

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Macrosyn 100 mg/ml Injektionslösung für Rinder, Schweine und Schafe

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Ein ml enthält:**

**Wirkstoff:**

Tulathromycin 100 mg

**Sonstige Bestandteile:**

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Monothioglycerol	5 mg
Propylenglykol	
Citronensäure	
Konzentrierte Salzsäure	
Natriumhydroxid, (zur pH-Einstellung)	
Wasser für Injektionszwecke	

Klare farblose bis leicht gelbliche Lösung ohne sichtbare Partikel.

## 3. KLINISCHE ANGABEN

### 3.1 Zieltierarten

Rinder, Schweine und Schafe

### 3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierarten

#### Rinder

Zur Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Rindern (BRD), verursacht durch gegenüber Tulathromycin empfindliche *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis*. Vor einer metaphylaktischen Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Herde nachgewiesen sein.

Behandlung der infektiösen Keratokonjunktivitis (IBK) bei Rindern, verursacht durch gegenüber Tulathromycin empfindliche *Moraxella bovis*.

#### Schweine

Zur Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen bei Schweinen (SRD), verursacht durch gegenüber Tulathromycin empfindliche *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica*. Vor einer metaphylaktischen Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung innerhalb der Herde

nachgewiesen sein. Das Tierarzneimittel darf nur angewendet werden, wenn erwartet wird, dass die Schweine innerhalb der nächsten 2–3 Tage die Erkrankung entwickeln.

#### Schafe

Zur Behandlung der frühen Stadien der infektiösen Pododermatitis (Moderhinke), verursacht durch virulente *Dichelobacter nodosus*, die eine systemische Behandlung erforderlich machen.

### **3.3 Gegenanzeigen**

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

### **3.4 Besondere Warnhinweise**

Kreuzresistenz tritt bei anderen Makroliden auf. Nicht gleichzeitig mit antimikrobiellen Mitteln mit einer ähnlichen Wirkungsweise, wie anderen Makroliden oder Lincosamiden verabreichen.

Schafe:

Die Wirksamkeit einer antimikrobiellen Behandlung der Moderhinke kann durch andere Faktoren herabgesetzt werden, wie z. B. durch feuchte Umgebungsbedingungen oder eine unangemessene Führung des Haltungsbetriebs. Die Behandlung der Moderhinke sollte daher zusammen mit anderen Maßnahmen für das Herdenmanagement durchgeführt werden, wie z. B. der Bereitstellung einer trockenen Umgebung.

Eine antibiotische Behandlung der gutartigen Moderhinke wird nicht als angemessen betrachtet. Tulathromycin zeigte eine begrenzte Wirksamkeit bei Schafen mit schweren klinischen Symptomen oder chronischer Moderhinke und sollte daher nur im frühen Stadium der Moderhinke gegeben werden.

### **3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte sich auf eine Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien stützen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie entsprechend den lokalen (für die Region, den Haltungsbetrieb geltenden) epidemiologischen Hinweisen zur Empfindlichkeit der Zielbakterien erfolgen. Bei der Anwendung des Tierarzneimittels sind die offiziellen nationalen und regionalen Regelungen zur Anwendung von Antibiotika zu beachten.

Eine von den Anweisungen in der Fachinformation des Tierarzneimittels abweichende Anwendung kann die Prävalenz von Tulathromycin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit einer Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Gruppe B-Streptograminen aufgrund möglicher Kreuzresistenzen herabsetzen.

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion ist unverzüglich eine entsprechende Behandlung durchzuführen.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Das Tierarzneimittel reizt die Augen. Bei versehentlichem Augenkontakt die Augen sofort mit reichlich Wasser spülen.

Das Tierarzneimittel kann bei Hautkontakt zur Überempfindlichkeit führen, die sich z. B. in einer Rötung der Haut (Erythem) und/oder einer Dermatitis äußert. Bei versehentlichem Verschütten auf die Haut die betroffene Hautstelle sofort mit Wasser und Seife reinigen.

Nach Gebrauch Hände waschen.

Bei versehentlicher Selbstinjektion ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika sollten den Kontakt mit dem Tierarzneimittel meiden.

#### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

### 3.6 Nebenwirkungen

Rinder:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>1</sup> Schwellungen an der Injektionsstelle <sup>2</sup> Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle (Stauungen, Ödeme, Fibrosen und Hämorrhagie) <sup>3</sup>
--	---

<sup>1</sup> vorübergehend

<sup>2</sup> kann bis zu 30 Tage bestehen

<sup>3</sup> reversible Veränderungen für etwa 30 Tage nach der Injektion

Schweine:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Pathomorphologische Reaktionen an der Injektionsstelle (Stauungen, Ödeme, Fibrosen und Hämorrhagie) <sup>1</sup>
--	--

<sup>1</sup> reversible Veränderungen für etwa 30 Tage nach der Injektion

Schafe:

Sehr häufig (> 1 Tier / 10 behandelte Tiere):	Anzeichen von Unwohlsein (Zurückweichen, Kopfschütteln) Pruritus (Juckreiz) an der Injektionsstelle <sup>1</sup>
--	--

<sup>1</sup> Diese Anzeichen sind vorübergehend und verschwinden innerhalb weniger Minuten.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie auch im Abschnitt 16 der Packungsbeilage.

### 3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

#### Trächtigkeit und Laktation:

Tierexperimentelle Studien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene, fetotoxische oder maternotoxische Wirkungen. Die Sicherheit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit und Laktation wurde nicht untersucht. Die Anwendung sollte daher nur nach einer entsprechenden Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt erfolgen.

### 3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Keine bekannt.

### 3.9 Art der Anwendung und Dosierung

#### Rind

Subkutane Anwendung.

Einmalige subkutane Injektion mit einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht). Zur Behandlung von Rindern über 300 kg Körpergewicht ist die Dosis so aufzuteilen, dass nicht mehr als 7,5 ml an einer Injektionsstelle gegeben werden.

#### Schwein

Intramuskuläre Anwendung.

Einmalige intramuskuläre Injektion einer Dosis von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht) in den Nacken.

Zur Behandlung von Schweinen über 80 kg Körpergewicht ist die Dosis so aufzuteilen, dass nicht mehr als 2 ml an einer Injektionsstelle gegeben werden.

Bei Atemwegserkrankungen wird empfohlen, die Tiere in einem frühen Stadium der Erkrankung zu behandeln und das Ansprechen auf die Behandlung innerhalb von 48 Stunden nach der Injektion zu kontrollieren. Sollten die Anzeichen der Atemwegserkrankung fortbestehen oder sich verschlimmern oder sollte ein Rückfall auftreten, so ist ein Therapiewechsel zu einem anderen Antibiotikum vorzunehmen und die Behandlung damit fortzusetzen, bis die klinischen Symptome abgeklungen sind.

#### Schaf

Intramuskuläre Anwendung.

Einmalige intramuskuläre Injektion von 2,5 mg Tulathromycin/kg Körpergewicht (entsprechend 1 ml/40 kg Körpergewicht) in den Nacken.

Zur Gewährleistung der korrekten Dosierung sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um Unterdosierungen zu vermeiden. Bei Mehrdosenbehältnissen wird die Verwendung einer Aspirationsnadel oder Mehrdosenspritze empfohlen, um ein zu häufiges Anstechen des Stopfens zu vermeiden.

Die 20-mm-Kappen können gefahrlos bis zu 30 Mal durchstochen werden und die 30-mm-Kappen bis zu 50 Mal.

### 3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

Bei Rindern wurden nach Anwendung des Drei-, Fünf- und Zehnfachen der empfohlenen Dosis vorübergehende Symptome beobachtet, die mit Beschwerden an der Injektionsstelle in Zusammenhang gebracht wurden und sich in Unruhe, Kopfschütteln, Scharren mit den Hufen und einer kurzzeitigen Abnahme der Futteraufnahme äußerten. Bei Rindern, die das 5- bis 6-Fache der empfohlenen Dosis erhielten, wurde eine leichte myokardiale Degeneration beobachtet.

Bei jungen Schweinen mit einem Körpergewicht von ungefähr 10 kg wurden nach Anwendung des Drei- oder Fünffachen der therapeutischen Dosis vorübergehende Symptome beobachtet, die mit Beschwerden an der Injektionsstelle in Zusammenhang gebracht wurden und sich in exzessivem Schreien und Unruhe äußerten. Wenn das Hinterbein als Injektionsstelle benutzt wurde, wurde auch Lahmheit beobachtet.

Bei Lämmern (ca. 6 Wochen alt) wurden bei Dosierungen vom Drei- oder Fünffachen der empfohlenen Dosis vorübergehende Anzeichen für Beschwerden an der Injektionsstelle beobachtet, einschließlich Rückwärtsgehen, Kopfschütteln, Reiben der Injektionsstelle, Hinlegen und Aufstehen sowie Blöken.

### 3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

### 3.12 Wartezeit(en)

Rinder (Essbare Gewebe): 22 Tage.

Schweine (Essbare Gewebe): 13 Tage.

Schafe (Essbare Gewebe): 16 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

Bei trächtigen Tieren, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist, nicht innerhalb von 2 Monaten vor dem voraussichtlichen Geburtstermin anwenden.

## 4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

### 4.1 ATCvet-Code:

QJ01FA94

### 4.2 Pharmakodynamik

Tulathromycin ist ein halbsynthetisches Makrolidantibiotikum, das aus einem Fermentationsprodukt gewonnen wird. Es unterscheidet sich von anderen Makroliden durch seine lang anhaltende Wirkung, die zum Teil auf seine 3 Aminogruppen zurückgeführt wird. Deshalb wird diese chemische Subklasse auch als „Triamilid“ bezeichnet.

Makrolide sind bakteriostatisch wirksame Antibiotika, die die Biosynthese essentieller Proteine durch ihre selektive Bindung an die ribosomale RNA von Bakterien hemmen. Sie entfalten ihre Wirkung durch Stimulation der Dissoziation der Peptidyl-tRNA an den Ribosomen während des Translokationsprozesses.

Tulathromycin ist *in vitro* wirksam gegen *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* und *Mycoplasma bovis* sowie *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* und *Bordetella bronchiseptica* und somit gegen die bakteriellen Erreger, die am häufigsten bei Atemwegserkrankungen bei Rindern bzw. Schweinen beteiligt sind. Bei einigen Isolaten von *Histophilus somni* und *Actinobacillus pleuropneumoniae* wurden erhöhte Werte minimaler Hemmkonzentrationen (MHK) nachgewiesen. Bei Schafen wurde eine *In-vitro*-Aktivität gegen *Dichelobacter nodosus (vir)*, den bakteriellen Erreger, der am häufigsten die infektiöse Pododermatitis (Moderhinke) bei Schafen verursacht, nachgewiesen.

Tulathromycin ist *in vitro* auch wirksam gegen *Moraxella bovis*, den bakteriellen Erreger, der am häufigsten bei infektiöser Keratokonjunktivitis (IBK) bei Rindern beteiligt ist.

Das CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) hat die MHK als klinische Grenzwerte für Tulathromycin gegen *M. haemolytica*, *P. multocida* und *H. somni* mit bovinem respiratorischen Ursprung und *P. multocida* und *B. bronchiseptica* mit porcinem respiratorischen Ursprung festgelegt als  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$  empfindlich und  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$  resistent. Für *A. pleuropneumoniae* mit porcinem respiratorischen Ursprung wird der Empfindlichkeitsgrenzwert auf  $\leq 64 \mu\text{g/ml}$  festgelegt. Das CLSI hat auch klinische Grenzwerte für Tulathromycin veröffentlicht, die auf einer Agargel-Diffusionsmethode basieren (CLSI-Dokument VET08, 4th ed, 2018). Für *H. parasuis* sind keine klinischen Grenzwerte verfügbar. Weder EUCAST noch CLSI haben Standardmethoden für Tests auf antibakterielle

Wirkstoffe gegen veterinärmedizinisch relevante Mykoplasma-Arten entwickelt, daher wurden hier keine Interpretationskriterien definiert.

Eine Resistenz gegenüber Makroliden kann sich durch Mutation der Gene, die für die ribosomale RNA (rRNA) oder einige andere ribosomale Eiweiße kodieren, entwickeln. Die enzymatische Modifikation (Methylierung) der 23S rRNA Zielstelle führt allgemein zur Kreuzresistenz mit Lincosamiden und Streptograminen der Gruppe B (MLS<sub>B</sub>-Resistenz). Eine Resistenz entwickelt sich auch durch enzymatische Inaktivierung oder Makrolid-Efflux. Eine MLS<sub>B</sub>-Resistenz kann physisch bedingt sein oder anderweitig hervorgerufen werden. Die Resistenz kann chromosomal determiniert oder plasmid-codiert sein und über Transposons oder Plasmide übertragen werden.

Zusätzlich zu seinen antimikrobiellen Eigenschaften zeigt Tulathromycin in experimentellen Studien immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkungen. In polymorphkernigen Zellen (PMN; Neutrophile) von Rindern und Schweinen fördert Tulathromycin die Apoptose (programmierter Zelltod) und die Clearance von apoptotischen Zellen durch Makrophagen. Es senkt die Bildung der pro-inflammatorischen Mediatoren Leukotrien B<sub>4</sub> und CXCL-8 und induziert die Bildung des antiinflammatorischen und auflösungsfördernden Lipids Lipoxin A<sub>4</sub>.

### 4.3 Pharmakokinetik

Das pharmakokinetische Profil des Tierarzneimittels bei Rindern nach einmaliger subkutaner Gabe von 2,5 mg/kg Körpergewicht war charakterisiert durch eine rasche und umfangreiche Resorption gefolgt von einer sehr guten Verteilung und einer langsamen Elimination. Die Höchstkonzentration ( $C_{max}$ ) im Plasma wird ungefähr 30 Minuten ( $T_{max}$ ) nach der Gabe erreicht und beträgt etwa 0,5 µg/ml. Die Tulathromycin-Konzentrationen im Lungenhomogenat waren beträchtlich höher als im Plasma. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Tulathromycin sich in Neutrophilen und alveolaren Makrophagen in beträchtlichem Umfang anreichert, jedoch ist die *In-vivo*-Konzentration von Tulathromycin am Infektionsort in der Lunge unbekannt. Auf die Spitzenkonzentrationen folgt ein langsamer Abfall der systemischen Verfügbarkeit mit einer scheinbaren Eliminations-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 90 Stunden im Plasma. Die Plasmaproteinbindung ist mit etwa 40 % gering. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ ) nach intravenöser Anwendung betrug 11 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach subkutaner Anwendung bei Rindern betrug etwa 90 %.

Bei Schweinen ist das pharmakokinetische Profil des Tierarzneimittels nach einmaliger intramuskulärer Anwendung von 2,5 mg/kg Körpergewicht auch durch eine rasche und umfangreiche Resorption gekennzeichnet, auf die eine sehr gute Verteilung und eine langsame Ausscheidung folgen. Die Höchstkonzentration ( $C_{max}$ ) im Plasma betrug ungefähr 0,6 µg/ml und war ungefähr 30 Minuten nach Gabe der Dosis erreicht ( $T_{max}$ ). Die Tulathromycin-Konzentrationen im Lungenhomogenat waren beträchtlich höher als im Plasma. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass Tulathromycin sich in einem erheblichen Umfang in Neutrophilen und alveolaren Makrophagen anreichert, jedoch ist die *In-vivo*-Konzentration von Tulathromycin am Infektionsort in der Lunge unbekannt. Auf die Spitzenkonzentrationen folgt ein langsamer Abfall der systemischen Verfügbarkeit mit einer scheinbaren Eliminations-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von ungefähr 91 Stunden im Plasma. Die Plasmaproteinbindung ist mit etwa 40 % gering. Das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ ) nach intravenöser Anwendung betrug 13,2 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach subkutaner Anwendung bei Rindern betrug etwa 88 %.

Bei Schafen zeigte das pharmakokinetische Profil von Tulathromycin nach einmaliger intramuskulärer Anwendung von 2,5 mg/kg Körpergewicht eine Höchstkonzentration ( $C_{max}$ ) im Plasma von 1,19 µg/ml, die etwa 15 Minuten ( $T_{max}$ ) nach der Anwendung erreicht wurde, und eine Eliminations-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von 69,7 Stunden. Die Plasmaproteinbindung betrug ungefähr 60–75 %. Nach intravenöser Anwendung betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State ( $V_{ss}$ ) 31,7 l/kg. Die Bioverfügbarkeit von Tulathromycin nach intramuskulärer Anwendung bei Schafen betrug 100 %.

## **5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

### **5.2 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre.  
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/ Anbruch des Behältnisses: 28 Tage.

### **5.3 Besondere Lagerungshinweise**

Für dieses Tierarzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses**

#### Umverpackung:

Durchstechflasche aus Klarglas Typ I mit Chlorbutyl-Gummistopfen und Aluminiumsiegel.

#### Packungsgröße:

Faltschachtel mit einer Durchstechflasche.

#### Durchstechflaschengrößen:

50 ml, 100 ml, 250 ml und 500 ml.

Die 500-ml-Durchstechflaschen dürfen nicht für Schweine und Schafe verwendet werden.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **5.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.

Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

## **6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS**

Bimeda Animal Health Limited

## **7. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

BE-V571146

## **8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erstzulassung: 17/09/2020

## **9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**



21/11/2024

## **10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN**

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>)