

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

Hulpstof:

Monothioglycerol 5 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Rund, varken en schaap

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Rund

Behandeling en metafylaxe van respiratoire ziekte 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 ziekte 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.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij bekende gevallen van overgevoeligheid voor macrolide-antibiotica of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

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

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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, nationale en regionale 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 bijsluiters 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.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Subcutane toediening van het diergeneesmiddel aan runderen veroorzaakt zeer vaak voorbijgaande pijnreacties en lokale zwellingen op de injectieplaats die tot 30 dagen kunnen aanhouden. Dergelijke reacties werden niet waargenomen bij varkens en schapen na intramusculaire toediening.

Pathomorfologische reacties op de injectieplaats (inclusief omkeerbare veranderingen van congestie, oedeem, fibrose en bloeding) komen zeer vaak voor gedurende ongeveer 30 dagen na injectie bij runderen en varkens.

Bij schapen komen voorbijgaande symptomen van ongemak (kopschudden, wrijven van de injectieplaats, terugdeinzen) zeer vaak voor na intramusculaire injectie. Deze symptomen verdwijnen binnen een paar minuten.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

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.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

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 symptomen 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 symptomen 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 berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. Bij veelvuldig gebruik van de injectieflacon 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.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

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.

4.11 Wachtijd(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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica voor systemisch gebruik, macroliden.

ATCvet-code: QJ01FA94

5.1 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 transposons, 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.

5.2 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 toedienen 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%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Monothioglycerol
Propyleenglycol
Citraenzuur
Zoutzuur, geconcentreerd
Natriumhydroxide (voor aanpassing van pH)
Water voor injecties

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

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

Verpakkingsgrootte: Kartonnen doos met één injectieflacon.

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

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

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

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

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

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

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE-V571146

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 17/09/2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

21/06/2022

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Op diergeneeskundig voorschrift