

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

Substance active :

Tulathromycine 100 mg

Excipients :

Monothioglycérol 5 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable-

Solution claire, incolore à légèrement jaune, sans particules visibles.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins, porcins, ovins

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Bovins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires bovines (PRB) dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis* sensibles à la tulathromycine. La présence de la maladie dans le groupe doit être avérée avant l'utilisation du médicament vétérinaire.

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

Porcins

Traitement et métaphylaxie des pathologies respiratoires porcines (PRP) dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Haemophilus parasuis* et *Bordetella bronchiseptica* sensibles à la tulathromycine. La présence de la maladie dans le groupe doit être avérée avant l'utilisation du 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*).

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux 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 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.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du produit doit être basée sur des tests de sensibilité des bactéries isolées à partir des animaux. Si cela n'est pas possible, le traitement doit se baser sur les informations épidémiologiques locales (régionales, au niveau de l'exploitations) concernant la sensibilité de la bactérie cible.

L'utilisation du produit doit prendre en compte les politiques officielles et locales d'utilisation des antibiotiques. 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 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. 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 montrer la notice ou l'étiquette.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

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

Chez les bovins et les porcins, les réactions pathomorphologiques au site d'injection (comprenant des signes réversibles de congestion, d'œdème, de fibrose et d'hémorragie) sont très fréquentes approximativement 30 jours après l'injection

Chez les ovins, des signes transitoires d'inconfort (tremblement de tête, grattage du 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, foetotoxiques 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.

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 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/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/40 kg de poids vif) dans le cou.

Pour s'assurer d'un dosage correct, le poids de l'animal doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un sous-dosage. 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 25 fois pour les flacons de 100 ml et 50 fois pour les flacons de 250 ml.

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

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 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 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.

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'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 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, 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 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 a favorisé la résolution de l'inflammation.

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 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 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 (VSS) 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.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Monothioglycérol
Propylèneglycol
Acide citrique
Acide chlorhydrique, dilué (pour ajustement de pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement de 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 : 30 mois
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

Flacons en verre incolore de type I fermés par des bouchons en caoutchouc bromobutyle recouverts de fluoropolymère et munis d'une capsule en aluminium.

Présentations :

Boîte en carton contenant un flacon de 100 ml.
Boîte en carton contenant un flacon de 250 ml.

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

Laboratorios syva, s.a.u.
Avda. Párroco Pablo Díez,
49-57 (24010) León
Espagne
Tel: 0034 987800800
Fax: 0034 987802452
Email: mail@syva.es

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE-V584746

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

Date de première autorisation : 10/05/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

10/05/2021

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Sans objet.

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire