

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**Boîte en carton (50 ml / 100 ml / 250 ml / 500 ml)**

**1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Macrosyn 100 mg/mL solution injectable

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Tulathromycine 100 mg/mL

**3. TAILLE DE L'EMBALLAGE**

50 mL  
100 mL  
250 mL  
500 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 dont le lait est destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise-bas.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

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**

Bimeda Animal Health Limited

**14. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

N° AMM : FR/V/9704156 6/2020

**15. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**Flacon (100 ml / 250 ml / 500 ml)**

**1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Macrosyn 100 mg/mL solution pour injection

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES**

Tulathromycine 100 mg/mL

**3. ESPÈCES CIBLES**

Bovins, porcins et ovins.

**4. VOIES D'ADMINISTRATION**

Bovins : voie sous-cutanée.

Porcins et ovins : voie intramusculaire.

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 dont le lait est destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise-bas.

**6. DATE DE PÉREMPTION**

Exp.

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

Après ouverture, à utiliser avant : \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**7. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

Bimeda Animal Health Limited

Unit 2/3/4 Airton Close

Tallaght

Dublin 24

IRLANDE

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

N° AMM : FR/V/9704156 6/2020

**10. NUMÉRO DU LOT**

Lot

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

**Flacon (50 ml)**

**1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

Macrosyn 100 mg/mL solution pour injection pour bovins, porcins et ovins

**2. COMPOSITION QUANTITATIVE DES SUBSTANCES ACTIVES**

Tulathromycine 100 mg/mL

**3. NUMÉRO DU LOT**

Lot :

**4. DATE DE PÉREMPTION**

Exp.

Après ouverture, à utiliser avant:

**B. NOTICE**

## NOTICE :

### 1. Nom du médicament vétérinaire

Macrosyn 100 mg/mL solution injectable pour bovins, porcins et ovins.

### 2. Composition

**Chaque mL contient :**

**Substance active :**

Tulathromycine 100 mg

**Excipient :**

Monothioglycérol 5 mg

### 3. Espèces cibles

Bovins, porcins et ovins.

### 4. Indications d'utilisation

#### Bovins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires bovines (PRB) associées à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis* sensibles à la tulathromycine.

La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser le produit.

Traitement de la kératoconjonctivite infectieuse bovine (KCIB) associée à *Moraxella bovis* sensible à la tulathromycine.

#### Porcins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires porcines (PRP) associées à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica* sensibles à la tulathromycine.

La présence de la pathologie dans le groupe doit être établie avant d'utiliser le produit. Le médicament vétérinaire ne doit être utilisé uniquement si l'on s'attend à ce que les animaux développent la maladie dans les 2 à 3 jours suivants.

#### Ovins

Traitement systémique des stades précoces, de la pododermatite infectieuse (piétin) due à *Dichelobacter nodosus* virulent.

### 5. Contre-indications

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

### 6. Mises en garde particulières

#### Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

Une résistance croisée se produit avec d'autres macrolides. Ne pas administrer simultanément avec d'autres antimicrobiens ayant un mode d'action similaire, tels que les macrolides ou les lincosamides.

#### Ovins :

L'efficacité du traitement antibiotique du piétin peut être réduite par d'autres facteurs 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 troupeau, comme par exemple la mise à disposition d'un environnement sec.

Une antibiothérapie pour le piétin bénin n'est pas appropriée. 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 de piétin.

#### Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

L'utilisation du produit doit être basée sur des tests de sensibilité des bactéries isolées à partir des animaux. En cas d'impossibilité, le traitement doit être déterminé à partir des données épidémiologiques locales (au niveau régional ou sur l'exploitation) concernant la sensibilité des bactéries cibles.

Les politiques officielles nationales et régionales concernant l'antibiothérapie doivent être prises en compte lors de l'utilisation du produit. L'utilisation du médicament en dehors des recommandations du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tulathromycine et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres macrolides, lincosamides et streptogramines du groupe B en raison de la possibilité de résistance croisée.

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

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

Le produit est irritant pour les yeux. En cas d'exposition oculaire accidentelle, rincer immédiatement les yeux avec de l'eau propre.

Le produit peut provoquer une sensibilisation par contact cutané entraînant par exemple un rougissement de la peau (érythème) ou une dermatose. En cas de déversement accidentel sur la peau, la laver immédiatement à l'eau et au savon.

Se laver les mains après utilisation.

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

En cas de suspicion d'une réaction d'hypersensibilité suite à une exposition accidentelle (décelable avec les symptômes suivants : démangeaisons, difficulté à respirer, urticaire, gonflement du visage, nausée, vomissement), un traitement approprié doit être administré. Demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux antibiotiques de la famille des macrolides doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

#### Gestation et lactation :

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

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

#### Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Aucune connue.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes) :

Chez les bovins, à des posologies 3, 5 ou 10 fois supérieures à la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, notamment de l'agitation, des mouvements de tête, un grattage du sol et une brève diminution de la consommation d'aliments. Une légère dégénérescence du myocarde a été observée chez les bovins ayant reçu cinq à six 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 réalisée dans la patte postérieure, une boiterie a été observée.

Chez les agneaux (âgés d'environ 6 semaines), à des posologies 3 ou 5 fois supérieures à la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, dont une marche en arrière, des tremblements de la tête, un grattage du site d'injection, un coucher et relever, des bêlements.

Incompatibilités :

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 ) :	Douleur au site d'injection <sup>1</sup> Gonflement au site d'injection <sup>2</sup> Réactions anatomopathologiques au site d'injection (congestion, œdème, fibrose [cicatrisation] et hémorragie [saignement]) <sup>3</sup>
---	--

<sup>1</sup> transitoire.

<sup>2</sup> peut durer jusqu'à 30 jours.

<sup>3</sup> changements réversibles pouvant persister environ 30 jours après l'injection.

**Porcins :**

Très fréquent ( >1 animal / 10 animaux traités ) :	Réactions anatomopathologiques au site d'injection (congestion, œdème, fibrose [cicatrisation] et hémorragie [saignement]) <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> changements réversibles pouvant persister environ 30 jours après l'injection

**Ovins :**

Très fréquent ( >1 animal / 10 animaux traités ) :	Gêne (recul, mouvements de tête) Prurit au site d'injection (démangeaisons) <sup>1</sup>
---	---

<sup>1</sup> Ces signes sont transitoires et disparaissent en quelques minutes.

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 ou au représentant local du 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 :

<https://pharmacovigilance-anmv.anses.fr/>.

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

### **Bovins**

2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 mL/40 kg de poids vif).

Une injection sous-cutanée unique. Pour le traitement des bovins dont le poids vif dépasse 300 kg, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 7,5 mL dans un même site.

### **Porcins**

2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 mL/40 kg de poids vif).

Une injection intra-musculaire unique dans le cou. Pour le traitement des porcins pesant plus de 80 kg, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 2 mL au même site d'administration.

### **Ovins**

2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 mL/40 kg de poids vif).

Une injection intra-musculaire unique dans le cou.

Les bouchons de 20 mm peuvent être percés en toute sécurité jusqu'à 30 fois et les bouchons de 30 mm jusqu'à 50 fois.

## **9. Indications nécessaires à une administration correcte**

Pour les maladies respiratoires, il est recommandé de traiter les animaux dans les premiers stades de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures suivant l'injection. Si les signes cliniques de la pathologie 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.

Pour assurer un dosage correct, le poids de l'animal doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un sous-dosage. Lorsqu'un groupe d'animaux est traité en une fois, il est recommandé d'utiliser une aiguille de prélèvement ou une seringue automatique afin de limiter le nombre de perforations du bouchon.

## **10. 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 dont le lait est destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise-bas.

### **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.

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 ordonnance.

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

N° AMM: FR/V/9704156 6/2020

Présentations : 50 mL, 100 mL, 250 mL et 500 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les flacons de 500 mL ne doivent pas être utilisés pour les porcins et les ovins.

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

<{MM/AAAA}>

<{JJ/MM/AAAA}>

<{JJ mois 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>).

### **16. Coordonnées**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant responsable de la libération des lots:

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

## Représentants locaux et coordonnées pour notifier les effets indésirables présumés :

Bimeda France  
12 Chemin des Gorges  
69570 Dardilly  
Ph: 07 72 32 90 09

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **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 trouvée pour certains isolats de *Histophilus somni* et *Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'activité *in vitro* contre *Dichelobacter nodosus* (vir), le pathogène le plus communément 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 avec la kératoconjonctivite 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  $\leq 16 \mu\text{g/ml}$  « sensible » et  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$  « résistant ». Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine le seuil clinique sensible est déterminé comme  $\leq 64 \mu\text{g/ml}$ . Le CLSI a également publié des concentrations critiques cliniques pour la tulathromycine basées sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET08, 4<sup>e</sup> 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<sub>B</sub>) ; par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance MLS<sub>B</sub> 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 induit une 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.

Chez les bovins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique sous-cutanée d'une dose de 2,5 mg/kg 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 µg/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'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 µg/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'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 µg/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.