

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa 100 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et ovins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

Substance active :

Tulathromycine 100 mg

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Monothioglycérol	5 mg
Propylèneglycol	
Acide citrique	
Acide chlorhydrique, dilué (pour ajustement de pH)	
Hydroxyde de sodium (pour ajustement de pH)	
Eau pour préparations injectables	

Solution claire, incolore à légèrement jaune

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins, porcins, ovins

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Bovins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires bovines (PRB) dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*. La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser ce médicament vétérinaire.

Traitement de la kératoconjonctivite infectieuse bovine (KCIB) due à *Moraxella bovis*.

Porcins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires porcines (PRP) dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*. La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser ce médicament vétérinaire. Le médicament ne doit être utilisé que si l'on s'attend à ce que les animaux développent la maladie dans les 2–3 jours suivants.

Ovins

Traitement systémique, à un stade précoce, de la pododermatite infectieuse (piétin) due à *Dichelobacter nodosus* (*vir*).

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active, aux autres macrolides ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en garde particulières

Une résistance croisée entre la tulathromycine et les autres macrolides a été observée sur les pathogènes cibles.

Le médicament vétérinaire doit être utilisé avec précaution lorsque les tests de sensibilité ont montré une résistance à la tulathromycine car son efficacité peut être réduite. Ne pas administrer simultanément avec des antimicrobiens ayant un mode d'action similaire tels que d'autres macrolides ou lincosamides.

Ovins

L'efficacité du traitement antibiotique du piétin peut être réduite par des facteurs défavorables tels qu'un environnement humide, ainsi qu'une conduite d'élevage inappropriée. Le traitement du piétin devrait donc être entrepris conjointement avec des mesures de gestion du groupe, comme par exemple la mise à disposition d'un environnement sec.

Le traitement antibiotique du piétin bénin n'est pas approprié. La tulathromycine a montré une efficacité limitée chez les ovins présentant des signes cliniques sévères ou un piétin chronique, et ne devrait donc être administrée qu'à un stade précoce du piétin.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et les tests de sensibilité du(des) pathogène(s) cible(s). Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau de l'exploitation ou au niveau local/régional.

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être conforme aux politiques officielles, nationales et régionales concernant les antimicrobiens.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de résistance aux antimicrobiens (catégorie AMEG inférieure) devrait être utilisé pour le traitement de première intention lorsque les tests de sensibilité suggèrent l'efficacité probable de cette approche.

Si une réaction d'hypersensibilité apparaît, administrer immédiatement un traitement approprié.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux :

La tulathromycine est irritante pour les yeux. En cas d'une exposition accidentelle des yeux, les rincer abondamment avec de l'eau propre.

La tulathromycine peut entraîner une sensibilisation par contact cutané entraînant, par exemple, une rougeur de la peau (érythème) et/ou une dermatite. En cas d'exposition accidentelle de la peau, la nettoyer immédiatement avec de l'eau et du savon.

Se laver les mains après usage.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette. En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité après exposition accidentelle (déterminée, par exemple, par des démangeaisons, des difficultés à respirer, une urticaire, un gonflement du visage, des nausées, des vomissements), un traitement approprié doit être administré. Demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Bovins:

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Au site d'injection : fibrose ¹ , hémorragie ¹ , œdème ¹ , douleur ² , réaction au site d'injection ³ , gonflement ¹
--	--

¹ Peut persister jusqu'à 30 jours approximativement après injection sous-cutanée

² Transitoire après administration sous-cutanée

³ Changements réversibles pour la congestion

Porcins

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Au site d'injection : fibrose ¹ , hémorragie ¹ , œdème ¹ , réaction au site d'injection ^{1,2}
--	---

¹ Peut persister jusqu'à 30 jours approximativement après injection

² Changements réversibles pour la congestion

Ovins

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Inconfort ¹
--	------------------------

¹ Transitoire, disparaissant en quelques minutes : tremblement de tête, grattage du site d'injection, marche en arrière.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable. Les études de laboratoire sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

3.9 Voies d'administration et posologie

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible. Pour les flacons multidoses, il est recommandé d'utiliser une aiguille pour ponction ou une seringue afin de limiter le nombre de percements du bouchon. Le bouchon peut être percé en toute sécurité jusqu'à 40 fois.

Bovins

Voie sous-cutanée.

Une injection unique par voie sous-cutanée de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire/40 kg de poids vif). Pour le traitement de bovins pesant plus de 300 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 7,5 ml au même site d'administration.

Porcins

Voie intramusculaire.

Une injection unique par voie intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire/40 kg de poids vif) dans le cou.

Pour le traitement des porcins de plus de 80 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 2 ml au même site d'administration.

Pour les maladies respiratoires, il est recommandé de traiter les animaux aux stades précoces de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures suivant l'injection. Si les signes cliniques respiratoire persistent ou s'aggravent, ou en cas de rechute, le traitement doit être changé en utilisant un autre antibiotique, et poursuivi jusqu'à ce que les signes cliniques disparaissent.

Ovins

Voie intramusculaire.

Une injection unique par voie intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire /40 kg de poids vif) dans le cou.

3.10 Symptômes de surdosage

Chez les bovins, à des doses trois, cinq ou dix fois supérieures à la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, notamment une agitation, des mouvements de tête, du grattage du sol et une diminution de la consommation alimentaire de courte durée.

Une légère dégénérescence du myocarde a été observée chez les bovins ayant reçu 5 à 6 fois la dose recommandée

Chez les porcelets d'environ 10 kg ayant reçu 3 ou 5 fois la dose thérapeutique, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, notamment une vocalisation excessive et une agitation. Dans le cas d'une injection dans la patte postérieure, une boiterie a été observée.

Chez les agneaux (âgés d'environ 6 semaines), à des dosages trois ou cinq fois la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au point d'injection ont été observés, dont marche en arrière, tremblement de la tête, grattage du site d'injection, couchés et relevés, des bêlements.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Bovins (viande et abats) : 22 jours.

Porcins (viande et abats) : 13 jours.

Ovins (viande et abats) : 16 jours.

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les animaux gestants producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la date prévue de parturition.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet: QJ01FA94

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La tulathromycine est un antibiotique semi-synthétique de la famille des macrolides, issue d'un processus de fermentation. Elle se différencie de beaucoup d'autres macrolides par sa longue durée d'activité qui est en partie due à ses 3 groupes aminés, c'est pourquoi elle fait partie de la sous-classe des triamilides.

Les macrolides sont des antibiotiques qui ont une activité bactériostatique, ils inhibent la biosynthèse des protéines grâce à leur liaison sélective à l'ARN du ribosome bactérien. Ils agissent en stimulant la dissociation du peptidyl-ARNt et du ribosome pendant le processus de translocation.

La tulathromycine a une activité *in vitro* sur *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, et sur *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*, les bactéries pathogènes le plus fréquemment rencontrées dans les pathologies respiratoires bovines et porcines respectivement. Une augmentation des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) a été observée pour certains isolats de *Histophilus somni* et *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'activité *in vitro* contre *Dichelobacter nodosus* (*virulent*), le pathogène le plus fréquemment associé à la pododermatite infectieuse (piétin) chez les ovins, a été démontrée.

La tulathromycine a aussi une activité *in vitro* contre *Moraxella bovis*, qui est le pathogène bactérien le plus fréquemment associé à la kératoconjunctivite infectieuse bovine (KCIB).

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les seuils cliniques pour la tulathromycine vis-à-vis de *M. haemolytica*, *P. multocida*, et *H. somni* d'origine respiratoire bovine, et vis-à-vis de *P. multocida* et *B. bronchiseptica* d'origine respiratoire porcine, comme ≤ 16 mcg/ml « sensible » et ≥ 64 mcg/ml « résistant ». Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine le seuil clinique sensible est déterminé comme ≤ 64 mcg/ml. Le CLSI a également publié des concentrations critiques cliniques pour la tulathromycine basées sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET08, 4e édition, 2018). Aucune concentration critique clinique n'est disponible pour *H. parasuis*. Ni l'EUCAST, ni le CLSI n'ont développé de méthode standard pour tester la sensibilité des agents antibactériens vis-à-vis des espèces de mycoplasmes vétérinaires et donc aucun critère d'interprétation n'a été déterminé.

La résistance aux macrolides peut se développer par des mutations dans les gènes codant pour l'ARN ribosomique (ARNr) ou certaines protéines ribosomiques ; par modification enzymatique (méthylation) du site cible de l'ARNr 23S, donnant généralement des résistances croisées avec les lincosamides et les streptogramines du groupe B (résistance MLS_B) par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance MLS_B peut être constitutive ou inductible. La résistance peut être chromosomique ou plasmidique et être transférable si elle est associée à des transposons, des plasmides des éléments intégratifs et conjugatifs. De plus, la plasticité du génome de *Mycoplasma* est renforcée par le transfert horizontal de gros fragments chromosomiques.

En plus de ses propriétés antimicrobiennes, la tulathromycine a montré des actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires dans des études expérimentales. Dans les cellules polynucléaires neutrophiles (PNN) des bovins et des porcins, la tulathromycine favorise l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la clairance des cellules apoptotiques par les macrophages. Cela induit une diminution de la production des leucotriènes B4 et CXCL8 médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que la production d'un médiateur lipidique, la lipoxine A4, qui a favorisé la résolution de l'inflammation.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les bovins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique sous-cutanée d'une dose de 2,5 mg/kg de poids vif se caractérise par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 0,5 mcg/ml et est atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). La concentration de tulathromycine dans les poumons est considérablement plus élevée que dans le plasma. Une grande accumulation de la tulathromycine dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires a été très clairement démontrée. Cependant, la concentration de la tulathromycine *in vivo* au site d'infection du poumon n'est pas connue. Les pics de concentration sont suivis par une diminution lente de l'exposition systémique avec une demi-vie ($T_{1/2}$) d'élimination apparente de 90 heures dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, approximativement 40 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) déterminé après administration intraveineuse est de 11 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration sous-cutanée chez les bovins est approximativement de 90 %.

Chez les porcins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique intramusculaire d'une dose de 2,5 mg/kg se caractérise aussi par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 0,6 mcg/ml et est atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). La concentration de tulathromycine dans les poumons est considérablement plus élevée que dans le plasma. Une grande accumulation de la tulathromycine dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires a été très clairement démontrée. Cependant, la concentration de la tulathromycine *in vivo* au site d'infection du poumon n'est pas connue. Les pics de concentration sont suivis par une diminution lente de l'exposition systémique avec une demi-vie ($T_{1/2}$) d'élimination apparente de 91 heures dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, approximativement 40 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) déterminé après administration intraveineuse est de

13,2 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire chez les porcins est approximativement de 88 %.

Chez les ovins, lors d'une administration unique de tulathromycine par voie intramusculaire à la dose de 2,5 mg/kg, une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 1,19 mcg/ml a été obtenue en 15 minutes environ (T_{max}) suivant l'administration, avec une demi-vie d'élimination (T_{1/2}) de 69,7 heures. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques était environ de 60-75 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) après administration intraveineuse était de 31,7 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire était de 100 % chez les ovins.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours

5.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en chlorobutyle recouvert de fluoropolymère et d'une capsule en aluminium.

Présentations :

Boîte en carton contenant 1 flacon de 20 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 50 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 100 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 250 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 500 ml.

Les flacons de 500 ml ne doivent pas être utilisés chez les porcins et les ovins.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/20/258/001 (20 ml)
EU/2/20/258/002 (50 ml)
EU/2/20/258/003 (100 ml)
EU/2/20/258/004 (250 ml)
EU/2/20/258/005 (500 ml)

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 16/09/2020

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

{JJ mois AAAA}

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la [base de données de l'Union sur les médicaments](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa 25 mg/ml solution injectable pour porcins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

Substance active :

Tulathromycine 25 mg

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Monothioglycérol	5 mg
Propylèneglycol	
Acide citrique	
Acide chlorhydrique, dilué (pour ajustement de pH)	
Hydroxyde de sodium (pour ajustement de pH)	
Eau pour préparations injectables	

Solution claire, incolore à légèrement jaune

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Porcins

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires porcines (PRP) dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*. La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser ce médicament vétérinaire.

Le médicament vétérinaire ne doit être utilisé que si l'on s'attend à ce que les animaux développent la maladie dans les 2–3 jours suivants.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active, aux autres macrolides ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en garde particulières

Une résistance croisée entre la tulathromycine et les autres macrolides a été observée sur les pathogènes cibles.

Le médicament vétérinaire doit être utilisé avec précaution lorsque les tests de sensibilité ont montré une résistance à la tulathromycine car son efficacité peut être réduite. Ne pas administrer simultanément avec des antimicrobiens ayant un mode d'action similaire tels que d'autres macrolides ou lincosamides.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et les de tests de sensibilité du(des) pathogène(s) cible(s)

Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau de l'exploitation ou au niveau local/régional.

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être conforme aux politiques officielles, nationales et régionales concernant les antimicrobiens.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de résistance aux antimicrobiens (catégorie AMEG inférieure) devrait être utilisé pour le traitement de première intention lorsque les tests de sensibilité suggèrent l'efficacité probable de cette approche.

Si une réaction d'hypersensibilité apparaît, administrer immédiatement un traitement approprié.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux:

La tulathromycine est irritante pour les yeux. En cas d'une exposition accidentelle des yeux, les rincer abondamment avec de l'eau propre.

La tulathromycine peut entraîner une sensibilisation par contact cutané entraînant, par exemple, une rougeur de la peau (érythème) et/ou une dermatite. En cas d'exposition accidentelle de la peau, la nettoyer immédiatement avec de l'eau et du savon.

Se laver les mains après usage.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette. En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité après exposition accidentelle (déterminée, par exemple, par des démangeaisons, des difficultés à respirer, une urticaire, un gonflement du visage, des nausées, des vomissements), un traitement approprié doit être administré. Demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Porcins

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Au site d'injection : fibrose ¹ , hémorragie ¹ , œdème ¹ , réaction au site d'injection ^{1,2}
--	--

¹ Peut persister jusqu'à 30 jours approximativement après injection

² Changements réversibles pour la congestion

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Les études de laboratoire sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie intramusculaire.

Une injection unique par voie intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire/10 kg de poids vif) dans le cou.

Pour le traitement des porcins de plus de 40 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 4 ml au même site d'administration.

Pour les maladies respiratoires, il est recommandé de traiter les animaux aux stades précoces de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures suivant l'injection. Si les signes cliniques respiratoire persistent ou s'aggravent, ou en cas de rechute, le traitement doit être changé en utilisant un autre antibiotique, et poursuivi jusqu'à ce que les signes cliniques disparaissent.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible. Pour les flacons multidoses, il est recommandé d'utiliser une aiguille pour ponction ou une seringue afin de limiter le nombre de percements du bouchon. Le bouchon peut être percé en toute sécurité jusqu'à 40 fois.

3.10 Symptômes de surdosage (le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Chez les porcelets d'environ 10 kg ayant reçu 3 ou 5 fois la dose thérapeutique, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, notamment une vocalisation excessive et une agitation. Dans le cas d'une injection dans la patte postérieure, une boiterie a été observée.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Porcins (viande et abats) : 13 jours

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet: QJ01FA94

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La tulathromycine est un antibiotique semi-synthétique de la famille des macrolides, issue d'un processus de fermentation. Elle se différencie de beaucoup d'autres macrolides par sa longue durée d'activité qui est en partie due à ses 3 groupes aminés, c'est pourquoi elle fait partie de la sous-classe des triamilides.

Les macrolides sont des antibiotiques qui ont une activité bactériostatique, ils inhibent la biosynthèse des protéines grâce à leur liaison sélective à l'ARN du ribosome bactérien. Ils agissent en stimulant la dissociation du peptidyl-ARNt et du ribosome pendant le processus de translocation.

La tulathromycine a une activité *in vitro* sur *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*, les bactéries pathogènes le plus fréquemment rencontrées dans les pathologies respiratoires porcines. Une augmentation des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) a été observée pour certains isolats d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les seuils cliniques pour la tulathromycine vis-à-vis de *P. multocida* et *B. bronchiseptica* d'origine respiratoire porcine, comme ≤ 16 mcg/ml « sensible » et ≥ 64 mcg/ml « résistant ». Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine le seuil clinique sensible est déterminé comme ≤ 64 mcg/ml. Le CLSI a également publié des concentrations critiques cliniques pour la tulathromycine basées sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET08, 4e édition, 2018). Aucune concentration critique clinique n'est disponible pour *H. parasuis*. Ni l'EUCAST, ni le CLSI n'ont développé de méthode standard pour tester la sensibilité des agents antibactériens vis-à-vis des espèces de mycoplasmes vétérinaires et donc aucun critère d'interprétation n'a été déterminé.

La résistance aux macrolides peut se développer par des mutations dans les gènes codant pour l'ARN ribosomique (ARNr) ou certaines protéines ribosomiques ; par modification enzymatique (méthylation) du site cible de l'ARNr 23S, donnant généralement des résistances croisées avec les lincosamides et les streptogramines du groupe B (résistance MLS_B) par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance MLS_B peut être constitutive ou inducible. La résistance peut être chromosomique ou plasmidique et être transférable si elle est associée à des transposons, des plasmides des éléments intégratifs et conjugatifs. De plus, la plasticité du génome de *Mycoplasma* est renforcée par le transfert horizontal de gros fragments chromosomiques.

En plus de ses propriétés antimicrobiennes, la tulathromycine a montré des actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires dans des études expérimentales. Dans les cellules polynucléaires neutrophiles (PNN) des porcins, la tulathromycine favorise l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la clairance des cellules apoptotiques par les macrophages. Cela induit une diminution de la production des leucotriènes B4 et CXCL8 médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que la production d'un médiateur lipidique, la lipoxine A4, qui favorise la résolution de l'inflammation.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les porcins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique intramusculaire d'une dose de 2,5 mg/kg se caractérise aussi par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 0,6 mcg/ml et est atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). La concentration de tulathromycine dans les poumons est considérablement plus élevée que dans le plasma. Une grande accumulation de la tulathromycine dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires a été très clairement démontrée. Cependant, la concentration de la tulathromycine *in vivo*

au site d'infection du poumon n'est pas connue. Les pics de concentration sont suivis par une diminution lente de l'exposition systémique avec une demi-vie ($T_{1/2}$) d'élimination apparente de 91 heures dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, approximativement 40 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{SS}) déterminé après administration intraveineuse est de 13,2 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire chez les porcins est approximativement de 88 %.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours

5.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon en verre de type I fermé par un bouchon en chlorobutyle recouvert de fluoropolymère et d'une capsule en aluminium.

Présentations :

Boîte en carton contenant 1 flacon de 50 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 100 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 250 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/20/258/006-008

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 16/09/2020

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

{JJ mois AAAA}

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la [base de données de l'Union sur les médicaments](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

ANNEXE II

AUTRES CONDITIONS ET EXIGENCES PRÉVUES POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aucune

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (20 ml / 50 ml / 100 ml / 250 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Incexxa 100 mg/ml solution pour injection

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

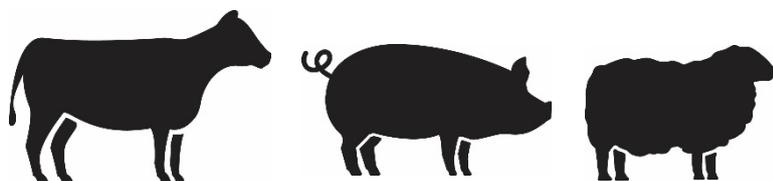
Tulathromycine 100 mg/ml

3. TAILLE DE L'EMBALLAGE

20 ml
50 ml
100 ml
250 ml

4. ESPÈCES CIBLES

Bovins, porcins et ovins



5. INDICATIONS

6. VOIES D'ADMINISTRATION

Bovins : voie sous-cutanée.
Porcins et ovins : voie intramusculaire.

7. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :
Viande et abats :
Bovins : 22 jours
Porcins : 13 jours
Ovins : 16 jours

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.
Ne pas utiliser chez les animaux gestants producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la date prévue de parturition.

8. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. LA MENTION « LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION »

Lire la notice avant utilisation.

11. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT »

À usage vétérinaire uniquement.

12. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

13. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco 

14. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/20/258/001 (20 ml)
EU/2/20/258/002 (50 ml)
EU/2/20/258/003 (100 ml)
EU/2/20/258/004 (250 ml)

15. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (500 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa 100 mg/ml solution pour injection

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

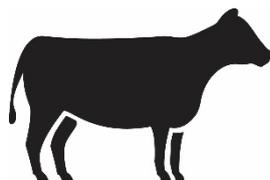
Tulathromycine 100 mg/ml

3. TAILLE DE L'EMBALLAGE

500 ml

4. ESPÈCES CIBLES

Bovins



5. INDICATIONS

6. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

7. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :
Viande et abats : 22 jours

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.
Ne pas utiliser chez les animaux gestants producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la date prévue de parturition.

8. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. LA MENTION « LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION »

Lire la notice avant utilisation.

11. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT »

À usage vétérinaire uniquement.

12. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

13. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco 

14. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/20/258/005

15. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EN CARTON (50 ml/ 100 ml/ 250 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa 25 mg/ml solution pour injection

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Tulathromycine 25 mg/ml

3. TAILLE DE L'EMBALLAGE

50 ml
100 ml
250 ml

4. ESPÈCES CIBLES

Porcins



5. INDICATIONS

6. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.

7. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :
Viande et abats : 13 jours

8. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. LA MENTION « LIRE LA NOTICE AVANT UTILISATION »

Lire la notice avant utilisation.

11. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT »

À usage vétérinaire uniquement.

12. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

13. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco logo

14. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/2/20/258/006 (50 ml)

EU/2/20/258/007 (100 ml)

EU/2/20/258/008 (250 ml)

15. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON (100 ml, 250 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa 100 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Tulathromycine 100 mg/ml

3. ESPÈCES CIBLES

Bovins, porcins et ovins



4. VOIES D'ADMINISTRATION

Bovins : s.c.

Porcins et ovins : i.m.

Lire la notice avant utilisation.

5. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :

Viande et abats :

Bovins : 22 jours.

Porcins : 13 jours.

Ovins : 16 jours.

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les animaux gestants producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la date prévue de parturition.

6. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

8. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco logo

9. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON (500 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa 100 mg/ml solution injectable pour bovins

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Tulathromycine 100 mg/ml

3. ESPÈCES CIBLES

Bovins



4. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

5. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :
Viande et abats :
Bovins : 22 jours.

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.
Ne pas utiliser chez les animaux gestants producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la date prévue de parturition.

6. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

8. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco 

9. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON (100 ml, 250 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

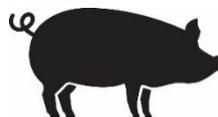
Increxxa 25 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Tulathromycine 25 mg/ml

3. ESPÈCES CIBLES

Porcins



4. VOIES D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire.
Lire la notice avant utilisation.

5. TEMPS D'ATTENTE

Temps d'attente :
Viande et abats : 13 jours.

6. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}
Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

8. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Elanco logo

9. NUMÉRO DU LOT

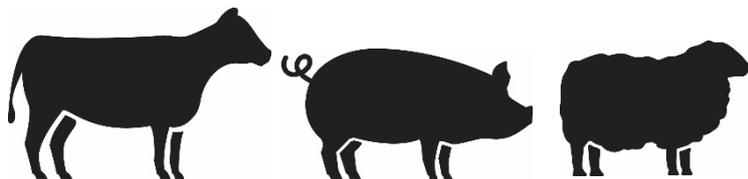
Lot {numéro}

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES UNITÉS DE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE PETITE TAILLE**

FLACON (20 ml / 50 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa



2. COMPOSITION QUANTITATIVE DES SUBSTANCES ACTIVES

Tulathromycine 100 mg/ml

3. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

4. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

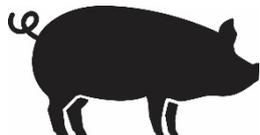
Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES UNITÉS DE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DE PETITE TAILLE**

FLACON (50 ml)

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Increxxa



2. COMPOSITION QUANTITATIVE DES SUBSTANCES ACTIVES

Tulathromycine 25 mg/ml

3. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

4. DATE DE PÉREMPTION

Exp. {mm/aaaa}

Après ouverture, à utiliser dans les 28 jours.

B. NOTICE

NOTICE

1. Nom du médicament vétérinaire

Increxxa 100 mg/ml solution injectable pour bovins, porcins et ovins

2. Composition

Chaque ml contient :

Substance active :

Tulathromycine 100 mg

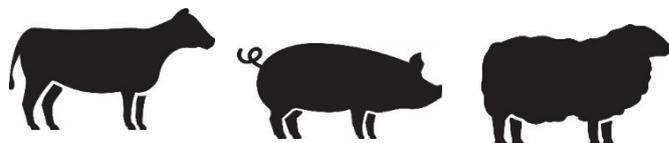
Excipients :

Monothioglycérol 5 mg

Solution claire, incolore à légèrement jaune

3. Espèces cibles

Bovins, porcins, ovins



4. Indications d'utilisation

Bovins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires bovines (PRB) dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*. La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser ce médicament vétérinaire.

Traitement de la kératoconjunctivite infectieuse bovine (KCIB) due à *Moraxella bovis*.

Porcins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires porcines (PRP) dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*. La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser ce médicament vétérinaire. Le médicament vétérinaire ne doit être utilisé que si l'on s'attend à ce que les animaux développent la maladie dans les 2–3 jours suivants.

Ovins

Traitement systémique, à un stade précoce, de la pododermatite infectieuse (piétin) due à *Dichelobacter nodosus (vir)*.

5. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active, aux autres macrolides ou à l'un des excipients.

6. Mises en garde particulières

Mises en garde particulières:

Une résistance croisée entre la tulathromycine et les autres macrolides a été observée sur les pathogènes cibles. Le médicament vétérinaire doit être utilisé avec précaution lorsque les tests de sensibilité ont montré une résistance à la tulathromycine car son efficacité peut être réduite. Ne pas administrer simultanément avec des antimicrobiens ayant un mode d'action similaire tels que d'autres macrolides ou lincosamides.

Ovins

L'efficacité du traitement antibiotique du piétin peut être réduite par des facteurs défavorables tels qu'un environnement humide, ainsi qu'une conduite d'élevage inappropriée. Le traitement du piétin devrait donc être entrepris conjointement avec des mesures de gestion du groupe, comme par exemple la mise à disposition d'un environnement sec. Le traitement antibiotique du piétin bénin n'est pas approprié. La tulathromycine a montré une efficacité limitée chez les ovins présentant des signes cliniques sévères ou un piétin chronique, et ne devrait donc être administrée qu'à un stade précoce du piétin.

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et les tests de sensibilité du(des) pathogène(s) cible(s). Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles, au niveau de l'exploitation ou au niveau local/régional.

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être conforme aux politiques officielles, nationales et régionales concernant les antimicrobiens.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de résistance aux antimicrobiens (catégorie AMEG inférieure) devrait être utilisé pour le traitement de première intention lorsque les tests de sensibilité suggèrent l'efficacité probable de cette approche.

Si une réaction d'hypersensibilité apparaît, administrer immédiatement un traitement approprié.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux:

La tulathromycine est irritante pour les yeux. En cas d'une exposition accidentelle des yeux, les rincer abondamment avec de l'eau propre.

La tulathromycine peut entraîner une sensibilisation par contact cutané entraînant, par exemple, une rougeur de la peau (érythème) et/ou une dermatite. En cas d'exposition accidentelle de la peau, la nettoyer immédiatement avec de l'eau et du savon.

Se laver les mains après usage.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité après exposition accidentelle (déterminée, par exemple, par des démangeaisons, des difficultés à respirer, une urticaire, un gonflement du visage, des nausées, des vomissements), un traitement approprié doit être administré. Demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Gestation ou lactation :

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable. Les études de laboratoire sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques.

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Aucune connue.

Surdosage :

Chez les bovins, à des doses trois, cinq ou dix fois supérieures à la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, notamment une agitation, des mouvements de tête, du grattage du sol et une diminution de la consommation alimentaire de courte durée. Une légère dégénérescence du myocarde a été observée chez les bovins ayant reçu 5 à 6 fois la dose recommandée

Chez les porcelets d'environ 10 kg ayant reçu 3 ou 5 fois la dose thérapeutique, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, notamment une vocalisation excessive et une agitation. Dans le cas d'une injection dans la patte postérieure, une boiterie a été observée.

Chez les agneaux (âgés d'environ 6 semaines), à des dosages trois ou cinq fois la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au point d'injection ont été observés, dont marche en arrière, tremblement de la tête, grattage du site d'injection, couchés et relevés, des bêlements.

Incompatibilités majeures :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

7. Effets indésirables

Bovins:

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Au site d'injection : fibrose ¹ , hémorragie ¹ , œdème ¹ , douleur ² , réaction au site d'injection ³ , gonflement ¹
--	--

¹ Peut persister jusqu'à 30 jours approximativement après injection sous-cutanée

² Transitoire après administration sous-cutanée

³ Changements réversibles pour la congestion

Porcins

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Au site d'injection : fibrose ¹ , hémorragie ¹ , œdème ¹ , réaction au site d'injection ^{1,2}
--	---

¹ Peut persister jusqu'à 30 jours approximativement après injection

² Changements réversibles pour la congestion

Ovins

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Inconfort ¹
--	------------------------

¹ Transitoire, disparaissant en quelques minutes : tremblement de tête, grattage du site d'injection, marche en arrière.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament. Si vous constatez des effets indésirables, même ceux ne figurant pas sur cette notice, ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez contacter en premier lieu votre vétérinaire. Vous pouvez également notifier tout effet indésirable au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en utilisant les coordonnées figurant à la fin de cette notice, ou par l'intermédiaire de votre système national de notification: {détails relatifs au système national}.

8. Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration

Bovins

Voie sous-cutanée.

Une injection unique par voie sous-cutanée de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire/40 kg de poids vif).

Pour le traitement de bovins pesant plus de 300 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 7,5 ml au même site d'administration.

Porcins

Voie intramusculaire.

Une injection unique par voie intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire/40 kg de poids vif) dans le cou.

Pour le traitement des porcins de plus de 80 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 2 ml au même site d'administration.

Ovins :

Voie intramusculaire.

Une injection unique par voie intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire /40 kg de poids vif) dans le cou.

9. Indications nécessaires à une administration correcte

Pour les maladies respiratoires, il est recommandé de traiter les animaux aux stades précoces de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures suivant l'injection. Si les signes cliniques respiratoire persistent ou s'aggravent, ou en cas de rechute, le traitement doit être changé en utilisant un autre antibiotique, et poursuivi jusqu'à ce que les signes cliniques disparaissent.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible. Pour les flacons multidoses, il est recommandé d'utiliser une aiguille pour ponction ou une seringue afin de limiter le nombre de percements du bouchon. Le bouchon peut être percé en toute sécurité jusqu'à 40 fois.

10. Temps d'attente

Bovins (viande et abats) : 22 jours

Porcins (viande et abats) : 13 jours

Ovins (viande et abats) : 16 jours

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les animaux gestants producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la date prévue de parturition.

11. Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette après Exp. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

12. Précautions particulières d'élimination

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser des dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable. Ces mesures devraient contribuer à protéger l'environnement.

Demandez à votre vétérinaire ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

13. Classification des médicaments vétérinaires

Médicament vétérinaire soumis à prescription.

14. Numéros d'autorisation de mise sur le marché et présentations

EU/2/20/258/001-005

Présentations :

Boîte en carton contenant 1 flacon de 20 ml.

Boîte en carton contenant 1 flacon de 50 ml.

Boîte en carton contenant 1 flacon de 100 ml.

Boîte en carton contenant 1 flacon de 250 ml.

Boîte en carton contenant 1 flacon de 500 ml.

Les flacons de 500 ml ne doivent pas être utilisés chez les porcins et les ovins.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

15. Date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la [base de données de l'Union sur les médicaments](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Coordonnées

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et coordonnées pour notifier les effets indésirables présumés:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven, Allemagne

België/Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 33000338
PV.BEL@elancoah.com

Република България

Тел: +48 221047815
PV.BGR@elancoah.com

Česká republika

Tel: +420 228880231
PV.CZE@elancoah.com

Danmark

Tlf: +45 78775477
PV.DNK@elancoah.com

Deutschland

Tel: +49 32221852372
PV.DEU@elancoah.com

Eesti

Tel: +372 8807513
PV.EST@elancoah.com

Ελλάδα

Τηλ: +386 82880097
PV.GRC@elancoah.com

España

Tel: +34 518890402
PV.ESP@elancoah.com

France

Tél : +33 975180507
PV.FRA@elancoah.com

Hrvatska

Tel: +36 18088411
PV.HRV@elancoah.com

Ireland

Lietuva

Tel: +372 8840389
PV.LTU@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg

Tél/Tel: +352 20881943
PV.LUX@elancoah.com

Magyarország

Tel.: +36 18506968
PV.HUN@elancoah.com

Malta

Tel: +36 18088530
PV.MLT@elancoah.com

Nederland

Tel: +31 852084939
PV.NLD@elancoah.com

Norge

Tlf: +47 81503047
PV.NOR@elancoah.com

Österreich

Tel: +43 720116570
PV.AUT@elancoah.com

Polska

Tel.: +48 221047306
PV.POL@elancoah.com

Portugal

Tel: +351 308801355
PV.PRT@elancoah.com

România

Tel: +40 376300400
PV.ROU@elancoah.com

Slovenija

Tel: +44 3308221732
PV.IRL@elancoah.com

Ísland

Sími: +45 89875379
PV.ISL@elancoah.com

Italia

Tel: +39 0282944231
PV.ITA@elancoah.com

Κύπρος

Τηλ: +386 82880095
PV.CYP@elancoah.com

Latvija

Tel: +372 8840390
PV.LVA@elancoah.com

Tel: +386 82880093
PV.SVN@elancoah.com

Slovenská republika

Tel: +420 228880231
PV.SVK@elancoah.com

Suomi/Finland

Puh/Tel: +358 753252088
PV.FIN@elancoah.com

Sverige

Tel: +46 108989397
PV.SWE@elancoah.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Tel: +44 3308221732
PV.XXI@elancoah.com

Fabricant responsable de la libération des lots :

FAREVA Amboise
Zone industrielle, 29 route des Industries,
37350 Pocé-sur-Cisse, France

17. Autres informations

La tulathromycine est un antibiotique semi-synthétique de la famille des macrolides, issue d'un processus de fermentation. Elle se différencie de beaucoup d'autres macrolides par sa longue durée d'activité qui est en partie due à ses 3 groupes aminés, c'est pourquoi elle fait partie de la sous-classe des triamilides.

Les macrolides sont des antibiotiques qui ont une activité bactériostatique, ils inhibent la biosynthèse des protéines grâce à leur liaison sélective à l'ARN du ribosome bactérien. Ils agissent en stimulant la dissociation du peptidyl-ARNt et du ribosome pendant le processus de translocation.

La tulathromycine a une activité *in vitro* sur *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, et sur *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*, les bactéries pathogènes le plus fréquemment rencontrées dans les pathologies respiratoires bovines et porcines respectivement. Une augmentation des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) a été observée pour certains isolats de *Histophilus somni* et *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'activité *in vitro* contre *Dichelobacter nodosus* (*virulent*), le pathogène le plus fréquemment associé à la pododermatite infectieuse (piétin) chez les ovins, a été démontrée.

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les seuils cliniques pour la tulathromycine vis-à-vis de *M. haemolytica*, *P. multocida*, et *H. somni* d'origine respiratoire bovine, et vis-à-vis de *P. multocida* et *B. bronchiseptica* d'origine respiratoire porcine, comme ≤ 16 microgrammes/ml « sensible » et ≥ 64 microgrammes/ml « résistant ». Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine le seuil clinique sensible est déterminé comme ≤ 64 microgrammes /ml. Le CLSI a également publié des concentrations critiques cliniques pour la tulathromycine basées sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET08, 4e édition, 2018). Aucune concentration critique clinique n'est disponible pour *H. parasuis*. Ni l'EUCAST, ni le CLSI n'ont développé de

méthode standard pour tester la sensibilité des agents antibactériens vis-à-vis des espèces de mycoplasmes vétérinaires et donc aucun critère d'interprétation n'a été déterminé.

La tulathromycine a aussi une activité *in vitro* contre *Moraxella bovis*, qui est le pathogène bactérien le plus fréquemment associé à la kératoconjunctivite infectieuse bovine (KCIB).

La résistance aux macrolides peut se développer par des mutations dans les gènes codant pour l'ARN ribosomique (ARNr) ou certaines protéines ribosomiques ; par modification enzymatique (méthylation) du site cible de l'ARNr 23S, donnant généralement des résistances croisées avec les lincosamides et les streptogramines du groupe B (résistance MLS_B) par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance MLS_B peut être constitutive ou inducible. La résistance peut être chromosomique ou plasmidique et être transférable si elle est associée à des transposons, des plasmides des éléments intégratifs et conjugatifs. De plus, la plasticité du génome de *Mycoplasma* est renforcée par le transfert horizontal de gros fragments chromosomiques.

En plus de ses propriétés antimicrobiennes, la tulathromycine a montré des actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires dans des études expérimentales. Dans les cellules polynucléaires neutrophiles (PNN) des bovins et des porcins, la tulathromycine favorise l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la clairance des cellules apoptotiques par les macrophages. Cela induit une diminution de la production des leucotriènes B4 et CXCL8 médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que la production d'un médiateur lipidique, la lipoxine A4, qui a favorise la résolution de l'inflammation.

Chez les bovins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique sous-cutanée d'une dose de 2,5 mg/kg de poids vif se caractérise par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 0,5 microgrammes/ml et est atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). La concentration de tulathromycine dans les poumons est considérablement plus élevée que dans le plasma. Une grande accumulation de la tulathromycine dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires a été très clairement démontrée. Cependant, la concentration de la tulathromycine *in vivo* au site d'infection du poumon n'est pas connue. Les pics de concentration sont suivis par une diminution lente de l'exposition systémique avec une demi-vie (T_{1/2}) d'élimination apparente de 90 heures dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, approximativement 40 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{SS}) déterminé après administration intraveineuse est de 11 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration sous-cutanée chez les bovins est approximativement de 90 %.

Chez les porcins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique intramusculaire d'une dose de 2,5 mg/kg se caractérise aussi par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 0,6 microgrammes/ml et est atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). La concentration de tulathromycine dans les poumons est considérablement plus élevée que dans le plasma. Une grande accumulation de la tulathromycine dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires a été très clairement démontrée. Cependant, la concentration de la tulathromycine *in vivo* au site d'infection du poumon n'est pas connue. Les pics de concentration sont suivis par une diminution lente de l'exposition systémique avec une demi-vie (T_{1/2}) d'élimination apparente de 91 heures dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, approximativement 40 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{SS}) déterminé après administration intraveineuse est de 13,2 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire chez les porcins est approximativement de 88 %.

Chez les ovins, lors d'une administration unique de tulathromycine par voie intramusculaire à la dose de 2,5 mg/kg, une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 1,19 microgrammes/ml a été obtenue en 15 minutes environ (T_{max}) suivant l'administration, avec une demi-vie d'élimination (T_{1/2}) de 69,7 heures. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques était environ de 60-75 %. Le

volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) après administration intraveineuse était de 31,7 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire était de 100 % chez les ovins.

NOTICE

1. Nom du médicament vétérinaire

Increxxa 25 mg/ml solution injectable pour porcins

2. Composition

Chaque ml contient :

Substance active :

Tulathromycine 25 mg

Excipients :

Monothioglycérol 5 mg

Solution claire, incolore à légèrement jaune

3. Espèces cibles

Porcins



4. Indications d'utilisation

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires du porcporcines (PRP) dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*. La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser ce médicament vétérinaire. Le médicament vétérinaire ne doit être utilisé que si l'on s'attend à ce que les animaux développent la maladie dans les 2–3 jours suivants.

5. Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active, aux autres macrolides ou à l'un des excipients.

6. Mises en garde particulières

Mises en garde particulières :

Une résistance croisée entre la tulathromycine et les autres macrolides a été observée sur les pathogènes cibles. Le médicament vétérinaire doit être utilisé avec précaution lorsque les tests de sensibilité ont montré une résistance à la tulathromycine car son efficacité peut être réduite. Ne pas administrer simultanément avec des antimicrobiens ayant un mode d'action similaire tels que d'autres macrolides ou lincosamides.

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur l'identification et les tests de sensibilité du(des) pathogène(s) cible(s). Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau de l'exploitation ou au niveau local/régional.

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être conforme aux politiques officielles, nationales et régionales concernant les antimicrobiens.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de résistance aux antimicrobiens (catégorie AMEG inférieure) devrait être utilisé pour le traitement de première intention lorsque les tests de sensibilité suggèrent l'efficacité probable de cette approche.

Si une réaction d'hypersensibilité apparaît, administrer immédiatement un traitement approprié.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux:

La tulathromycine est irritante pour les yeux. En cas d'une exposition accidentelle des yeux, les rincer abondamment avec de l'eau propre.

La tulathromycine peut entraîner une sensibilisation par contact cutané entraînant, par exemple, une rougeur de la peau (érythème) et/ou une dermatite. En cas d'exposition accidentelle de la peau, la nettoyer immédiatement avec de l'eau et du savon.

Se laver les mains après usage.

En cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité après exposition accidentelle (déterminée, par exemple, par des démangeaisons, des difficultés à respirer, une urticaire, un gonflement du visage, des nausées, des vomissements), un traitement approprié doit être administré. Demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Gestation ou lactation :

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation.

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable. Les études de laboratoire sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, foetotoxiques ou maternotoxiques.

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Aucune connue.

Surdosage :

Chez les porcelets d'environ 10 kg ayant reçu 3 ou 5 fois la dose thérapeutique, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, notamment une vocalisation excessive et une agitation. Dans le cas d'une injection dans la patte postérieure, une boiterie a été observée.

Incompatibilités majeures :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

7. Effets indésirables

Porcins

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	Au site d'injection : fibrose ¹ , hémorragie ¹ , œdème ¹ , réaction au site d'injection ^{1,2}
--	--

¹ Peut persister jusqu'à 30 jours approximativement après injection

² Changements réversibles pour la congestion

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament. Si vous constatez des effets indésirables, même ceux ne figurant pas sur cette notice, ou si vous pensez que le médicament n'a pas été efficace, veuillez contacter en premier lieu votre vétérinaire. Vous pouvez également notifier tout effet indésirable au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché en utilisant les coordonnées figurant à la fin de cette notice, ou par l'intermédiaire de votre système national de notification: {détails relatifs au système national}.

8. Posologie pour chaque espèce, voies et mode d'administration

Voie intramusculaire.

Une injection unique par voie intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml du médicament vétérinaire/40 kg de poids vif) dans le cou.

Pour le traitement des porcins de plus de 40 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 4 ml au même site d'administration.

9. Indications nécessaires à une administration correcte

Pour les maladies respiratoires, il est recommandé de traiter les animaux aux stades précoces de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures suivant l'injection. Si les signes cliniques respiratoire persistent ou s'aggravent, ou en cas de rechute, le traitement doit être changé en utilisant un autre antibiotique, et poursuivi jusqu'à ce que les signes cliniques disparaissent.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible. Pour les flacons multidoses, il est recommandé d'utiliser une aiguille pour ponction ou une seringue afin de limiter le nombre de percements du bouchon. Le bouchon peut être percé en toute sécurité jusqu'à 40 fois.

10. Temps d'attente

Porcins (viande et abats) : 13 jours

11. Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette après Exp. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

12. Précautions particulières d'élimination

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser des dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable. Ces mesures devraient contribuer à protéger l'environnement.

Demandez à votre vétérinaire ou à votre pharmacien comment éliminer les médicaments dont vous n'avez plus besoin.

13. Classification des médicaments vétérinaires

Médicament vétérinaire soumis à prescription.

14. Numéros d'autorisation de mise sur le marché et présentations

EU/2/20/258/006-008

Présentations :

Boîte en carton contenant 1 flacon de 50 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 100 ml.
Boîte en carton contenant 1 flacon de 250 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

15. Date à laquelle la notice a été révisée pour la dernière fois

{MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la [base de données de l'Union sur les médicaments](https://medicines.health.europa.eu/veterinary) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Coordonnées

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et coordonnées pour notifier les effets indésirables présumés:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven, Allemagne

België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 33000338
PV.BEL@elancoah.com

Lietuva
Tel: +372 8840389
PV.LTU@elancoah.com

Република България
Тел: +48 221047815
PV.BGR@elancoah.com

Luxembourg/Luxemburg
Tél/Tel: +352 20881943
PV.LUX@elancoah.com

Česká republika
Tel: +420 228880231
PV.CZE@elancoah.com

Magyarország
Tel.: +36 18506968
PV.HUN@elancoah.com

Danmark

Malta

Tlf: +45 78775477
PV.DNK@elancoah.com

Deutschland
Tel: +49 32221852372
PV.DEU@elancoah.com

Eesti
Tel: +372 8807513
PV.EST@elancoah.com

Ελλάδα
Τηλ: +386 82880097
PV.GRC@elancoah.com

España
Tel: +34 518890402
PV.ESP@elancoah.com

France
Tél : +33 975180507
PV.FRA@elancoah.com

Hrvatska
Tel: +36 18088411
PV.HRV@elancoah.com

Ireland
Tel: +44 3308221732
PV.IRL@elancoah.com

Ísland
Sími: +45 89875379
PV.ISL@elancoah.com

Italia
Tel: +39 0282944231
PV.ITA@elancoah.com

Κύπρος
Τηλ: +386 82880095
PV.CYP@elancoah.com

Latvija
Tel: +372 8840390
PV.LVA@elancoah.com

Tel: +36 18088530
PV.MLT@elancoah.com

Nederland
Tel: +31 852084939
PV.NLD@elancoah.com

Norge
Tlf: +47 81503047
PV.NOR@elancoah.com

Österreich
Tel: +43 720116570
PV.AUT@elancoah.com

Polska
Tel.: +48 221047306
PV.POL@elancoah.com

Portugal
Tel: +351 308801355
PV.PRT@elancoah.com

România
Tel: +40 376300400
PV.ROU@elancoah.com

Slovenija
Tel: +386 82880093
PV.SVN@elancoah.com

Slovenská republika
Tel: +420 228880231
PV.SVK@elancoah.com

Suomi/Finland
Puh/Tel: +358 753252088
PV.FIN@elancoah.com

Sverige
Tel: +46 108989397
PV.SWE@elancoah.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Tel: +44 3308221732
PV.XXI@elancoah.com

Fabricant responsable de la libération des lots :

FAREVA Amboise
Zone industrielle, 29 route des Industries,
37350 Pocé-sur-Cisse, France

17. Autres informations

La tulathromycine est un antibiotique semi-synthétique de la famille des macrolides, issue d'un processus de fermentation. Elle se différencie de beaucoup d'autres macrolides par sa longue durée d'activité qui est en partie due à ses 3 groupes aminés, c'est pourquoi elle fait partie de la sous-classe des triamilides.

Les macrolides sont des antibiotiques qui ont une activité bactériostatique, ils inhibent la biosynthèse des protéines grâce à leur liaison sélective à l'ARN du ribosome bactérien. Ils agissent en stimulant la dissociation du peptidyl-ARNt et du ribosome pendant le processus de translocation.

La tulathromycine a une activité *in vitro* sur *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*, les bactéries pathogènes le plus fréquemment rencontrées dans les pathologies respiratoires porcines. Une augmentation des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) a été observée pour certains isolats d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les seuils cliniques pour la tulathromycine vis-à-vis de *P. multocida* et *B. bronchiseptica* d'origine respiratoire porcine, comme ≤ 16 microgrammes/ml « sensible » et ≥ 64 microgrammes/ml « résistant ». Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine le seuil clinique sensible est déterminé comme ≤ 64 microgrammes/ml. Le CLSI a également publié des concentrations critiques cliniques pour la tulathromycine basées sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET08, 4e édition, 2018). Aucune concentration critique clinique n'est disponible pour *H. parasuis*. Ni l'EUCAST, ni le CLSI n'ont développé de méthode standard pour tester la sensibilité des agents antibactériens vis-à-vis des espèces de mycoplasmes vétérinaires et donc aucun critère d'interprétation n'a été déterminé.

La résistance aux macrolides peut se développer par des mutations dans les gènes codant pour l'ARN ribosomique (ARNr) ou certaines protéines ribosomiques ; par modification enzymatique (méthylation) du site cible de l'ARNr 23S, donnant généralement des résistances croisées avec les lincosamides et les streptogramines du groupe B (résistance MLS_B) par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance MLS_B peut être constitutive ou inductible. La résistance peut être chromosomique ou plasmidique et être transférable si elle est associée à des transposons, des plasmides des éléments intégratifs et conjugatifs. De plus, la plasticité du génome de *Mycoplasma* est renforcée par le transfert horizontal de gros fragments chromosomiques.

En plus de ses propriétés antimicrobiennes, la tulathromycine a montré des actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires dans des études expérimentales. Dans les cellules polynucléaires neutrophiles (PNN) des porcins, la tulathromycine favorise l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la clairance des cellules apoptotiques par les macrophages. Cela induit une diminution de la production des leucotriènes B4 et CXCL8 médiateurs pro-inflammatoires, ainsi que la production d'un médiateur lipidique, la lipoxine A4, qui a favorise la résolution de l'inflammation.

Chez les porcins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique intramusculaire d'une dose de 2,5 mg/kg se caractérise aussi par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 0,6 microgrammes/ml et est atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). La concentration de tulathromycine dans les poumons est considérablement plus élevée que dans le plasma. Une grande accumulation de la tulathromycine dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires a été très clairement démontrée. Cependant, la concentration de la tulathromycine *in vivo* au site d'infection du poumon n'est pas connue. Les pics de concentration sont suivis par une diminution lente de l'exposition systémique avec une demi-vie (T_{1/2}) d'élimination apparente de 91 heures dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible, approximativement 40 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) déterminé après

administration intraveineuse est de 13,2 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire chez les porcins est approximativement de 88 %.