

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient

Substance active :

Tulathromycine 100 mg

Excipient(s) :

Monothioglycérol 5 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à légèrement jaune ou légèrement marron.

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 troupeau doit être établie avant de mettre en place le traitement métaphylactique.

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 troupeau doit être établie avant de mettre en place le traitement métaphylactique. Le produit 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* virulent.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux antibiotiques macrolides ou à l'un des excipients.
Ne pas utiliser simultanément avec d'autres macrolides ou lincosamides (voir section 4.8).

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

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 troupeau, comme par exemple la mise à disposition d'un environnement sec.

Le traitement antibiotique d'un 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 de piétin.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du produit doit être fondée sur la réalisation d'antibiogrammes sur les bactéries isolées des animaux. Si cela n'est pas possible, le traitement doit prendre en compte les informations épidémiologiques locales (régionales, exploitations) sur la sensibilité de la bactérie cible.

Les politiques antibactériennes officielles, nationales et régionales doivent être prises en compte lors de l'utilisation du produit.

L'utilisation non conforme aux instructions données dans le RCP peut augmenter la prévalence des résistances bactériennes à la tulathromycine et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres macrolides, en raison de la possibilité de résistance croisée.

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

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

La tulathromycine peut entraîner une sensibilisation par contact cutané. Si la peau est exposée accidentellement, 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'étiquetage.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

L'administration sous-cutanée de tulathromycine chez les 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 administration intramusculaire.

Les réactions pathomorphologiques 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 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, fœtotoxiques ou maternotoxiques. L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation ou lactation. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

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

4.9 Posologie et voie d'administration

Bovins

Voie sous-cutanée.

Une injection unique par voie sous-cutanée de 2,5 mg/kg de tulathromycine (équivalent à 1 ml/40 kg). Pour le traitement de bovins pesant plus de 300 kg, 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/kg de tulathromycine (équivalent à 1 ml/40 kg) dans le cou.

Pour le traitement de 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 en phase précoce de maladie et d'évaluer la réponse au traitement dans les 48 heures suivant l'injection. Si les signes cliniques de pathologie respiratoire persistent ou augmentent, 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/kg de tulathromycine (équivalent à 1 ml/40 kg) 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 surdosage.

Le capuchon peut être perforé jusqu'à 20 fois en toute sécurité. Lorsqu'un groupe d'animaux est traité en une fois, utiliser une aiguille de prélèvement placée sur le bouchon du flacon afin d'éviter de trop percer le bouchon. L'aiguille de prélèvement doit être retirée après le traitement.

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

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 agitation, mouvements de tête, grattage du sol et légère diminution de la consommation alimentaire. 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 réalisée dans la patte postérieure une boiterie a été observée.

Chez les agneaux (environ 6 semaines d'âge), à des dosages de 3 ou 5 fois la dose recommandée, des signes transitoires attribués à une gêne au point 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'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).

La 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, 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 ou à des plasmides.

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, ainsi que la production d'un médiateur lipidique, la lipoxine A4, qui a favorise 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 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 concentrations 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 concentrations 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.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol
Monothioglycérol

Acide citrique
Acide hydrochlorique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'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 : 3 ans.
Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage d'origine.
Après ouverture, à conserver en dessous de 25°C.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons en verre transparent de type I de 50 ml, 100 ml ou 250 ml avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle/butyle à film laminé et une capsule en aluminium avec languette en plastique, dans une boîte.
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 dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

BE-V540097

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

Date de première autorisation : 14/03/2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

15/09/2020

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.