

INDLÆGSSEDDEL:

Macrosyn 100 mg/ml opløsning til injektion til kvæg, svin og får

1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

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

2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Macrosyn 100 mg/ml opløsning til injektion til kvæg, svin og får.
Tulathromycin.

3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSTOFFER

| | |
|------------------|-----------|
| Tulathromycin | 100 mg/ml |
| Monothioglycerol | 5 mg/ml |

Klar, farveløs til let gullig opløsning til injektion.

4. INDIKATIONER

Kvæg

Behandling og metafylaksi af respiratorisk sygdom hos kvæg i forbindelse med *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis* med følsomhed overfor tulathromycin. Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal fastslås, inden produktet anvendes til metafylaktisk behandling.

Behandling af infektiøs keratokonjunktivitis hos kvæg (IBK) i forbindelse med *Moraxella bovis* med følsomhed overfor tulathromycin.

Svin

Behandling og metafylaksi af respiratorisk sygdom hos svin i forbindelse med *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica* med følsomhed overfor tulathromycin. Tilstedeværelse af sygdommen i besætningen skal fastslås, inden produktet anvendes til metafylaktisk behandling. Produktet bør kun anvendes, hvis grisene forventes at udvikle sygdommen inden for 2-3 dage.

Får

Behandling af de tidlige stadier af infektiøs pododermatitis (klovsyge) i forbindelse med virulent *Dichelobacter nodosus*, der kræver systemisk behandling.

5. KONTRAIKATIONER

Bør ikke anvendes ved kendte tilfælde af overfølsomhed over for macrolider eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Må ikke anvendes samtidig med andre macrolider eller lincosamider.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

6. BIVIRKNINGER

Subkutan administration af produktet til kvæg medfører forbigående smertereaktioner og lokal hævelse på injektionsstedet, hvilket kan vare ved i op til 30 dage med hyppigheden "meget almindelig". Der er ikke blevet observeret sådanne reaktioner hos svin og får efter intramuskulær administration. Patomorfologiske reaktioner på injektionsstedet (inklusive reversible ændringer i blodophobning, ødem, fibrose og blødning) er meget almindelige i cirka 30 dage efter injektion i kvæg og svin.

Hos får er forbigående tegn på ubehag (rysten på hovedet, gnubben på injektionsstedet, bakken tilbage) meget almindelige efter intramuskulær injektion. Disse tegn ophører inden for få minutter.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægseddelse eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne. Alternativt kan du indberette observerede bivirkninger via det nationale bivirkningssystem:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

7. DYREARTER

Kvæg, svin og får

8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSE(S)VEJ(E)

Kvæg (behandling og metafylaksi)

2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt).

En enkelt subkutan injektion. Til behandling af kvæg over 300 kg legemsvægt opdeles dosis, således at ikke mere end 7,5 ml injiceres på ét sted.

Svin

2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt).

En enkelt intramuskulær injektion i nakken. Til behandling af svin over 80 kg legemsvægt opdeles dosis, således at ikke mere end 2 ml bliver injiceret på ét sted.

Får

2,5 mg tulathromycin/kg legemsvægt (svarende til 1 ml/40 kg legemsvægt).

En enkelt intramuskulær injektion i nakken.

Hæfterne på 20 mm kan punkteres sikkert op til 30 gange og hæfterne på 30 mm op til 50 gange.

Vær opmærksom på, at dyrlægen kan have foreskrevet anden anvendelse eller dosering end angivet i denne information. Følg altid dyrlægens anvisning og oplysningerne på doseringsetiketten.

9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Det anbefales at behandle dyrene i de tidlige stadier af sygdommen og at evaluere respons på behandling inden for 48 timer efter injektionen. Hvis kliniske tegn på respiratorisk sygdom vedvarer eller forværres, eller hvis der forekommer recidiv, bør behandlingen ændres ved brug af et andet antibiotikum og fortsættes, indtil de kliniske tegn er forsvundet.

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering. Ved brug for gentagen adgang til hætteglasset anbefales en aspirationskanyle eller multi-dosis sprøjte for at undgå overdreven gennembrydning af proppen.

10. TILBAGEHOLDESESTID

Slagtning:

Kvæg: 22 dage.

Svin: 13 dage.

Får: 16 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.

Må ikke anvendes til drægtige dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde, inden for 2 måneder forud for den forventede fødselsdato.

11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 28 dage.

12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

Særlige advarsler til får:

Virkningen af antimikrobiel behandling af klovsyge kan blive reduceret af andre faktorer, såsom våde tilstande i omgivelserne, såvel som uhensigtsmæssig driftsledelse.

Behandling af klovsyge bør derfor gennemføres sammen med andre behandlingsværktøjer for besætningen, for eksempel at sørge for tørre omgivelser.

Antibiotisk behandling af godartet klovsyge betragtes ikke som passende. Tulathromycin viste begrænset virkning hos får med kraftige kliniske tegn eller kronisk klovsyge og bør derfor kun gives på et tidligt stadium af klovsyge.

Særlige forholdsregler til brug hos dyr:

Brug af produktet bør være baseret på følsomhedstestning af bakterier isoleret fra dyret. Officielle, nationale og regionale antimikrobielle politikker bør tages i betragtning, når produktet anvendes. Hvis der forekommer en overfølsomhedsreaktion, bør passende behandling administreres med det samme.

Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:

Produktet er irriterende for øjnene. I tilfælde af eksponering af øjnene ved et uheld, skal øjnene straks skylles med rent vand.

Produktet kan medføre sensibilisering ved hudkontakt. I tilfælde af spild på huden ved et uheld, skal huden straks vaskes med vand og sæbe.

Vask hænderne efter brug.

I tilfælde af selvinjektion ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen. Mennesker med kendt overfølsomhed over for makrolide antibiotika bør undgå kontakt med det veterinære lægemiddel.

Drægtighed og Laktation:

Laboratorieundersøgelser af rotter og kaniner har ikke afsløret teratogene virkninger, føtal toksicitet eller maternal toksicitet. Lægemidlets sikkerhed under drægtighed og diegivning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk forholdet.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Må ikke administreres samtidig med antimikrobielle midler med samme virkningsmåde, såsom andre makrolider eller lincosamider.

Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):

Hos kvæg ved doseringer tre, fem eller ti gange den anbefalede dosis blev forbigående tegn tilskrevet ubehag på injektionsstedet observeret og omfattede rastløshed, hovedrysten, skraben i jorden og kort fald i fødeindtagelse. Let myokardiel degeneration er blevet observeret hos kvæg, der fik 5 til 6 gange den anbefalede dosis.

Hos unge svin, der vejede cirka 10 kg, og blev givet tre eller fem gange den terapeutiske dosis, blev der observeret forbigående tegn tilskrevet ubehag på injektionsstedet og omfattede overdreven brug af stemmen og rastløshed. Halten blev også observeret, når bagbenet blev brugt som injektionssted.

Hos lam (ca. 6 uger gamle), blev der ved doseringer på tre eller fem gange den anbefalede dosis observeret forbigående tegn tilskrevet ubehag på injektionsstedet og omfattede gåen bagud, hovedrysten, gubben af injektionsstedet, læggen sig ned og kommen op, brægen.

Uforlideligheder:

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT

Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

14. DATO FOR SENESTE REVISION AF INDLÆGSSEDLEN

7 september 2020

15. ANDRE OPLYSNINGER

Tulathromycin er et semisyntetisk macrolid antimikrobielt middel, der stammer fra et fermenteret produkt. Det adskiller sig fra andre macrolider ved, at det har en lang virkningsvarighed, som delvis skyldes dets tre amingrupper; det er derfor tildelt den kemiske underklassebetegnelse af triamilid.

Macrolider er bakteriostatisk virkende antibiotika og hæmmer essentiel proteinbiosyntese ved hjælp af deres selektive binding til bakterielt ribosomalt RNA. De virker ved at stimulere adskillelsen af peptidyl-tRNA fra ribosomet under translokationsprocessen.

Tulathromycin besidder in vitro aktivitet mod *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* og *Mycoplasma bovis*, og *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* og *Bordetella bronchiseptica*, der er de bakterielle patogener, der oftest er forbundet med respiratoriske sygdomme hos henholdsvis okser og svin. Øgede værdier af minimum hæmmende koncentration (MIC) er blevet fundet i nogle isolater af *Histophilus somni* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*. In vitro aktivitet mod *Dichelobacter nodosus* (vir), den bakterielle patogen oftest forbundet med infektiøs pododermatitis (klovssyge) hos får er blevet påvist.

Tulathromycin besidder også in vitro aktivitet mod *Moraxella bovis*, den bakterielle patogen, der oftest er forbundet med infektiøs keratokonjunktivitis hos okser (IBK).

Resistens over for macrolider kan udvikles ved mutationer i gener, der koder ribosomalt RNA (rRNA) eller visse ribosomale proteiner; ved enzymatisk modifikation (methylering) af 23S rRNA målstedet, hvilket resulterer i krydsresistens med lincosamider og gruppe B streptograminer (MLSB resistens); ved enzymatisk inaktivering; eller ved macrolid efflux. MLSB resistens kan være konstitutiv eller inducibel. Resistens kan være kromosomal- eller plasmid-kodet og kan være overførbart hvis forbundet med transposoner eller plasmider.

Udover dets antimikrobielle egenskaber, udviser tulathromycin immun-modulerende og anti-inflammatoriske virkninger i eksperimentelle undersøgelser. I polymorfonukleære celler (PMN'er; neutrofile) hos både okser og svin, fremmer tulathromycin apoptosis (programmeret celledød) og rydning af apoptotiske celler af makrofager. Det sænker produktionen af de pro-inflammatoriske mediatorer leukotrien B4 og CXCL-8 og inducerer produktionen af anti-inflammatorisk og pro-resolverende lipidlipoxin A4.

I kvæg blev produktets farmakokinetiske profil, når det blev givet som en enkelt subkutan dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, karakteriseret ved hurtig og omfattende absorption

efterfulgt af stor fordeling og langsom elimination. Den maksimale koncentration (C_{max}) i plasma var cirka 0,5 µg/ml. Dette blev opnået cirka 30 minutter efter dosering (T_{max}). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var væsentlig højere end dem i plasma. Der er kraftigt bevis for væsentlig akkumulation af tulathromycin i neutrofile celler og alveolære makrofager. Imidlertid er in vivo koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungen ikke kendt. Peakkoncentrationer blev efterfulgt af et langsomt fald i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminationshalveringstid (t_{1/2}) på 90 timer i plasma. Plasmaproteinbinding var lav, cirka 40 %. Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 11 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration hos kvæg var cirka 90 %.

I svin var den farmakokinetiske profil af produktet, når det blev administreret som en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, også karakteriseret ved hurtig og omfattende absorption efterfulgt af stor fordeling og langsom elimination.

Maksimumkoncentrationen (C_{max}) i plasma var cirka 0,6 µg/ml; dette blev opnået cirka 30 minutter efter dosering (T_{max}). Koncentrationer af tulathromycin i lungehomogenat var væsentlig højere end dem i plasma. Der er kraftigt bevis for væsentlig akkumulation af tulathromycin i neutrofile celler og alveolære makrofager. Imidlertid er in vivo koncentrationen af tulathromycin på infektionsstedet i lungen ikke kendt. Peakkoncentrationer blev efterfulgt af et langsomt fald i systemisk eksponering med en tilsyneladende eliminationshalveringstid (t_{1/2}) på cirka 91 timer i plasma. Plasmaproteinbinding var lav, cirka 40 %. Fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) bestemt efter intravenøs administration var 13,2 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter subkutan administration hos svin var cirka 88 %.

I får opnåede den farmakokinetiske profil af produktet, når det blev administreret som en enkelt intramuskulær dosis på 2,5 mg/kg legemsvægt, en maksimal plasmakoncentration (C_{max}) på 1,19 µg/ml på cirka 15 minutter (T_{max}) efter dosering og havde en eliminationshalveringstid (t_{1/2}) på 69,7 timer. Plasmaproteinbinding var cirka 60-75 %. Efter intravenøs dosering var fordelingsvolumen ved steady-state (V_{ss}) 31,7 l/kg. Biotilgængeligheden af tulathromycin efter intramuskulær administration hos får var 100 %.

Pakningsstørrelser: 50ml, 100mL, 250mL og 500mL.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Hætteglassene på 500 ml må ikke anvendes til svin og får.

De bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis De ønsker yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel.

8MAC404