor een droge omgeving.

Behandeling van goedaardige voetrot met antibiotica wordt gezien als ongeschikt. Tulathromycine vertoonde beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische tekenen of chronisch voetrot en dient daarom alleen te worden gegeven in een beginfase van voetrot.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Gebruik van het diergeneesmiddel dient gebaseerd te zijn op testen op gevoeligheid van de bacteriën die van het dier worden geïsoleerd. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionale, bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over gevoeligheid van de doelbacteriën.

Bij gebruik van het diergeneesmiddel dient rekening te worden gehouden met officieel, nationaal en regionaal beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen. Gebruik van het diergeneesmiddel dat afwijkt van de in de SPC gegeven instructies kan de prevalentie van bacteriën die resistent zijn tegen tulathromycine verhogen en de werkzaamheid van behandeling met andere macroliden, lincosamiden en groep B streptograminen verminderen, als gevolg van de mogelijkheid van kruisresistentie. Bij het optreden van een overgevoeligheidsreactie dient onmiddellijk passende behandeling te worden toegediend.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Het diergeneesmiddel veroorzaakt irritatie in de ogen. In geval van accidentele blootstelling, de ogen onmiddellijk spoelen met schoon water.

Het diergeneesmiddel kan overgevoeligheid veroorzaken bij huidcontact, wat kan leiden tot bv. rood worden van de huid (erytheem) en/of dermatitis. In geval van accidenteel morsen op de huid, de huid onmiddellijk wassen met zeep en water.

Was de handen na gebruik.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond. Personen met een bekende overgevoeligheid voor macrolide-antibiotica moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek bij ratten en konijnen zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene, foetotoxische of maternotoxische effecten. De veiligheid van het diergeneesmiddel tijdens dracht en lactatie is niet vastgesteld. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Geen bekend.

Overdosering :

Bij runderen werd bij doseringen van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis, tekenen van voorbijgaande aard waargenomen die werden toegeschreven aan ongemak op de injectieplek, zoals rusteloosheid, kopschudden, over de grond schrapen en korte vermindering in voerinnname. Milde myocardiale degeneratie is waargenomen bij runderen die 5 tot 6 keer de aanbevolen dosis toegediend kregen.

Bij jonge varkens van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden tekenen van voorbijgaande aard waargenomen die werden toegeschreven aan ongemak op de injectieplek, zoals excessieve vocalisatie en rusteloosheid. kreupelheid werd ook waargenomen wanneer de achterpoot werd gebruikt als de injectieplek.

Bij lammeren (ca. 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, tekenen van voorbijgaande aard waargenomen die werden toegeschreven aan ongemak op de injectieplek, zoals achteruit lopen, kop schudden, wrijven van de injectieplek, gaan liggen en opstaan, blaten.

Belangrijke onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

7. Bijwerkingen

Runderen:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Pijn op de injectieplek ¹ Zwelling op de injectieplek ² Pathomorfologische reacties op de injectieplek (congestie, oedeem, fibrose [littekenvorming] en hemorragie [bloeding]) ³
--	---

¹ van voorbijgaande aard.

² kunnen gedurende maximaal 30 dagen aanhouden.

³ omkeerbare veranderingen gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie.

Varkens:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Pathomorfologische reacties op de injectieplek (congestie, oedeem, fibrose [littekenvorming] en hemorragie [bloeding]) ¹
--	---

¹ omkeerbare veranderingen gedurende ongeveer 30 dagen na de injectie.

Schape:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ongemak (terugtrekken, kopschudden) Pruritus (jeuk) op de injectieplek ¹
--	--

¹ Deze tekenen zijn van voorbijgaande aard en verdwijnen binnen een paar minuten.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem: adversedrugreactions_vet@fagg-afmps.be.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Runderen

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (gelijk aan 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een enkele subcutane injectie. Voor behandeling van runderen met een lichaamsgewicht van meer dan 300 kg, de dosis zodanig verdelen dat niet meer dan 7,5 ml op één plek wordt toegediend.

Varkens

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (gelijk aan 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een enkele intramusculaire injectie in de nek. Voor behandeling van varkens met een lichaamsgewicht van meer dan 80 kg, de dosis zodanig verdelen dat niet meer dan 2 ml op één plek wordt geïnjecteerd.

Schapen

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (gelijk aan 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een enkele intramusculaire injectie in de nek.

De doppen van 20 mm kunnen maximaal 30 keer veilig aangeprikt worden en de doppen van 30 mm maximaal 50 keer.

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Het verdient aanbeveling dieren in de beginfase van de ziekte te behandelen en de respons op de behandeling binnen 48 uur na injectie te evalueren. Wanneer klinische tekenen van ademhalingsziekte aanhouden of toenemen of bij het optreden van recidive, dient de behandeling veranderd te worden, met een ander antibioticum en te worden voortgezet tot klinische tekenen zijn verdwenen.

Om een correcte dosering zeker te stellen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onderdosering te vermijden. Voor toegang voor meerdere flacons, wordt een aspiratiernaal of injectiespuit voor meerdere doses aanbevolen om veelvoudig aanprikken van de stop te vermijden.

10. Wachttijden

Vlees en slachtafval:

Runderen: 22 dagen.

Varkens: 13 dagen.

Schapen: 16 dagen.

Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

Niet gebruiken bij drachtige dieren bestemd voor de productie van melk voor humane consumptie binnen 2 maanden voor de verwachte partus.

11. Bijzondere bewaarvoorschriften

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na Exp.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die van toepassing zijn. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen.

13. Indeling van diergeneesmiddelen

Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen:
BE-V571146

Verpakkingsgrootte: 50 ml, 100 ml, 250 ml en 500 ml.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

De injectieflacons van 500 ml mogen niet worden gebruikt voor varkens en schapen.

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

November 2024

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

Lokale vertegenwoordigers en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

Kela veterinaria nv
Nieuwe Steenweg 62
9140 Elversele, België
Ph: 0032 3 780 63 90
info.vet@kela.health

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

17. Overige informatie

Tulathromycine is een halfsynthetisch macrolide antimicrobieel middel, dat oorspronkelijk uit een fermentatieproduct komt. Het verschilt van veel andere macroliden doordat een lange werkingsduur heeft die gedeeltelijk het gevolg is van de drie aminegroepen ervan; daarom heeft het de chemische subklassebenaming triamilide gekregen.

Macroliden zijn bacteriostatisch werkende antibiotica en remmen essentiële eiwitbiosynthese krachtens hun selectieve binding aan bacteriële ribosomaal RNA. Zij werken door het stimuleren van de dissociatie van peptidyl-tRNA van het ribosoom tijdens het translocatieproces.

Tulathromycine bezit *in vitro* werking tegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* en *Mycoplasma bovis* en *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* en *Bordetella bronchiseptica* de bacteriële pathogenen die het vaakst in verband worden gebracht met ademhalingsziekte bij respectievelijk runderen en varkens. Verhoogde minimaal remmende concentratie (MIC) waarden zijn aangetroffen in sommige isolaten van *Histophilus somni* en *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *In vitro* werking tegen *Dichelobacter nodosus* (*vir*), het bacteriële pathogeen dat het vaakst in verband wordt gebracht met infectieuze pododermatitis (voetrot) bij schapen is aangetoond.

Tulathromycine bezit ook *in vitro* werking tegen *Moraxella bovis*, het bacteriële pathogeen dat het vaakst in verband wordt gebracht met infectieuze keratoconjunctivitis (IBK) bij runderen.

Het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) heeft de klinische breekpunten voor tulathromycine tegen *M. haemolytica*, *P. multocida* en *H. somni* van respiratoire oorsprong bij runderen en *P. multocida* en *B. bronchiseptica* van respiratoire oorsprong bij varkens vastgesteld op ≤ 16 µg/ml gevoelig en ≥ 64 µg/ml resistent. Voor *A. pleuropneumoniae* afkomstig van de ademhalingswegen van varkens is het gevoelige breekpunt vastgesteld op ≤ 64 µg/ml. Het CLSI heeft ook klinische breekpunten gepubliceerd voor tulathromycine op basis van een schijfdiffusiemethode (CLSI-document VET08, 4^e editie, 2018). Er zijn geen klinische breekpunten beschikbaar voor *H. parasuis*. Noch EUCAST, noch CLSI hebben standaardmethoden ontwikkeld voor het testen van antibacteriële middelen tegen veterinaire *Mycoplasma*-soorten en er zijn dus geen interpretatiecriteria vastgesteld.

Resistentie tegen macroliden kan zich ontwikkelen bij mutaties in genen die ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale eiwitten coderen; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA targetlocatie, die gewoonlijk aanleiding geven tot kruisresistentie met lincosamiden en groep B streptograminen (MLS_B resistentie); door enzymatische deactivering; of door macrolide-efflux. MLS_B resistentie kan constitutief of induceerbaar zijn. Resistentie kan chromosomaal of plasmide-gecodeerd zijn en kan overdraagbaar zijn indien in verband gebracht met transposonen, plasmiden, integratieve en conjugatieve elementen. Bovendien wordt de genomische plasticiteit van *Mycoplasma* versterkt door de horizontale overdracht van grote chromosomale fragmenten.

Als aanvulling op de antimicrobiële eigenschappen ervan, vertoont tulathromycine immuunmodulerende en anti-inflammatoire handelingen in experimentele onderzoeken. In zowel runder- als varkenspolymorfonucleaire cellen (PMN's; neutrofielen), promoot tulathromycine apoptose (geprogrammeerde celdood) en het verwijderen van apoptotische cellen door macrofagen. Het verlaagt de productie van de pro-inflammatoire mediators leukotriene B₄ en CXCL-8 en induceert de productie van anti-inflammatoire en pro-oplossende lipide lipoxine A₄.

Bij runderen werd het farmacokinetische profiel van tulathromycine bij toediening als een enkele subcutane dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, gekenmerkt door snelle en extensieve absorptie, gevolgd door hoge distributie en trage eliminatie. De maximale concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,5 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten post-dosering (T_{max}) bereikt.

Tulathromycineconcentraties in longhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er zijn

sterke aanwijzingen van substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplek van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een trage daling in systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 90 uur in plasma. Plasma-eiwitbinding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady state (V_{ss}) bepaald na intraveneuze toediening was 11 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na subcutane toediening bij runderen was ongeveer 90%.

Bij varkens werd het farmacokinetische profiel van tulathromycine bij toediening als een enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht ook gekenmerkt door snelle en extensieve absorptie, gevolgd door hoge distributie en trage eliminatie. De maximale concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,6 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten post-dosering (T_{max}) bereikt. Tulathromycineconcentraties in longhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er zijn sterke aanwijzingen van substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplek van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een trage daling in systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 91 uur in plasma. Plasma-eiwitbinding was laag, ongeveer 40%. Het distributievolume in steady state (V_{ss}), bepaald na intraveneuze toediening, was 13,2 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij varkens was ongeveer 88%.

Bij schapen bereikte het farmacokinetische profiel van tulathromycine, na toediening als een enkele intramusculaire dosis van 2,5 mg/kg lichaamsgewicht, een maximale plasmaconcentratie (C_{max}) van 1,19 µg/ml in ongeveer 15 minuten (T_{max}) post-dosering en had een eliminatie halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 69,7 uur. Plasma-eiwitbinding was ongeveer 60-75%. Na intraveneuze toediening was het volume van distributie in steady state (V_{ss}) 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij schapen was 100%.