

PROSPECTO

1. Denominación del medicamento veterinario

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

2. Composición

Cada ml contiene:

Principio activo:

Tulatromicina 100 mg

Excipiente:

Monotioglicerol 5 mg

Solución transparente de incolora a ligeramente amarilla para inyectables.

3. Especies de destino

Bovino, porcino y ovino.

4. Indicaciones de uso

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.

5. Contraindicaciones

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

los excipientes.

6. Advertencias especiales

Advertencias especiales para cada especie de destino:

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 pederero podría verse reducida por otros factores, como un ambiente húmedo, así como una gestión deficiente de las explotaciones agrarias. Por tanto, el tratamiento del pederero 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 pederero benigno. La tulatromicina ha demostrado una eficacia limitada en ovino con signos graves o pederero crónico y, por tanto, solo deberá administrarse en una fase temprana del pederero.

Precauciones especiales de uso en animales:

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 causar sensibilización por contacto cutáneo provocando, p. ej., enrojecimiento de la piel (eritema) y/o dermatitis.

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 muéstrelle el prospecto o la etiqueta.

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 muéstrelle el prospecto o la etiqueta. Las personas con hipersensibilidad conocida a los antibióticos macrólidos deben evitar todo contacto con el medicamento veterinario.

Gestación y lactancia:

Los estudios de laboratorio en ratas y conejos no han producido ninguna evidencia de efectos teratogénicos, fetotóxicos o maternotóxicos. No se ha establecido la seguridad del medicamento veterinario durante el embarazo y la lactancia. Utilizar únicamente de acuerdo con la evaluación beneficio/riesgo realizada por el veterinario responsable.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Ninguna conocida.

Sobredosis (síntomas, procedimientos de emergencia, antídotos):

En bovinos a dosis de tres, cinco o diez veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección e incluyeron inquietud, sacudidas de cabeza, manoseo del suelo y breve disminución de la ingesta de alimento. Se ha observado una leve degeneración miocárdica en bovinos que recibieron de cinco a seis veces la dosis recomendada.

En cerdos jóvenes de aproximadamente 10 kg de peso a los que se administró tres o cinco veces la dosis terapéutica, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el punto de inyección, como vocalización excesiva e inquietud. También se observó cojera cuando se utilizó la pata trasera como lugar de inyección.

En corderos (de aproximadamente 6 semanas de edad), a dosis de tres o cinco veces la dosis recomendada, se observaron signos transitorios atribuidos a molestias en el lugar de inyección e incluyeron caminar hacia atrás, sacudir la cabeza, frotarse el lugar de inyección, tumbarse y levantarse, balar.

Restricciones y condiciones especiales de uso:

Medicamento administrado bajo el control o supervisión del veterinario.

Incompatibilidades:

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

7. 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. Si observa algún efecto secundario, incluso aquellos no mencionados en este prospecto, o piensa que el medicamento no ha sido eficaz, póngase en contacto en primer lugar, con su veterinario. También puede comunicar los acontecimientos adversos al titular de la autorización de comercialización o al representante local del titular de la autorización de comercialización utilizando los datos que encontrará al final de este prospecto, o mediante su sistema nacional de notificación:

Tarjeta verde

https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosVeterinarios/docs/formulario_tarjeta_verde.doc

o

Notificavet: <https://sinaem.aemps.es/FVVET/notificavet/Pages/CCAA.aspx>

8 Posología para cada especie, modo y vías de administración

Bovino

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

Una única inyección subcutánea. 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

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

Una única inyección intramuscular 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.

Ovino

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

Una única inyección intramuscular en el cuello.

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

9. Instrucciones para una correcta administración

En el caso de cualquier enfermedad respiratoria, se recomienda tratar a los animales en las primeras fases de la enfermedad y evaluar la respuesta al tratamiento en las 48 horas siguientes a la inyección. Si los signos clínicos de la enfermedad respiratoria persisten o aumentan, o si se produce una recaída, debe cambiarse el tratamiento, utilizando otro antibiótico, y continuarlo hasta que los signos clínicos se hayan resuelto.

Para garantizar una dosificación correcta, debe determinarse el peso corporal con la mayor exactitud posible para evitar una dosificación insuficiente. Para la entrada de varios viales, se recomienda utilizar una aguja de aspiración o una jeringa multidosis para evitar un perforado excesivo del tapón.

10. Tiempos de espera

Carne :

Bovino: 22 días.

Porcino: 13 días.

Ovino: 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.

11. Precauciones especiales de conservación

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

Este medicamento veterinario no requiere condiciones especiales de conservación.

No usar este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta después de Exp.

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

12. Precauciones especiales para la eliminación

Los medicamentos no se deben eliminar 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 los requisitos locales y con cualquier sistema nacional de retirada aplicable al medicamento veterinario en cuestión. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente. Pregunte a su veterinario o farmacéutico cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita.

13. Clasificación de los medicamentos veterinarios

Medicamento veterinario sujeto a prescripción.

14. Números de autorización de comercialización y tamaños de envase

3935 ESP

Formatos: 50 ml, 100 mL, 250 mL y 500 mL.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Los viales de 500 ml no deben utilizarse para cerdos y ovejas.

15. Fecha de la última revisión del prospecto

03/2024

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

16. Datos de contacto

Titular de la autorización de comercialización y fabricante responsable de la liberación del lote:

Bimeda Animal Health Limited

Unidad 2/3/4 Airton Close,

Tallaght

Dublín 24

IRLANDA

Representantes locales y datos de contacto para notificar sospechas de reacciones adversas:

Labiana Life Sciences S.A.

C/ Venus 26, Terrassa, 08228 Barcelona, España.

Tel: +34 93 7369700

Pueden solicitar más información sobre este medicamento veterinario dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

17. Información adicional:

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 aislados 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 $\mu\text{g/ml}$ susceptible y ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ resistente. Para *A. pleuropneumoniae* de origen respiratorio porcino el punto de corte susceptible se fija en ≤ 64 $\mu\text{g/ml}$. 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.

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 $\mu\text{g/ml}$; 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_{ec}}) 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 ($C_{m\acute{a}x}$) en plasma fue de aproximadamente 0,6 $\mu\text{g/ml}$; ésta se alcanzó aproximadamente 30 minutos después de administrar la dosis ($T_{m\acute{a}x}$). 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 ($C_{m\acute{a}x}$) en plasma de 1,19 $\mu\text{g/ml}$ en un plazo de aproximadamente 15 minutos ($T_{m\acute{a}x}$) 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 %.