

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Macrosyn 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene:

### Principio attivo:

Tulatromicina 100 mg

### Eccipiente:

Monotio glicerolo 5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente da incolore a giallastra, priva di particelle visibili.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Specie di destinazione

Bovini, suini e ovini.

### 4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

#### Bovini

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria dei bovini (BRD) associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* suscettibile a tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto.

Trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis* suscettibile a tulatromicina.

#### Suini

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria dei suini (SRD) associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica* suscettibile a tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se si prevede che i suini manifestino la malattia entro 2-3 giorni.

#### Ovini

Trattamento delle fasi iniziali della pododermatite infettiva (pedaina) associata al *Dichelobacter nodosus* virulento, che richiede un trattamento sistemico.

### 4.3 Controindicazioni

Non utilizzare in casi di nota ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o a qualsiasi eccipiente.

### 4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

Ovini:

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pododermatite infettiva potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le condizioni ambientali umide, nonché da una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pododermatite infettiva deve quindi essere effettuato insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pododermatite infettiva benigna non è considerato opportuno. La tularomicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pododermatite infettiva cronica, e pertanto deve essere somministrata solo in una fase iniziale della pedaina.

### 4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

#### Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del prodotto deve essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia dovrebbe basarsi su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla sensibilità dei batteri target.

E' necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali, sull'uso di antimicrobici quando si utilizza il prodotto. L'uso del prodotto che si discosta dalle istruzioni fornite nel RCP può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tularomicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B a causa di una potenziale resistenza crociata.

Se si verifica una reazione di ipersensibilità, deve essere somministrato senza indugio un trattamento opportuno.

#### Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Il prodotto è irritante per gli occhi. Nel caso di esposizione accidentale degli occhi, sciacquarli immediatamente con acqua corrente.

Il prodotto può causare sensibilizzazione per contatto con la cute, con conseguente arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite. In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta.

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di esposizione accidentale (riconosciuta da ad es. prurito, difficoltà respiratorie, orticaria, gonfiore sul viso, nausea, vomito), deve essere somministrato un trattamento appropriato. Consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglio illustrativo o l'etichetta.

Le persone con nota ipersensibilità agli antibiotici macrolidi dovrebbero evitare il contatto con il farmaco veterinario.

#### **4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)**

La somministrazione sottocutanea del medicinale veterinario nei bovini provoca molto comunemente reazioni dolorose transitorie e gonfiori locali presso il sito di iniezione, che possono persistere per un massimo di 30 giorni. Tali reazioni non sono state osservate in suini e ovini in seguito a somministrazione intramuscolare.

Le reazioni patomorfologiche del sito di iniezione (compresi i cambiamenti reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono molto comuni per circa 30 giorni dopo l'iniezione nei bovini e nei suini.

Negli ovini i segni transitori di fastidio (scuotimento della testa, sfregamento del sito di iniezione, indietreggiamento) sono molto comuni in seguito all'iniezione intramuscolare. Questi segni scompaiono nel giro di pochi minuti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

#### **4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione**

Gli studi di laboratorio su ratti e conigli non hanno prodotto alcuna evidenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario non è stata stabilita durante la gravidanza e l'allattamento. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio/rischio del veterinario responsabile.

#### **4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione**

Nessuna conosciuta.

#### **4.9 Posologia e via di somministrazione**

##### Bovini

Uso sottocutaneo.

Una singola iniezione sottocutanea di 2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/40 kg di peso corporeo). Per il trattamento di bovini di peso corporeo superiore a 300 kg, dividere la dose in modo che non siano iniettati più di 7,5 ml in un unico sito.

##### Suini

Uso intramuscolare.

Una singola iniezione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/40 kg di peso corporeo) sul collo.

Per il trattamento di suini di peso corporeo superiore a 80 kg, dividere la dose in modo che non vengano iniettati più di 2 ml in un unico sito.

Per qualsiasi patologia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle prime fasi della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dall'iniezione. Se i segni clinici della malattia respiratoria persistono o aumentano, o se si verifica una ricaduta, il trattamento deve essere modificato, utilizzando un altro antibiotico, e continuato fino a quando i segni clinici scompaiono.

##### Ovini

Uso intramuscolare.

Una singola iniezione intramuscolare di 2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/40 kg di peso corporeo) sul collo.

Per garantire un corretto dosaggio, il peso corporeo deve essere determinato nel modo più preciso possibile per evitare un sottodosaggio. Qualora sia necessario prelevare più volte la soluzione dallo stesso flacone, si consiglia di utilizzare un ago di aspirazione o una siringa multidose per evitare un'eccessiva perforazione del tappo.

I tappi da 20 mm possono essere perforati in modo sicuro fino a 30 volte e i tappi da 30 mm fino a 50 volte.

#### **4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario**

Nei bovini, a dosaggi di tre, cinque o dieci volte la dose raccomandata, sono stati osservati segni transitori attribuibili alla dolorabilità nel sito di iniezione, tra cui irrequietezza, scuotimento della testa, scalpito e breve diminuzione dell'assunzione di alimento. Una lieve degenerazione del miocardio è stata osservata in bovini che hanno ricevuto da cinque a sei volte la dose raccomandata.

Nei suinetti con peso corporeo di circa 10 kg, a dosaggi da tre a cinque volte la dose terapeutica raccomandata, sono stati osservati segni transitori attribuibili alla dolorabilità nel sito di iniezione, come un'eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. È stata osservata anche zoppia quando la zampa posteriore è stata utilizzata come sito di iniezione.

Negli agnelli (nati da circa 6 settimane), a dosaggi da tre a cinque volte la dose raccomandata, sono stati osservati segni transitori attribuibili alla dolorabilità nel sito di iniezione, tra cui indietreggiare, scuotere la testa, sfregare il punto di iniezione, sdraiarsi e alzarsi, belare.

#### **4.11 Tempo(i) di attesa**

Bovini (Carne e visceri): 22 giorni.

Suini (Carne e visceri): 13 giorni.

Ovini (Carne e visceri): 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi prima della data prevista per il parto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

Gruppo farmacoterapeutico: Antibatterici per uso sistemico, macrolidi.

Codice ATCvet: QJ01FA94

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

La tulatromicina è un agente antimicrobico macrolide semi-sintetico, che proviene da un prodotto di fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata d'azione che è, in parte, dovuta ai suoi tre gruppi amminici; pertanto le è stata attribuita la denominazione chimica di sottoclasse della triamilide.

I macrolidi sono antibiotici ad azione batteriostatica e inibiscono la biosintesi delle proteine essenziali mediante il loro legame selettivo con l'RNA ribosomiale batterico. Essi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina possiede attività *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, e *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i patogeni batterici più comunemente associati alle malattie respiratorie dei bovini e dei suini, rispettivamente. Un aumento dei valori di concentrazione minima inibitoria (MIC) sono stati trovati in alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. È stata dimostrata l'attività *in vitro* di *Dichelobacter nodosus* (*vir*), il patogeno batterico più comunemente associato con la pododermatite infettiva (pedaina) negli ovini.

La tulatromicina possiede anche attività *in vitro* contro la *Moraxella bovis*, il patogeno batterico più comunemente associato alla cheratoconjuntivite infettiva bovina (IBK).

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a  $\leq 16$   $\mu\text{g/ml}$  sensibile e  $\geq 64$   $\mu\text{g/ml}$  resistente.

Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint di sensibilità è fissato a  $\leq 64$   $\mu\text{g/ml}$ .

Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4a ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare gli agenti antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può manifestarsi tramite mutazioni nei geni che codificano l'RNA ribosomiale (rRNA) o alcune proteine ribosomiali; tramite modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio dell'rRNA 23S, che generalmente genera una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS<sub>B</sub>); tramite inattivazione enzimatica; o tramite efflusso di macrolidi. La resistenza MLS<sub>B</sub> può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile, se associata a trasposoni, plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra azioni immunomodulanti e antinfiammatorie in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleari sia bovine che suine (PMN; neutrofili), la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche tramite macrofagi. Abbassa la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 e induce la produzione di lipoxina lipidica A4 antinfiammatoria e pro-risolutiva.

## 5.2 Informazioni farmacocinetiche

Nel bovino, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, quando somministrata come singola dose sottocutanea di 2,5 mg/kg di peso corporeo, è stato caratterizzato da un assorbimento rapido e ampio, seguito da un'elevata distribuzione e da una lenta eliminazione. La concentrazione massima ( $C_{\text{max}}$ ) nel plasma è stata di circa 0,5  $\mu\text{g/ml}$ ; essa è stata raggiunta circa 30 minuti post-dosaggio ( $T_{\text{max}}$ ). Le concentrazioni di tulatromicina nell'omogenato polmonare sono state notevolmente superiori a quelle nel plasma. C'è stata una forte evidenza di un notevole accumulo di tulatromicina nei neutrofili e macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* di tulatromicina nel sito di infezione del polmone non è nota. Le concentrazioni di picco sono state seguite da un lento declino dell'esposizione sistemica con un'emivita di eliminazione evidente ( $t_{1/2}$ ) di 90 ore nel plasma. Il legame delle proteine plasmatiche è stato basso, circa il 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{\text{ss}}$ ) determinato in seguito a somministrazione endovenosa è stato di 11 l/kg. La biodisponibilità di tulatromicina in seguito a somministrazione sottocutanea nei bovini è stata di circa il 90%.

Nei suini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, quando somministrata come singola dose intramuscolare di 2,5 mg/kg di peso corporeo, è stato anche caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato, seguito da un'elevata distribuzione e da una lenta eliminazione. La concentrazione massima ( $C_{max}$ ) nel plasma è stata di circa 0,6 µg/ml; essa è stata raggiunta circa 30 minuti post-dosaggio ( $T_{max}$ ). Le concentrazioni di tulatromicina nell'omogenato polmonare sono state notevolmente superiori a quelle nel plasma. C'è stata una forte evidenza di un notevole accumulo di tulatromicina nei neutrofili e macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* di tulatromicina nel sito di infezione del polmone non è nota. Le concentrazioni di picco sono state seguite da un lento declino dell'esposizione sistemica con un'emivita di eliminazione evidente ( $t_{1/2}$ ) di circa 91 ore nel plasma. Il legame delle proteine plasmatiche è stato basso, circa il 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) determinato in seguito a somministrazione endovenosa è stato di 13,2 l/kg. La biodisponibilità di tulatromicina in seguito a somministrazione intramuscolare nei suini è stata di circa l'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico della tulatromicina, quando somministrata come singola dose intramuscolare di 2,5 mg/kg di peso corporeo, ha raggiunto una concentrazione massima nel plasma ( $C_{max}$ ) di 1,19 µg/ml in circa 15 minuti ( $T_{max}$ ) post-dosaggio e ha presentato un'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) di 69,7 ore. Il legame delle proteine plasmatiche è stato di circa il 60-75%. In seguito al dosaggio endovenoso, il volume di distribuzione allo stato stazionario ( $V_{ss}$ ) è stato di 31,7 l/kg. La biodisponibilità di tulatromicina in seguito a somministrazione intramuscolare negli ovini è stata di circa il 100%.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Monotio glicerolo  
Glicole propilenico  
Acido citrico  
Acido cloridrico, concentrato  
Idrossido di sodio, (per la regolazione del pH)  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità principali**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

### **6.3 Periodo di validità**

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 2 anni.  
Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e composizione del confezionamento primario**

Scatola di cartone contenente un flacone in vetro trasparente di tipo I da 50 ml, da 100 ml, da 250 ml o da 500 ml chiuso con un tappo in gomma clorobutilica ed una ghiera in alluminio.

I flaconi da 500 ml non devono essere utilizzati per i suini e gli ovini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo**

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Scatola contenente un flacone da 50 ml	A.I.C. n. 105434017
Scatola contenente un flacone da 100 ml	A.I.C. n. 105434029
Scatola contenente un flacone da 250 ml	A.I.C. n. 105434031
Scatola contenente un flacone da 500 ml	A.I.C. n. 105434043

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 26/01/2021

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2022

**DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO**

<Non pertinente.>

**MODALITÀ DI DISPENSAZIONE**

Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**

Scatola di cartone (50 ml / 100 ml / 250 ml / 500 ml)

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Macrosyn 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini  
Tulatromicina

**2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI**

Tulatromicina 100 mg/ml

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile

**4. CONFEZIONI**

50 ml  
100 ml  
250 ml  
500 ml

**5. SPECIE DI DESTINAZIONE**

Bovini, suini e ovini

**6. INDICAZIONE(I)****7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Bovini: per uso sottocutaneo.  
Suini e ovini: per uso intramuscolare.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

**8. TEMPO(I) DI ATTESA**

Tempi di attesa:  
Carne e visceri:  
Bovini: 22 giorni.  
Suini: 13 giorni.  
Ovini: 16 giorni.

Usa non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.  
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi prima della data prevista per il parto.

**9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

**10. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la prima apertura del confezionamento primario, usare entro 28 giorni.

**11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI**

Smaltimento: leggere il foglietto illustrativo.

**13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE**

Solo per uso veterinario. Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

**14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**16. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 105434017  
A.I.C. n. 105434029  
A.I.C. n. 105434031  
A.I.C. n. 105434043

**17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE**

Lotto

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

Flacone da 100 ml / 250 ml / 500 ml

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Macrosyn 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini  
Tulatromicina

**2. INDICAZIONE DEI PRINCIPI ATTIVI**

Tulatromicina 100 mg/ml

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile

**4. CONFEZIONI**

100 ml  
250 ml  
500 ml

**5. SPECIE DI DESTINAZIONE**

Bovini, suini e ovini

**6. INDICAZIONE(I)****7. MODALITÀ E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Bovini: per uso sottocutaneo.  
Suini e ovini: per uso intramuscolare.

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

**8. TEMPO(I) DI ATTESA**

Tempi di attesa:  
Carne e visceri:  
Bovini: 22 giorni.  
Suini: 13 giorni.  
Ovini: 16 giorni.

Usò non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.  
Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi prima della data prevista per il parto.

**9. SE NECESSARIO, AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

Prima dell'uso leggere il foglietto illustrativo.

**10. DATA DI SCADENZA**

SCAD

Dopo la prima apertura del confezionamento primario, usare entro 28 giorni

Dopo la prima perforazione del tappo in gomma del flacone, usare entro

**11. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**12. OVE NECESSARIO, PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEI MEDICINALI NON UTILIZZATI O DEI RIFIUTI**

**13. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI RELATIVE A FORNITURA ED IMPIEGO, SE PERTINENTE**

Solo per uso veterinario. Da vendersi soltanto dietro presentazione di ricetta medico veterinaria in triplice copia non ripetibile

**14. LA SCRITTA “TENERE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI”**

**15. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**16. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 105434029

A.I.C. n. 105434031

A.I.C. n. 105434043

**17. NUMERO DEL LOTTO DI FABBRICAZIONE**

Lotto

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**Flacone da 50 ml**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Macrosyn 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini  
Tulatromicina

**2. QUANTITÀ DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Tulatromicina 100 mg/ml

**3. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O NUMERO DI DOSI**

50 ml

**4. VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Bovini: sottocutanea  
Suini e ovini: intramuscolare

**5. TEMPO(I) DI ATTESA**

Tempi di attesa:  
Carne e visceri:  
Bovini: 22 giorni.  
Suini: 13 giorni.  
Ovini: 16 giorni.

Usò non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

**6. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**7. DATA DI SCADENZA**

SCAD  
Dopo la prima apertura del confezionamento primario, usare entro 28 giorni.  
Dopo la prima perforazione del tappo in gomma del flacone, usare entro

**8. LA SCRITTA “SOLO PER USO VETERINARIO”**

Solo per uso veterinario.

## **B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**



**FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:**  
**Macrosyn 100 mg/ml soluzione per iniezione per bovini, suini e ovini**

**1. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO E DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE, SE DIVERSI**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

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

**2. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO**

Macrosyn 100 mg/ml soluzione iniettabile per bovini, suini e ovini.  
Tulatromicina.

**3. INDICAZIONE DEL(I)PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) E DEGLI ALTRI INGREDIENTI**

Tulatromicina	100 mg/ml
Monotio glicerolo	5 mg/ml

Soluzione iniettabile trasparente da incolore a giallastra.

**4. INDICAZIONE(I)**

**Bovini**

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria dei bovini associata a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis* suscettibile a tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto.

Trattamento della cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK) associata a *Moraxella bovis* suscettibile a tulatromicina.

**Suini**

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria dei suini associata a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* a *Bordetella bronchiseptica* suscettibile a tulatromicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di impiegare il prodotto. Il medicinale veterinario deve essere utilizzato solo se si prevede che i suini manifestino la malattia entro 2-3 giorni.

**Ovini**

Trattamento delle fasi iniziali della pododermatite infettiva (pedaina) associata al *Dichelobacter nodosus* virulento, che richiede un trattamento sistemico.

## **5. CONTROINDICAZIONI**

Non utilizzare in casi di nota ipersensibilità agli antibiotici macrolidi o a qualsiasi eccipiente.

## **6. REAZIONI AVVERSE**

La somministrazione sottocutanea del medicinale veterinario nei bovini provoca molto comunemente reazioni dolorose transitorie e gonfiori locali presso il sito di iniezione, che possono persistere per un massimo di 30 giorni. Tali reazioni non sono state osservate in suini e ovini in seguito a somministrazione intramuscolare. Le reazioni patomorfologiche del sito di iniezione (compresi i cambiamenti reversibili di congestione, edema, fibrosi ed emorragia) sono molto comuni per circa 30 giorni dopo l'iniezione nei bovini e nei suini.

Negli ovini i segni transitori di fastidio (scuotimento della testa, sfregamento del sito di iniezione, indietreggiamento) sono molto comuni in seguito all'iniezione intramuscolare. Questi segni scompaiono nel giro di pochi minuti.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati mostra reazioni avverse durante il corso di un trattamento)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questo foglietto illustrativo o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

In alternativa, segnalare tramite il sistema nazionale di farmacovigilanza veterinaria

[http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4\\_8\\_0.jsp?label=servizionline&idMat=MDV&idAmb=F&idSrv=PSK&flag=P](http://www.salute.gov.it/portale/ministro/p4_8_0.jsp?label=servizionline&idMat=MDV&idAmb=F&idSrv=PSK&flag=P).

## **7. SPECIE DI DESTINAZIONE**

Bovini, suini e ovini.

## **8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE**

### **Bovini**

2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/40 kg di peso corporeo).

Singola iniezione sottocutanea. Per il trattamento di bovini di peso corporeo superiore a 300 kg, dividere la dose in modo che non siano iniettati più di 7,5 ml in un unico sito.

### **Suini**

2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/40 kg di peso corporeo).

Singola iniezione intramuscolare nel collo. Per il trattamento di suini di peso corporeo superiore a 80 kg, dividere la dose in modo che non vengano iniettati più di 2 ml in un unico sito.

**Ovini**

2,5 mg di tulatromicina/kg di peso corporeo (equivalente a 1 ml/40 kg di peso corporeo).

Singola iniezione intramuscolare nel collo.

I tappi da 20 mm possono essere forati in modo sicuro fino a 30 volte e i tappi da 30 mm fino a 50 volte.

**9. AVVERTENZE PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE**

Per qualsiasi malattia respiratoria, si raccomanda di trattare gli animali nelle fasi iniziali della malattia e di valutare la risposta al trattamento entro 48 ore dalla somministrazione. Se i segni clinici della malattia respiratoria persistono o aumentano, o se si verifica una ricaduta, il trattamento deve essere modificato, utilizzando un altro antibiotico, e continuato fino a quando i segni clinici scompaiono.

Per garantire un corretto dosaggio, il peso corporeo deve essere determinato nel modo più preciso possibile per evitare un sottodosaggio. Qualora sia necessario prelevare più volte la soluzione dallo stesso flacone, si consiglia di utilizzare un ago di aspirazione o una siringa multidose per evitare un'eccessiva perforazione del tappo.

**10. TEMPO(I) DI ATTESA**

Carne e visceri:

Bovini: 22 giorni.

Suini: 13 giorni.

Ovini: 16 giorni.

Uso non autorizzato in animali che producono latte per consumo umano.

Non usare in animali gravidi destinati alla produzione di latte per consumo umano nei 2 mesi prima della data prevista per il parto.

**11. PARTICOLARI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Questo medicinale veterinario non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo SCAD.

Periodo di validità dopo la prima apertura del confezionamento primario: 28 giorni.

**12. AVVERTENZA(E) SPECIALE(I)**

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

Si verifica resistenza crociata con altri macrolidi. Non somministrare contemporaneamente ad antimicrobici con un simile meccanismo d'azione come altri macrolidi o lincosamidi.

**Ovini:**

L'efficacia del trattamento antimicrobico della pododermatite infettiva potrebbe essere ridotta da altri fattori, come le circostanze ambientali umide, nonché da una gestione inadeguata dell'allevamento. Il trattamento della pododermatite infettiva deve quindi essere effettuato insieme ad altri strumenti di gestione del gregge, ad esempio fornendo un ambiente asciutto.

Il trattamento antibiotico della pododermatite infettiva benigna non è considerato opportuno. La tulatromicina ha mostrato un'efficacia limitata negli ovini con segni clinici gravi o pododermatite infettiva cronica, e pertanto deve essere somministrata solo in una fase iniziale della pedaina.

#### Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

L'uso del prodotto deve essere basato su test di sensibilità nei confronti dei batteri isolati dall'animale. Se ciò non fosse possibile, la terapia dovrebbe basarsi su informazioni epidemiologiche locali (regionali, a livello di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio. Durante l'uso del prodotto, è necessario attenersi ai regolamenti ufficiali, nazionali e regionali, sull'uso di prodotti antimicrobici. L'uso del prodotto che si discosta dalle istruzioni fornite nel RCP può aumentare la prevalenza di batteri resistenti alla tulatromicina e può ridurre l'efficacia del trattamento con altri macrolidi, lincosamidi e streptogramine del gruppo B a causa di una potenziale resistenza crociata. Se si verifica una reazione di ipersensibilità, deve essere somministrato senza indugio un trattamento opportuno.

#### Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Il prodotto è irritante per gli occhi. Nel caso di esposizione accidentale degli occhi, sciacquarli immediatamente con acqua corrente.

Il prodotto può causare sensibilizzazione per contatto con la cute, con conseguente arrossamento della pelle (eritema) e/o dermatite

Se si sospetta una reazione di ipersensibilità a seguito di esposizione accidentale (riconosciuta da ad es. prurito, difficoltà respiratorie, orticaria, gonfiore sul viso, nausea, vomito), deve essere somministrato un trattamento appropriato. Consultare immediatamente un medico e mostrargli il foglio illustrativo o l'etichetta

In caso di versamento accidentale sulla pelle, lavare immediatamente la parte con acqua e sapone.

Lavarsi le mani dopo l'uso.

In caso di auto-iniezione accidentale, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli il foglietto illustrativo o l'etichetta. Le persone con nota ipersensibilità agli antibiotici macrolidi dovrebbero evitare il contatto con il farmaco veterinario.

#### Gravidanza e allattamento:

Gli studi di laboratorio su ratti e conigli non hanno prodotto alcuna evidenza di effetti teratogeni, fetotossici o maternotossici. La sicurezza del medicinale veterinario non è stata stabilita durante la gravidanza e l'allattamento. Usare solo conformemente alla valutazione del rapporto beneficio-rischio del veterinario responsabile.

#### Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

Nessuna conosciuta.

#### Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti):

Nei bovini, a dosaggi di tre, cinque o dieci volte la dose raccomandata, sono stati osservati segni transitori attribuibili alla dolorabilità nel sito di iniezione, tra cui irrequietezza, scuotimento della testa, scalpitio e breve diminuzione dell'assunzione di mangime. Una lieve degenerazione del miocardio è stata osservata in bovini che hanno ricevuto da cinque a sei volte la dose raccomandata.

Nei suinetti, con peso corporeo di circa 10 kg, a dosaggi da tre a cinque volte la dose terapeutica raccomandata, sono stati osservati segni transitori attribuibili alla dolorabilità nel sito di iniezione,

come un'eccessiva vocalizzazione e irrequietezza. È stata osservata anche zoppia quando la zampa posteriore è stata utilizzata come sito di iniezione.

Negli agnelli (nati da circa 6 settimane), a dosaggi da tre a cinque volte la dose raccomandata, sono stati osservati segni transitori attribuibili alla dolorabilità nel sito di iniezione, tra cui indietreggiare, scuotere la testa, sfregamento del punto di iniezione, sdraiarsi e alzarsi, belare.

#### Incompatibilità:

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale veterinario non deve essere miscelato con altri medicinali veterinari.

### **13. PRECAUZIONI PARTICOLARI DA PRENDERE PER LO SMALTIMENTO DEL PRODOTTO NON UTILIZZATO O DEGLI EVENTUALI RIFIUTI**

I medicinali non devono essere smaltiti nelle acque di scarico o nei rifiuti domestici.

Chiedere al proprio medico veterinario o farmacista come fare per smaltire i medicinali di cui non si ha più bisogno. Queste misure servono a proteggere l'ambiente

### **14. DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO**

Febbraio 2022

### **15. ALTRE INFORMAZIONI**

La tulatromicina è un agente antimicrobico macrolide semi-sintetico, che proviene da un prodotto di fermentazione. Si differenzia da molti altri macrolidi per la sua lunga durata d'azione che è, in parte, dovuta ai suoi tre gruppi amminici; pertanto le è stata attribuita la denominazione chimica di sottoclasse della triamilide.

I macrolidi sono antibiotici ad azione batteriostatica e inibiscono la biosintesi delle proteine essenziali mediante il loro legame selettivo con l'RNA ribosomiale batterico. Essi agiscono stimolando la dissociazione del peptidil-tRNA dal ribosoma durante il processo di traslocazione.

La tulatromicina possiede attività *in vitro* contro *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* e *Mycoplasma bovis*, e *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* e *Bordetella bronchiseptica*, i patogeni batterici più comunemente associati alle malattie respiratorie dei bovini e dei suini, rispettivamente. Un aumento dei valori di concentrazione minima inibitoria (MIC) sono stati trovati in alcuni isolati di *Histophilus somni* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*. È stata dimostrata l'attività *in vitro* di *Dichelobacter nodosus* (*vir*), il patogeno batterico più comunemente associato con la pododermatite infettiva (pedaina) negli ovini.

La tulatromicina possiede anche attività *in vitro* contro la *Moraxella bovis*, il patogeno batterico più comunemente associato alla cheratocongiuntivite infettiva bovina (IBK).

L'Istituto per gli Standard Clinici e di Laboratorio CLSI ha fissato i breakpoint clinici per la tulatromicina contro *M. haemolytica*, *P. multocida* e *H. somni* di origine respiratoria bovina e *P. multocida* e *B. bronchiseptica* di origine respiratoria suina, pari a  $\leq 16$  µg/ml sensibile e  $\geq 64$  µg/ml resistente. Per *A. pleuropneumoniae* di origine respiratoria suina, il breakpoint di sensibilità è fissato a  $\leq 64$  µg/ml. Il CLSI ha anche pubblicato i breakpoint clinici per la tulatromicina sulla base di un metodo di diffusione su disco (documento CLSI VET08, 4ª ed, 2018). Non sono disponibili breakpoint clinici per *H. parasuis*. Né EUCAST né CLSI hanno sviluppato metodi standard per testare gli agenti

antibatterici nei confronti delle specie veterinarie di *Mycoplasma* e quindi non sono stati stabiliti criteri interpretativi.

La resistenza ai macrolidi può manifestarsi tramite mutazioni nei geni che codificano l'RNA ribosomiale (rRNA) o alcune proteine ribosomiali; tramite modificazione enzimatica (metilazione) del sito bersaglio dell'rRNA 23S, che generalmente genera una resistenza crociata con lincosamidi e streptogramine del gruppo B (resistenza MLS<sub>B</sub>); tramite inattivazione enzimatica; o tramite efflusso di macrolidi. La resistenza MLS<sub>B</sub> può essere intrinseca o inducibile. La resistenza può essere cromosomica o plasmidica e può essere trasferibile se associata a trasposoni plasmidi, elementi integrativi e coniugativi. Inoltre, la plasticità genomica del *Mycoplasma* è migliorata dal trasferimento orizzontale di grandi frammenti cromosomici.

Oltre alle sue proprietà antimicrobiche, la tulatromicina dimostra azioni immunomodulanti e antinfiammatorie in studi sperimentali. Nelle cellule polimorfonucleari sia bovine che suine (PMN; neutrofili), la tulatromicina promuove l'apoptosi (morte cellulare programmata) e la clearance delle cellule apoptotiche tramite macrofagi. Abbassa la produzione dei mediatori pro-infiammatori leucotriene B4 e CXCL-8 e induce la produzione di lipoxina lipidica A4 antinfiammatoria e pro-risolutiva.

Nel bovino, il profilo farmacocinetico di tulatromicina, quando somministrato come singola dose sottocutanea di 2,5 mg/kg di peso corporeo, è stato caratterizzato da un assorbimento rapido e ampio, seguito da un'elevata distribuzione e da una lenta eliminazione. La concentrazione massima (C<sub>max</sub>) nel plasma è stata di circa 0,5 µg/ml; essa è stata raggiunta circa 30 minuti post-dosaggio (T<sub>max</sub>). Le concentrazioni di tulatromicina nell'omogenato polmonare sono state notevolmente superiori a quelle nel plasma. C'è stata una forte evidenza di un notevole accumulo di tulatromicina nei neutrofili e macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* di tulatromicina nel sito di infezione del polmone non è nota. Le concentrazioni di picco sono state seguite da un lento declino dell'esposizione sistemica con un'emivita di eliminazione evidente (t<sub>1/2</sub>) di 90 ore nel plasma. Il legame delle proteine plasmatiche è stato basso, circa il 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V<sub>ss</sub>) determinato in seguito a somministrazione endovenosa è stato di 11 l/kg. La biodisponibilità di tulatromicina in seguito a somministrazione sottocutanea nei bovini è stata di circa il 90%.

Nei suini, il profilo farmacocinetico di tulatromicina, quando somministrato come singola dose intramuscolare di 2,5 mg/kg di peso corporeo, è stato anche caratterizzato da un assorbimento rapido ed elevato, seguito da un'elevata distribuzione e da una lenta eliminazione. La concentrazione massima (C<sub>max</sub>) nel plasma è stata di circa 0,6 µg/ml; essa è stata raggiunta circa 30 minuti post-dosaggio (T<sub>max</sub>). Le concentrazioni di tulatromicina nell'omogenato polmonare sono state notevolmente superiori a quelle nel plasma. C'è stata una forte evidenza di un notevole accumulo di tulatromicina nei neutrofili e macrofagi alveolari. Tuttavia, la concentrazione *in vivo* di tulatromicina nel sito di infezione del polmone non è nota. Le concentrazioni di picco sono state seguite da un lento declino dell'esposizione sistemica con un'emivita di eliminazione evidente (t<sub>1/2</sub>) di circa 91 ore nel plasma. Il legame delle proteine plasmatiche è stato basso, circa il 40%. Il volume di distribuzione allo stato stazionario (V<sub>ss</sub>) determinato in seguito a somministrazione endovenosa è stato di 13,2 l/kg. La biodisponibilità di tulatromicina in seguito a somministrazione intramuscolare nei suini è stata di circa l'88%.

Negli ovini, il profilo farmacocinetico di tulatromicina, quando somministrato come singola dose intramuscolare di 2,5 mg/kg di peso corporeo, ha raggiunto una concentrazione massima nel plasma (C<sub>max</sub>) di 1,19 µg/ml in circa 15 minuti (T<sub>max</sub>) post-dosaggio e ha presentato un'emivita di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) di 69,7 ore. Il legame delle proteine plasmatiche è stato di circa il 60-75%. In seguito al dosaggio endovenoso, il volume di distribuzione allo stato stazionario (V<sub>ss</sub>) è stato di 31,7 l/kg. La biodisponibilità di tulatromicina in seguito a somministrazione intramuscolare negli ovini è stata di circa il 100%.

Confezioni: Scatola contenente un flacone da 50 ml, da 100 ml, da 250 ml o da 500 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

I flaconi da 500 ml non devono essere utilizzati per i suini e gli ovini.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Distribuito da:**

Chemifarma S.p.A.

Via Don E. Servadei, 16

47122 Forlì (FC) Italia