

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Macrosyn 100 mg/ml solución inyectable para bovino, porcino y ovino

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene:

Principio activo:

Tulatromicina 100 mg

Excipiente:

Composición cualitativa de los excipientes y otros componentes	Composición cuantitativa si esta información es esencial para la correcta administración del medicamento veterinario
Monotioglicerol	5 mg
Propilenglicol	
Ácido cítrico	
Ácido clorhídrico concentrado	
Hidróxido de sodio, (para el ajuste del pH)	
Agua para preparaciones inyectables	

Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla, sin partículas visibles.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 Especies de destino

Bovino, porcino y ovino.

3.2 Indicaciones de uso para cada una de las especies de destino

Bovino

Tratamiento y metafilaxis de la Enfermedad Respiratoria Bovina (ERB) relacionada con *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis* susceptible a la tulatromicina. La presencia de la enfermedad en el grupo debe establecerse antes de usar el medicamento veterinario.

Tratamiento de la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB) relacionada con *Moraxella bovis* susceptible a la tulatromicina.

Porcino

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria porcina (ERP) relacionada con *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y

Bordetella bronchiseptica susceptible a la tulatromicina. La presencia de la enfermedad en el grupo debe establecerse antes de usar el medicamento veterinario.

Solo se deberá usar el medicamento veterinario si se espera que los cerdos desarrollen la enfermedad en un plazo de 2-3 días.

Ovino

Tratamientos de las primeras fases de la pododermatitis infecciosa (pedero) relacionada con *Dichelobacter nodosus* virulento que precisa tratamiento sistémico.

3.3 Contraindicaciones

No usar en casos de hipersensibilidad al principio activo, a los antibióticos macrólidos o a alguno de los excipientes.

3.4 Advertencias especiales

Existe resistencia cruzada con otros macrólidos. No administrar simultáneamente con antimicrobianos con un modo de acción similar, tales como otros macrólidos o lincosamidas.

Ovino:

La eficacia del tratamiento antimicrobiano del pedero podría verse reducida por otros factores, como un ambiente húmedo, así como una gestión deficiente de las explotaciones agrarias. Por tanto, el tratamiento del pedero deberá llevarse a cabo junto con otras herramientas de gestión ganadera, por ejemplo, facilitando un ambiente seco.

No se considera apropiado el tratamiento antibiótico del pedero benigno. La tulatromicina ha demostrado una eficacia limitada en ovino con signos graves o pedero crónico y, por tanto, solo deberá administrarse en una fase temprana del pedero.

3.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para una utilización segura en las especies de destino

El uso del medicamento veterinario deberá basarse en las pruebas de susceptibilidad de las bacterias aisladas del animal. Si esto no es posible, la terapia se deberá basar en la información epidemiológica local (regional, a nivel de la explotación) sobre la susceptibilidad de las bacterias objetivo.

Deberán tenerse en cuenta las políticas oficiales, nacionales y regionales antimicrobianas al administrar el medicamento veterinario. El uso del medicamento veterinario sin seguir las instrucciones que aparecen en el RCP puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a tulatromicina y puede disminuir la eficacia de este tratamiento, así como de otros macrólidos, lincosamidas y streptograminas del grupo B, debido al potencial de resistencia cruzada.

En caso de producirse una reacción de hipersensibilidad, deberá administrarse el tratamiento adecuado de inmediato.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

El medicamento veterinario es irritante para los ojos. En caso de exposición ocular accidental, enjuague los ojos inmediatamente con agua limpia.

El medicamento veterinario puede provocar sensibilización por contacto cutáneo. En caso de derrame accidental sobre la piel, lávela inmediatamente con agua y jabón.

Lávese las manos después de su uso.

En caso de autoinyección accidental, consulte con un médico inmediatamente y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

En caso de sospecha de reacción de hipersensibilidad tras una exposición accidental (reconocida, por ejemplo, por picor, dificultad respiratoria, urticaria, hinchazón de la cara, náuseas, vómitos), debe administrarse un tratamiento adecuado. Acuda inmediatamente al médico y muéstrole el prospecto o la etiqueta.

Las personas con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

Precauciones especiales para la protección del medio ambiente.

No procede.

3.6 Acontecimientos adversos

Bovino:

Muy frecuentes (>1 animal / 10 animales tratados):	Dolor en el lugar de inyección ¹ Inflamación del lugar de inyección ² Reacciones patomorfológicas en el lugar de inyección (congestión, edema, fibrosis y hemorragia) ³
--	--

¹ transitorio.

² pueden persistir hasta 30 días.

³ cambios reversibles durante aproximadamente 30 días después de la inyección.

Porcino:

Muy frecuentes (>1 animal / 10 animales tratados):	Reacciones patomorfológicas en el lugar de inyección (congestión, edema, fibrosis y hemorragia) ¹
--	--

¹ cambios reversibles durante aproximadamente 30 días después de la inyección.

Ovino:

Muy frecuentes (>1 animal / 10 animales tratados):	Malestar (caminar hacia atrás, sacudidas de cabeza) Prurito en el punto de inyección ¹
--	--

¹ Estos signos son transitorios y desaparecen al cabo de unos minutos.

La notificación de acontecimientos adversos es importante. Permite la vigilancia continua de la seguridad de un medicamento veterinario. Las notificaciones se enviarán, preferiblemente, a través de un veterinario al titular de la autorización de comercialización, su representante local o la autoridad nacional competente a través del sistema nacional de notificación. Consulte los datos de contacto correspondientes en el prospecto.

3.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Gestación y lactancia:

Los estudios de laboratorio efectuados en ratas y conejos no han demostrado efectos teratogénicos, tóxicos para el feto ni tóxico para la madre. No ha quedado demostrada la seguridad del medicamento veterinario durante la gestación y la lactancia. Utilícese únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo efectuada por el veterinario responsable.

3.8 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ninguna conocida.

3.9 Posología y vías de administración

Bovino

Vía subcutánea.

Una única inyección subcutánea de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo). Para el tratamiento en bovino con un peso vivo superior a los 300 kg, divida la dosis de forma que no se inyecten más de 7,5 ml en el mismo lugar.

Porcino

Vía intramuscular.

Una única inyección intramuscular de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo) en el cuello.

Para el tratamiento de porcino con un peso vivo superior a los 80 kg, divida la dosis de forma que no se inyecten más de 2 ml en el mismo lugar.

Para cualquier enfermedad respiratoria, se recomienda tratar a los animales en las primeras fases de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento en un plazo de 48 horas después de la inyección. Si persisten o aumentan los signos clínicos de enfermedad respiratoria, o si se produce una recidiva, se deberá cambiar el tratamiento a otro antibiótico y mantenerlo hasta que desaparezcan los signos clínicos.

Ovino

Vía intramuscular.

Una única inyección intramuscular de 2,5 mg de tulatromicina/kg de peso vivo (equivalente a 1 ml/40 kg de peso vivo) en el cuello.

Para garantizar la posología correcta, se deberá calcular el peso vivo de la forma más exacta posible para evitar una dosis insuficiente. Para vial multidosis, se recomienda una aguja de aspiración o jeringa multidosis para evitar perforar excesivamente el tapón.

Los tapones de 20 mm se pueden perforar con seguridad hasta 30 veces y los de 30 mm hasta 50 veces.

3.10 Síntomas de sobredosificación (y, en su caso, procedimientos de urgencia y antídotos)

En bovino, a dosis tres, cinco o diez veces la dosis recomendada, se han observado signos transitorios relacionados con molestias en el lugar de inyección, incluida la inquietud, sacudidas de cabeza, pataleo, y una breve disminución de la ingesta de alimentos. Se ha observado una leve degeneración miocárdica en bovino cuando han recibido cinco o seis veces la dosis recomendada.

En el caso de porcino joven con un peso aproximado de 10 kg que han recibido tres o cinco veces la dosis terapéutica, se han observado signos transitorios relacionados con molestias en el lugar de inyección como la vocalización excesiva y la inquietud. Se ha observado también cojera cuando se ha usado la pata posterior como lugar de inyección.

En el caso de los corderos (aprox. de 6 semanas de vida), se han observado a dosis tres o cinco veces la dosis recomendada, signos transitorios relacionados con molestias en el lugar de inyección como caminar hacia atrás, sacudidas de cabeza, frotarse en el lugar de inyección, tumbarse y levantarse, y balidos.

3.11 Restricciones y condiciones especiales de uso, incluidas las restricciones del uso de medicamentos veterinarios antimicrobianos y antiparasitarios, con el fin de reducir el riesgo de desarrollo de resistencias

Medicamento administrado bajo el control o supervisión del veterinario.

3.12 Tiempo(s) de espera

Bovino (Carne): 22 días.

Porcino (Carne): 13 días.

Ovino (Carne): 16 días.

Su uso no está autorizado en animales cuya leche se utiliza para el consumo humano.

No usar en animales gestantes cuya leche se utiliza para el consumo humano en los 2 meses anteriores a la fecha prevista para el parto.

4. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA

4.1 Código ATC vet:

QJ01FA94

4.2 Farmacodinamia

La tulatromicina es un fármaco antimicrobiano macrólido semisintético que se origina a partir de un producto de fermentación. Se diferencia de otros muchos macrólidos en que su actuación es muy duradera lo que, en parte, se debe a sus tres grupos amino, por lo que se le ha otorgado la subclase química de triamida.

Los macrólidos son antibióticos de acción bacteriostática que inhiben la biosíntesis de proteínas esenciales por medio de su adhesión selectiva al ARN ribosomal bacteriano. Actúan mediante la estimulación de la disociación del ARN peptidil transferasa del ribosoma durante el proceso de translocación.

La tulatromicina posee actividad *in vitro* frente a *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* y *Mycoplasma bovis*, y *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* y *Bordetella bronchiseptica*, los patógenos bacterianos que se relacionan con más frecuencia con la enfermedad respiratoria bovina y porcina, respectivamente. Se ha hallado un aumento en los valores de la concentración inhibitoria mínima (CIM) en algunos aisla-

dos de *Histophilus somni* y *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Se ha demostrado actividad *in vitro* frente a *Dichelobacter nodosus* (*vir*), el patógeno bacteriano que se relaciona con más frecuencia con la pododermatitis infecciosa (pedero) en ovejas.

La tulatromicina posee también actividad *in vitro* frente a *Moraxella bovis*, el patógeno bacteriano que se relaciona con más frecuencia con la queratoconjuntivitis infecciosa bovina (QIB).

El Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio CLSI ha establecido los puntos de corte clínicos para tulatromicina frente a *M. haemolytica*, *P. multocida*, e *H. somni* de origen respiratorio bovino y *P. multocida* y *B. bronchiseptica* de origen respiratorio porcino como ≤ 16 µg/ml susceptible y ≥ 64 µg/ml resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino el punto de corte susceptible se fija en ≤ 64 µg/ml. El CLSI también ha publicado puntos de corte clínicos para la tulatromicina basados en un método de difusión en disco (documento del CLSI VET08, 4ª ed., 2018). No hay puntos de corte clínicos disponibles para *H. parasuis*. Ni el EUCAST ni el CLSI han desarrollado métodos estándar para probar los agentes antibacterianos frente a las especies veterinarias de *Mycoplasma* y por lo tanto no se han establecido criterios interpretativos.

Las mutaciones en los genes que codifican el ARN ribosomal (ARNr) o algunas proteínas ribosomales pueden desarrollar resistencia a los macrólidos; mediante la modificación enzimática (metilación) del punto objetivo del ARNr 23S, lo que suele aumentar la resistencia cruzada con las lincosamidas y las estreptograminas del grupo B (resistencia MLSB); mediante la inactivación enzimática o por eflujo de macrólidos. La resistencia MLSB puede ser constitutiva o inducible. La resistencia puede ser cromosómica o codificada en plásmido y se puede transferir si se relaciona con transposones o plásmidos, elementos integradores y conjugadores. Además,

la plasticidad genómica de *Mycoplasma* se ve reforzada por la transferencia horizontal de grandes fragmentos cromosómicos.

Además de sus propiedades antimicrobianas, la tulatromicina demuestra acciones moduladoras inmunitarias y antiinflamatorias en estudios experimentales. Tanto en bovino como en porcino en las células polimorfonucleares (PMN; neutrófilos), la tulatromicina favorece la apoptosis (muerte celular programada) y el aclaramiento de las células apoptóticas mediante los macrófagos. Reduce la producción de los mediadores proinflamatorios leucotrieno B4 y CXCL-8 y provoca la producción de lipoxina A4 lipídica antiinflamatoria que estimula la resolución de la inflamación.

4.3 Farmacocinética

En bovino, el perfil farmacocinético de tulatromicina cuando se administró como dosis única subcutánea de 2,5 mg/kg de peso vivo, se caracterizó por una absorción rápida y amplia seguida de una gran distribución y lenta eliminación. La concentración máxima (C_{máx}) en plasma fue de aproximadamente 0,5 µg/ml; ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de administrar la dosis (T_{máx}). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado pulmonar fueron considerablemente superiores a las plasmáticas. Hay pruebas fehacientes de acumulación sustancial de tulatromicina en los neutrófilos y macrófagos alveolares. No obstante, se desconoce la concentración *in vivo* de la tulatromicina en el lugar de infección del pulmón. Las concentraciones máximas precedieron a una disminución lenta de la exposición sistémica con una semivida de eliminación aparente (t_{1/2}) de 90 horas en plasma. La unión a las proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente de un 40 %. El volumen de distribución en el estado estacionario (V_{d_{ss}}) calculado después de la administración intravenosa fue de 11 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración subcutánea en bovino, fue de aproximadamente el 90 %.

En porcino, el perfil farmacocinético de tulatromicina cuando se administró como dosis única intramuscular de 2,5 mg/kg de peso vivo, se caracterizó también por una absorción rápida y amplia seguida de una gran distribución y lenta eliminación. La concentración máxima (C_{máx}) en plasma fue de aproximadamente 0,6 µg/ml; ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de administrar la dosis (T_{máx}). Las concentraciones de tulatromicina en homogeneizado pulmonar fueron considerablemente superiores a

las plasmáticas. Hay pruebas fehacientes de acumulación sustancial de tulatromicina en los neutrófilos y macrófagos alveolares. No obstante, se desconoce la concentración *in vivo* de la tulatromicina en el lugar de infección del pulmón. Las concentraciones máximas precedieron a una disminución lenta de la exposición sistémica con una semivida de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de aproximadamente 91 horas en plasma. La unión a las proteínas plasmáticas fue baja, aproximadamente de un 40 %. El volumen de distribución en el estado estacionario ($V_{d_{ee}}$) calculado después de la administración intravenosa fue de 13,2 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración intramuscular en porcino, fue de aproximadamente el 88 %.

En ovino, el perfil farmacocinético de tulatromicina cuando se administró como dosis única intramuscular de 2,5 mg/kg de peso vivo, alcanzó una concentración máxima ($C_{máx}$) en plasma de 1,19 $\mu\text{g/ml}$ en un plazo de aproximadamente 15 minutos ($T_{máx}$) después de administrar la dosis, y presentó una semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de 69,7 horas. La unión a las proteínas plasmáticas fue de aproximadamente el 60-75 %. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario ($V_{d_{ee}}$) fue de 31,7 l/kg. La biodisponibilidad de la tulatromicina después de la administración intramuscular en ovino fue de aproximadamente el 100 %.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Incompatibilidades principales

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento veterinario no debe mezclarse con otros medicamentos veterinarios.

5.2 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años.

Período de validez después de abierto el envase primario: 28 días.

5.3 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

5.4 Naturaleza y composición del envase primario

Envase primario: vial de vidrio transparente tipo I con tapón de goma de clorobutilo y sellado de aluminio.

Formatos: Caja de cartón con un vial de 50 ml, 100 ml, 250 ml o 500 ml.

Los viales de 500 ml no deben usarse en porcino ni ovino.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

5.5 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos.

Utilice sistemas de retirada de medicamentos veterinarios para la eliminación de cualquier medicamento veterinario no utilizado o de los residuos derivados de su uso, de conformidad con las normativas locales y con cualquier sistema nacional de retirada aplicable al medicamento veterinario en cuestión.

6. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bimeda Animal Health Limited

7. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3935 ESP

8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 09/2020

9. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

03/2024

10. CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS

Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Encontrará información detallada sobre este medicamento veterinario en la base de datos de medicamentos de la Unión. (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).