

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Macrosyn 100 mg/ml oplossing voor injectie voor rund, varken en schaap.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Monothioglycerol	5 mg
Propyleenglycol	
Citroenzuur	
Zoutzuur, geconcentreerd	
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)	
Water voor injecties	

Heldere kleurloze tot enigszins gele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoorten

Rund, varken en schaap.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Rund

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

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

Varken

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

Schaap

Behandeling van de vroege stadia van infectieuze pododermatitis (voetrot) geassocieerd met virulente *Dichelobacter nodosus* die een systemische behandeling vereist.

3.3 Contra-indicaties

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

3.4 Speciale waarschuwingen

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. Niet tegelijkertijd toedienen met antimicrobiële middelen met een soortgelijk werkingsmechanisme zoals andere macroliden of lincosamiden.

Schaap:

De werkzaamheid van de antimicrobiële behandeling van voetrot kan worden verminderd door andere factoren, zoals vochtige omgevingsomstandigheden, evenals ongepaste bedrijfsvoering. Behandeling van voetrot dient daarom samen met andere kuddebeheerprogramma's uitgevoerd te worden, bijvoorbeeld zorgen voor een droge omgeving.

Behandeling van milde voetrot met antibiotica wordt niet wenselijk geacht. Tulathromycine toonde beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische verschijnselen van chronische voetrot en dient daarom alleen te worden gegeven in een vroeg stadium van voetrot.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tulathromycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden, lincosamiden en groep B streptograminen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie. Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet onmiddellijk een passende behandeling worden toegediend.

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

Het diergeneesmiddel is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele blootstelling aan de ogen, de ogen onmiddellijk spoelen met schoon water.

Het diergeneesmiddel kan overgevoeligheid veroorzaken bij huidcontact, zoals roodheid van de huid (erythema) en/of dermatitis. In geval van accidenteel contact met de huid, de huid onmiddellijk wassen met zeep en water.

Handen wassen na gebruik.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Bij vermoeden van een overgevoeligheidsreactie na accidentele blootstelling (herkenbaar aan bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling van het gezicht, misselijkheid, braken), moet een passende behandeling worden toegediend en onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor macrolide-antibiotica dienen contact met het diergeneesmiddel te vermijden.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund:

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

¹ Voorbijgaand.

² Kan tot 30 dagen aanhouden.

³ Omkeerbare veranderingen gedurende ongeveer 30 dagen na injectie.

Varken:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Pathomorfologische reacties op de injectieplaats (congestie, oedeem, fibrose en bloeding) ¹
--	--

¹ Omkeerbare veranderingen gedurende ongeveer 30 dagen na injectie.

Schaap:

Zeer vaak (>1 dier/10 behandelde dieren):	Ongemak (terugdeinzen, kopschudden) Pruritus op de injectieplaats ¹
--	---

¹ Deze verschijnselen zijn voorbijgaand en verdwijnen binnen enkele minuten.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

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 aangetoond. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Rund

Subcutaan gebruik.

Een eenmalige subcutane injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht). 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 plaats wordt toegediend.

Varken

Intramusculair gebruik.

Een eenmalige intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht) 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 plaats wordt geïnjecteerd.

Voor elke respiratoire aandoening wordt aanbevolen om de dieren te behandelen in een vroeg stadium van de ziekte en de respons op de behandeling binnen 48 uur na injectie te evalueren. Wanneer klinische verschijnselen van de respiratoire aandoening aanhouden of verergeren of als er een terugval optreedt, dient de behandeling te worden gewijzigd, waarbij een ander antibioticum gebruikt dient te worden en de behandeling wordt voortgezet tot klinische verschijnselen zijn verdwenen.

Schaap

Intramusculair gebruik.

Een eenmalige intramusculaire injectie van 2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht) in de nek.

Teneinde een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multi-dosis spuit aanbevolen om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen.

De felscapsules van 20 mm kunnen veilig tot 30 keer aangeprikt worden en de felscapsules van 30 mm tot 50 keer.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

Bij runderen werden, bij een dosering van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals rusteloosheid, hoofdschudden, met een klauw over de grond schrapen en een kortdurende afname van voeropname. Milde myocarddegeneratie is waargenomen bij runderen die vijf tot zes keer de aanbevolen dosis kregen.

Bij jonge biggen met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie op de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Kreupelheid werd ook waargenomen wanneer de achterpoot werd gebruikt als de injectieplaats.

Bij lammeren (ongeveer 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie op de injectieplaats, zoals achteruit lopen, schudden met het hoofd, wrijven van de injectieplaats, liggen en opstaan, blaten.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachttime(en)

Rund (Vlees en slachtafval): 22 dagen.

Varken (Vlees en slachtafval): 13 dagen.

Schaap (Vlees en slachtafval): 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.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code:

QJ01FA94.

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

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

Macroliden zijn antibiotica met een bacteriostatische werking en remmen essentiële eiwitbiosynthese door hun selectieve binding aan bacterieel 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* van respiratoire oorsprong bij 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, 4e editie, 2018). Er zijn geen klinische breekpunten beschikbaar voor *H. parasuis*. EUCAST noch CLSI hebben standaardmethoden ontwikkeld voor het testen van antibacteriële middelen tegen veterinaire *Mycoplasma*soorten en er zijn dus geen interpretatieve criteria vastgesteld.

Resistentie tegen macroliden kan ontwikkelen door mutaties in genen die ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale eiwitten coderen; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA doelplaats, waardoor gewoonlijk kruisresistentie ontstaat 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.

Naast de antimicrobiële eigenschappen, vertoont tulathromycine een immuunmodulerende en ontstekingsremmende werking in experimentele onderzoeken. In zowel runder- als varkenspolymorfonucleaire cellen (PMN's; neutrofielen), bevordert 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 het anti-inflammatoire en pro-oplossende lipide lipoxine A₄.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

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 uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge mate van distributie en trage eliminatie. De maximale concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,5 µg/ml; deze werd ongeveer 30 minuten (T_{max}) na toediening bereikt. Tulathromycineconcentraties in longweefselhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er zijn sterke aanwijzingen voor substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een trage daling in de systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) van 90 uur in plasma. De 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 het rund 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 uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge mate van distributie en trage eliminatie. De maximale concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,6 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten (T_{max}) na toediening bereikt. Tulathromycineconcentraties in longweefselhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er zijn sterke aanwijzingen voor substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats van de long

is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een trage daling in de systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van ongeveer 91 uur in plasma. De 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}) na toedienen en had een eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 69,7 uur. De plasma-eiwitbinding was ongeveer 60-75%. Na intraveneuze toediening was het distributievolume in steady state (V_{ss}) 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij schapen was 100%.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

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

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Primaire verpakking: Transparante glazen Type I flacon met een chloorbutyl rubberen stop en een aluminium verzegeling.

Verpakkingsgrootte: Kartonnen doos met één flacon.

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

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

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

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

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 op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bimeda Animal Health Limited

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 125416

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 21 augustus 2020

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

15 maart 2024

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

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

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos (50 ml / 100 ml / 250 ml / 500 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Macrosyn 100 mg/ml oplossing voor injectie.

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Tulathromycine 100 mg/ml

3. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml
100 ml
250 ml
500 ml

4. DOELDIERSOORTEN

Rund, varken en schaap.

5. INDICATIES

6. TOEDIENINGSWEGEN

Rund: Voor subcutaan gebruik
Varken en schaap: Voor intramusculair gebruik.

7. WACHTTIJDEN

Wachttijden:
Vlees en slachtafval:
Rund: 22 dagen.
Varken: 13 dagen.
Schaap: 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.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp

Na eerste opening binnen 28 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

12. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

13. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bimeda Animal Health Limited

14. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 125416

15. PARTIJNUMMER

Lot

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Flacon (100 ml / 250 ml / 500 ml)

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Macrosyn 100 mg/ml oplossing voor injectie.

2. GEHALTE AAN WERKZAAM BESTANDDEEL

Tulathromycine 100 mg/ml

3. DOELDIERSOORTEN

Rund, varken en schaap.

4. TOEDIENINGSWEGEN

Rund: Voor subcutaan gebruik.

Varken en schaap: Voor intramusculair gebruik.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

5. WACHTTIJDEN

Wachttijden:

Vlees en slachtafval:

Rund: 22 dagen.

Varken: 13 dagen.

Schaap: 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.

6. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp.

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

Na aanbreken gebruiken voor...

7. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

8. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Bimeda Animal Health Limited

9. PARTIJNUMMER

Lot

**MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE PRIMAIRE VERPAKKINGSEENHEDEN
MOETEN WORDEN VERMELD**

Flacon (50 ml)

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Macrosyn 100 mg/ml oplossing voor injectie voor rund, varken en schaap.

2. KWANTITATIEVE GEGEVENS OVER DE WERKZAME BESTANDDELEN

Tulathromycine 100 mg/ml

3. PARTIJNUMMER

Lot:

4. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp.

Na aanbreken gebruiken voor...

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER:

1. Naam van het diergeneesmiddel

Macrosyn 100 mg/ml oplossing voor injectie voor rund, varken en schaap.

2. Samenstelling

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tulathromycine 100 mg

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Heldere kleurloze tot enigszins gele oplossing voor injectie.

3. Doeldierssoorten

Rund, varken en schaap.

4. Indicaties voor gebruik

Rund

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

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

Varken

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

Schaap

Behandeling van de vroege stadia van infectieuze pododermatitis (voetrot) geassocieerd met virulente *Dichelobacter nodosus* die een systemische behandeling vereist.

5. Contra-indicaties

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

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Kruisresistentie met andere macroliden komt voor. Niet tegelijkertijd toedienen met antimicrobiële middelen met een soortgelijk werkingsmechanisme zoals andere macroliden of lincosamiden.

Schaap:

De werkzaamheid van de antimicrobiële behandeling van voetrot kan worden verminderd door andere factoren, zoals vochtige omgevingsomstandigheden, evenals onangepaste bedrijfsvoering. Behandeling van voetrot dient daarom samen met andere kuddebeheerprogramma's uitgevoerd te worden, bijvoorbeeld zorgen voor een droge omgeving.

Behandeling van mild voetrot met antibiotica wordt niet wenselijk geacht. Tulathromycine toonde beperkte werkzaamheid bij schapen met ernstige klinische verschijnselen van chronische voetrot en dient daarom alleen te worden gegeven in een vroeg stadium van voetrot.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling te worden gebaseerd op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tulathromycine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden, lincosamiden en groep B streptograminen verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie. Indien een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet onmiddellijk een passende behandeling worden toegediend.

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

Het diergeneesmiddel is irriterend voor de ogen. In geval van accidentele blootstelling aan de ogen, de ogen onmiddellijk spoelen met schoon water.

Het diergeneesmiddel kan overgevoeligheid veroorzaken bij huidcontact, zoals roodheid van de huid (erythema) en/of dermatitis.

Bij vermoeden van een overgevoeligheidsreactie na accidentele blootstelling (herkenbaar aan bijv. jeuk, ademhalingsmoeilijkheden, netelroos, zwelling van het gezicht, misselijkheid, braken), dient een passende behandeling te worden toegediend en onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

In geval van accidenteel contact met de huid, de huid onmiddellijk wassen met zeep en water.

Handen wassen 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 dienen contact met het diergeneesmiddel te 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 aangetoond. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Geen bekend.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Bij runderen werden, bij een dosering van drie, vijf of tien keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie van de injectieplaats, zoals rusteloosheid, hoofdschudden, met een klauw over de grond schrapen en een kortdurende afname van voeropname. Milde myocarddegeneratie is waargenomen bij runderen die vijf tot zes keer de aanbevolen dosis kregen.

Bij jonge biggen met een gewicht van ongeveer 10 kg die drie of vijf keer de therapeutische dosis kregen, werden voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie op de injectieplaats, zoals overmatige vocalisatie en rusteloosheid. Kreupelheid werd ook waargenomen wanneer de achterpoot werd gebruikt als de injectieplaats.

Bij lammeren (ongeveer 6 weken oud) werden, bij een dosering van drie of vijf keer de aanbevolen dosis, voorbijgaande symptomen waargenomen die werden toegeschreven aan irritatie op de injectieplaats, zoals achteruit lopen, schudden met het hoofd, wrijven van de injectieplaats, liggen en opstaan, blaten.

Onverenigbaarheden:

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

7. Bijwerkingen

Rund:

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

¹ Voorbijgaand.

² Kan tot 30 dagen aanhouden.

³ Omkeerbare veranderingen gedurende ongeveer 30 dagen na injectie.

Varken:

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

¹ Omkeerbare veranderingen gedurende ongeveer 30 dagen na injectie.

Schaap:

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

¹ Deze verschijnselen zijn voorbijgaand en verdwijnen binnen enkele 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.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Rund

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een eenmalige 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 plaats wordt toegediend.

Varken

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een eenmalige 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 plaats wordt geïnjecteerd.

Schaap

2,5 mg tulathromycine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml/40 kg lichaamsgewicht).

Een eenmalige intramusculaire injectie in de nek.

De felscapsules van 20 mm kunnen veilig tot 30 keer aangeprikt worden en de felscapsules van 30 mm tot 50 keer.

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Voor elke respiratoire aandoening wordt aanbevolen om de dieren te behandelen in een vroeg stadium van de ziekte en de respons op de behandeling binnen 48 uur na injectie te evalueren. Wanneer klinische verschijnselen van de respiratoire aandoening aanhouden of verergeren of als er een terugval optreedt, dient de behandeling te worden gewijzigd, waarbij een ander antibioticum gebruikt dient te worden en de behandeling wordt voortgezet tot klinische verschijnselen zijn verdwenen.

Teneinde een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Bij veelvuldig gebruik van de flacon wordt het gebruik van een opzuignaald of multi-dosis spuit aanbevolen om overmatig aanprikken van de stop te voorkomen.

10. Wachttijden

Vlees en slachtafval:

Rund: 22 dagen.

Varken: 13 dagen.

Schaap: 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 op het desbetreffende diergeneesmiddel 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 het diergeneesmiddel

Diergeneesmiddel op voorschrift.

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

REG NL 125416

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

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

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

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

15 maart 2024

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelenbank 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 en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

Bimeda Animal Health Limited

Unit 2/3/4 Airton Close

Tallaght

Dublin 24

IERLAND

Tel: +353 1 4667900

17. Overige informatie

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

Macroliden zijn antibiotica met een bacteriostatische werking en remmen essentiële eiwitbiosynthese door hun selectieve binding aan bacterieel 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* van respiratoire oorsprong bij 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, 4e editie, 2018). Er zijn geen klinische breekpunten beschikbaar voor *H. parasuis*. EUCAST noch CLSI hebben standaardmethoden ontwikkeld voor het testen van antibacteriële middelen tegen veterinaire Mycoplasmasoorten en er zijn dus geen interpretatieve criteria vastgesteld.

Resistentie tegen macroliden kan ontwikkelen door mutaties in genen die ribosomaal RNA (rRNA) of sommige ribosomale eiwitten coderen; door enzymatische modificatie (methylering) van de 23S rRNA doelplaats, waardoor gewoonlijk kruisresistentie ontstaat 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

Naast de antimicrobiële eigenschappen, vertoont tulathromycine een immuunmodulerende en ontstekingsremmende werking in experimentele onderzoeken. In zowel runder- als varkenspolymorfonucleaire cellen (PMN's; neutrofielen), bevordert 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 het 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 uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge mate van distributie en trage eliminatie. De maximale concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,5 µg/ml; deze werd ongeveer 30 minuten (T_{max}) na toediening bereikt. Tulathromycineconcentraties in longweefselhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er zijn sterke aanwijzingen voor substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een trage daling in de systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) van 90 uur in plasma. De 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 het rund 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 uitgebreide absorptie, gevolgd door een hoge mate van distributie en trage eliminatie. De maximale concentratie (C_{max}) in plasma was ongeveer 0,6 µg/ml; dit werd ongeveer 30 minuten (T_{max}) na toediening bereikt. Tulathromycineconcentraties in longweefselhomogenaat waren aanzienlijk hoger dan die in plasma. Er zijn sterke aanwijzingen voor substantiële accumulatie van tulathromycine in neutrofielen en alveolaire macrofagen. De *in vivo* concentratie van tulathromycine op de infectieplaats van de long is echter niet bekend. Piekconcentraties werden gevolgd door een trage daling in de systemische blootstelling met een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) van ongeveer 91 uur in plasma. De 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}) na toedienen en had een eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) van 69,7 uur. De plasma-eiwitbinding was ongeveer 60-75%. Na intraveneuze toediening was het distributievolume in steady state (V_{ss}) 31,7 l/kg. De biologische beschikbaarheid van tulathromycine na intramusculaire toediening bij schapen was 100%.

KANALISATIE:

UDD
