

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRIINAIRE

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient :

Substance(s) active(s) :

Tulathromycine 100 mg

Excipient :

Monothioglycérol 5 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide incolore à légèrement jaune, exempte de particules visibles.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins, porcins et ovins

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

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.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

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.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du produit doit être basé 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 (détectable 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 devraient éviter tout contact avec le médicament vétérinaire.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

L'administration du médicament vétérinaire par voie sous-cutanée aux bovins provoque fréquemment une douleur transitoire et des gonflements au site d'injection pouvant persister jusqu'à 30 jours. Ces réactions n'ont pas été observées chez les porcins ou les ovins après l'administration intramusculaire.

Des réactions morphopathologiques au site d'injection (comprenant des changements réversibles de la congestion, œdème, fibrose et hémorragie) sont très fréquentes approximativement 30 jours après l'injection chez les bovins et les porcins.

Chez les ovins, des signes transitoires d'inconfort (tremblements de tête, grattage au site d'injection, marche en arrière) sont très fréquents après une injection intramusculaire. Ces signes disparaissent en quelques minutes.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

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

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 en cas de gestation et la lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue.

4.9 Posologie et voie 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/40 kg de poids vif). 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

Voie intramusculaire.

Une injection unique par voie intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 mL/40 kg de poids vif) 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.

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.

Ovins

Voie intramusculaire.

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

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.

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.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Chez les bovins, à des posologies 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 agitation, mouvements de tête, grattage du sol et diminution de la consommation d'aliments de courte durée. 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 trois ou cinq 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 trois ou cinq fois supérieures à la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au site d'injection ont été observés, dont marche en arrière, tremblements de la tête, grattage du site d'injection, coucher et relever, bêlements.

4.11 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 gravides producteurs de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la mise-bas.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, Macrolides.

Code ATCvet : QJ01FA94

5.1 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'action qui est en partie due à ses trois 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 essentielles 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 *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. Une augmentation des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) a été trouvée pour certains isolats d'*Histophilus*

somni et d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*. L'activité *in vitro* contre *Dichelobacter nodosus* (*vir*), la bactérie pathogène la plus fréquemment associée à la pododermatite infectieuse (piétin) chez les ovins a été démontrée.

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

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les concentrations critiques 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 la concentration critique clinique sensible est déterminée 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^e 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.

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 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 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 CXCL-8 médiateurs pro-inflammatoires, et induit la production d'un médiateur lipidique, la lipoxine A4, qui a des propriétés anti-inflammatoires et pro-résolutrices.

5.2 Caractéristiques 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 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'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 d'environ 90 %.

Chez les porcins, le profil pharmacocinétique de la tulathromycine suite à une administration unique intramusculaire d'une dose de 2,5 mg/kg de poids vif 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 $\mu\text{g/mL}$ 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 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'équilibre (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 administration unique intramusculaire d'une dose de 2,5 mg/kg de poids vif, a atteint une concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 1,19 µg/mL en 15 minutes environ après l'administration (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'équilibre (V_{SS}) déterminé après administration intraveineuse était de 31,7 L/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire chez les ovins était de 100 %.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Monothioglycérol
Propylèneglycol
Acide citrique
Acide chlorhydrique concentré
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités majeures

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

6.3 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.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Conditionnement primaire : Flacon en verre de type I, muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutylique et d'une capsule en aluminium.

Présentation: Boîte en carton contenant un flacon.

Contenances du flacon: 50 mL, 100mL, 250 mL et 500mL.
Les flacons de 500 mL ne doivent pas être utilisés pour les porcins et les ovins.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

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

BE-V571146

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

21/06/2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.