

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

Solution pour injection limpide incolore à légèrement jaune.

3. Espèces cibles

Bovins, porcins et ovins.

4. Indications d'utilisation

Bovins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires bovines 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 médicament vétérinaire.

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

Porcins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires porcines 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 médicament vétérinaire. Le médicament vétérinaire doit être utilisé uniquement si l'on s'attend à ce que la maladie survienne chez les porcins dans les 2 à 3 jours suivants.

Ovins

Traitement de la pododermatite (piétin) aux stades précoces associée à *Dichelobacter nodosus* virulent nécessitant un traitement systémique.

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

Mises en garde particulières :

Il existe une résistance croisée avec d'autres macrolides. Ne pas administrer en même temps que des antibiotiques ayant un mode d'action similaire, comme d'autres macrolides ou 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 doit donc être entrepris avec d'autres outils de gestion du troupeau, comme la mise à disposition d'un environnement sec.

Une antibiothérapie pour le piétin bénin est considérée inappropriée. La tulathromycine a montré une efficacité limitée chez les ovins présentant des signes cliniques sévères ou un piétin chronique ; de ce fait, il convient de ne l'administrer qu'au stade précoce du piétin.

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être fondée sur la réalisation d'antibiogrammes des bactéries isolées chez l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement doit reposer sur les informations épidémiologiques locales (régionales, au niveau de l'exploitation) concernant la sensibilité des bactéries cibles.

Il convient de prendre en compte les politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales lors de l'utilisation du médicament vétérinaire. L'utilisation du médicament vétérinaire sans respecter les instructions données dans le RCP pourrait augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tulathromycine et réduire l'efficacité du traitement avec d'autres macrolides, des lincosamides et des streptogramines du groupe B, en raison d'une éventuelle résistance croisée.

Si une réaction d'hypersensibilité se manifeste, un traitement approprié doit être administré sans délai.

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

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

Le médicament vétérinaire peut provoquer une sensibilisation par contact cutané, ce qui peut provoquer une rougeur de la peau (érythème) et/ou une dermatite.

En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité suite à une exposition accidentelle (se manifestant par des démangeaisons, des difficultés respiratoires, de l'urticaire, un gonflement du visage, des nausées, des vomissements), il faut administrer un traitement approprié. Consultez immédiatement un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

En cas de contact cutané accidentel, lavez immédiatement la peau avec de l'eau et du 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. Les personnes présentant une hypersensibilité connue aux antibiotiques de la famille des macrolides devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

Gestation et lactation :

Les études de laboratoire sur le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes, fœtotoxiques ou maternotoxiques. 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.

Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

Aucune connue.

Surdosage :

Chez les bovins, avec des doses équivalant à trois, cinq ou dix fois la dose recommandée, des signes transitoires attribués à un inconfort au site d'injection ont été observés, notamment agitation, secouement de la tête, grattage du sol et brève diminution de la consommation d'aliments. Une légère dégénérescence du myocarde a été observée chez les bovins ayant reçu une dose équivalant à 5 à 6 fois la dose recommandée.

Chez les porcelets pesant approximativement 10 kg ayant reçu une dose équivalant à trois ou cinq fois la dose thérapeutique, des signes transitoires attribués à un inconfort au site d'injection ont été observés, notamment une vocalisation excessive et de l'agitation. Une boiterie a aussi été observée quand la patte arrière était utilisée comme site d'injection.

Chez les agneaux (de 6 semaines, approx.), avec des doses équivalant à trois ou cinq fois la dose recommandée, des signes transitoires attribués à un inconfort au site d'injection ont été observés, notamment marche à reculons, secouement de la tête, grattage du site d'injection, passage répétitif de la position couchée à la position debout, et bêlement.

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) :	Douleur au site d'injection ¹ Gonflement du site d'injection ² Réactions morphopathologiques au site d'injection (congestion, œdème, fibrose [tissu cicatriciel] et hémorragie [saignement]) ³
---	---

¹ temporaire.

² peut persister jusqu'à 30 jours.

³ modifications réversibles pendant environ 30 jours après l'injection.

Porcins :

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

¹ modifications réversibles pendant environ 30 jours après l'injection.

Ovins :

Très fréquent (> 1 animal / 10 animaux traités) :	Inconfort (reculade, secouement de la tête) Prurit au niveau du site d'injection (démangeaisons) ¹
---	---

¹ Ces signes sont temporaires 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 : adversedrugreactions_vet@fagg-afmps.be.

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

Bovins

2,5 mg de tulathromycine/kg de poids corporel (correspondant à 1 ml/40 kg de poids corporel).

Injection sous-cutanée unique. Pour le traitement des bovins d'un poids corporel supérieur à 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 corporel (correspondant à 1 ml/40 kg de poids corporel).

Injection intramusculaire unique dans l'encolure. Pour le traitement des porcins d'un poids corporel supérieur à 80 kg, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 2 ml dans un même site.

Ovins

2,5 mg de tulathromycine/kg de poids corporel (correspondant à 1 ml/40 kg de poids corporel).

Injection intramusculaire unique dans l'encolure.

Les bouchons de 20 mm peuvent être perforés 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 toute maladie respiratoire, il est recommandé de traiter les animaux dès les premiers stades de la maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures qui suivent l'injection. Si les signes cliniques de maladie respiratoire persistent ou s'aggravent, ou en cas de rechute, le traitement doit être modifié, 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 afin d'éviter un sous-dosage. Si plusieurs ponctions du flacon sont nécessaires, il est recommandé d'utiliser une aiguille d'aspiration ou une seringue multidose 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 gravides 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.

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

BE-V571146

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ne pas utiliser les flacons de 500 ml chez les porcins et les ovins.

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

Novembre 2024

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, 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 :

Kela veterinaria nv
Nieuwe Steenweg 62
9140 Elversele, Belgique
Ph: 0032 3 780 63 90
info.vet@kela.health

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 agent antimicrobien semi-synthétique de la famille des macrolides, qui est issue d'un processus de fermentation. Elle se différencie de beaucoup d'autres macrolides par sa longue durée d'action qui est, en partie, due à ses 3 groupes amine, c'est pourquoi elle est désignée comme faisant partie de la sous-classe des triamilides.

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

La tulathromycine exerce une activité *in vitro* contre *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis*, et *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica*, les bactéries pathogènes le plus fréquemment associées aux pathologies respiratoires bovines et porcines, respectivement. Des valeurs accrues de la concentration minimale inhibitrice (CMI) ont été trouvées dans quelques isolats d'*Histophilus somni* et d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*. Une activité *in vitro* contre *Dichelobacter nodosus (vir)*, la bactérie pathogène le plus fréquemment associée à la pododermatite (piétin) chez les ovins a été démontrée.

La tulathromycine exerce également une activité *in vitro* contre *Moraxella bovis*, la bactérie pathogène le plus fréquemment associée à la kératoconjunctivite infectieuse bovine (KCIB).

Le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a établi les concentrations critiques pour la tulathromycine contre *M. haemolytica*, *P. multocida* et *H. somni* d'origine respiratoire bovine et *P. multocida* et *B. bronchiseptica* d'origine respiratoire porcine sensibles à $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ et résistantes à $\geq 64 \mu\text{g/ml}$. Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine, le seuil de sensibilité est fixé à $\leq 64 \mu\text{g/ml}$. Le CLSI a également publié des concentrations critiques cliniques de tulathromycine basées sur une méthode de diffusion sur disque (document VET08 du CLSI, 4^e éd., 2018). Il n'existe pas de concentrations critiques pour *H. parasuis*. Ni l'EUCAST ni le CLSI n'ont développé de méthodes standard pour tester les agents antibactériens sur des espèces vétérinaires de *Mycoplasma* et aucun critère d'interprétation n'a donc été défini.

Une résistance aux macrolides peut se développer par des mutations dans les gènes codant pour l'ARN ribosomal (ARNr) ou certaines protéines ribosomales ; par modification enzymatique (méthylation) du site cible de l'ARNr 23S, qui entraîne en général une résistance croisée avec les lincosamides et les

streptogramines du groupe B (résistance MLSB) ; par inactivation enzymatique ; ou par flux sortant des macrolides. La résistance MLSB 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 génomique des *Mycoplasmes* est renforcée par le transfert horizontal de gros fragments chromosomiques.

En plus de ses propriétés antimicrobiennes, la tulathromycine s'est avérée exercer des actions immunomodulatrices et anti-inflammatoires dans des études expérimentales. Dans les cellules polymorphonucléaires (PMN, neutrophiles) des bovins et des porcins, la tulathromycine induit l'apoptose (mort cellulaire programmée) et la clairance des cellules apoptotiques par les macrophages. Cela réduit la production des leucotriènes B4 et CXL-8 médiateurs pro-inflammatoires, et induit la production de la lipoxine lipidique A4 anti-inflammatoire et pro-résolutive.

Chez les bovins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une seule dose sous-cutanée de 2,5 mg/kg de poids corporel s'est caractérisé par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) était d'environ 0,5 µg/ml ; elle a été atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). Les concentrations de tulathromycine dans un homogénat de poumon étaient considérablement plus élevées 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 des concentrations sont suivis d'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, de l'ordre de 40 %. Le volume de distribution à l'état stationnaire (V_{SS}) déterminé après administration intraveineuse est de 11 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration sous-cutanée chez les bovins est d'environ 90 %.

Chez les porcins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une seule dose intramusculaire de 2,5 mg/kg de poids corporel s'est également caractérisé par une absorption rapide et importante suivie d'une large distribution et d'une lente élimination. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) était d'environ 0,6 µg/ml ; elle a été atteinte environ 30 minutes après l'administration (T_{max}). Les concentrations de tulathromycine dans un homogénat de poumon étaient considérablement plus élevées 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 des concentrations sont suivis d'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, de l'ordre de 40 %. Le volume de distribution à l'état stationnaire (V_{SS}) déterminé après administration intraveineuse est de 13,2 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire est d'environ 88 %.

Chez les ovins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine, suite à une seule dose intramusculaire de 2,5 mg/kg de poids corporel, a obtenu une concentration plasmatique maximale (C_{max}) d'environ 1,19 µg/ml en plus ou moins 15 minutes après l'administration de la dose (T_{max}) avec une demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination de 69,7 heures. La liaison aux protéines plasmatiques était d'environ 60 à 75 %. Le volume de distribution à l'état stationnaire (V_{SS}) déterminé après administration intraveineuse était de 31,71 l/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire chez les ovins était de 100 %.