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

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

Substance active :

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 médicament vétérinaire à titre de 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 groupe doit être établie avant d'utiliser le médicament vétérinaire à titre de traitement métaphylactique. 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.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des macrolides ou à l'un des excipients.
Ne pas utiliser en même temps que d'autres macrolides ou des lincosamides (voir rubrique 4.8).

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

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, tels la mise à disposition d'un environnement sec.

Une antibiothérapie pour le piétin est considérée inappropriée. La tulathromycine s'est montrée avoir 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.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

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 de ce traitement, ainsi que celle d'autres macrolides, 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 vétérinaire aux animaux

Le médicament vétérinaire irrite les yeux. En cas d'exposition oculaire accidentelle, rincer immédiatement les yeux avec de l'eau propre.

Le médicament vétérinaire peut provoquer une sensibilisation par contact cutané. En cas de déversement accidentel sur la peau, lavez immédiatement la peau 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.
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 sous-cutanée du médicament vétérinaire aux bovins provoque très fréquemment des réactions douloureuses transitoires ainsi que des tuméfactions locales au site d'injection pouvant persister pendant un maximum de 30 jours. De telles réactions n'ont pas été observées chez les porcins ou les ovins après l'administration intramusculaire.

Des réactions morphopathologiques au site d'injection (comprenant changements réversibles de la congestion, œdème, fibrose et hémorragie) sont très fréquentes pendant approximativement 30 jours après l'injection chez les bovins et les porcins.
Chez les ovins, des signes d'inconfort transitoires (secouement de la tête, grattage au point d'injection, marche à reculons) 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 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.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Il se produit une réaction croisée avec d'autres macrolides. Ne pas administrer en même temps que des antimicrobiens ayant un mode d'action similaire tels que d'autres macrolides ou des lincosamides.

4.9 Posologie et voie d'administration

Bovins
Voie sous-cutanée.
Une seule injection sous-cutanée de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids corporel (équivalant à 1 ml/40 kg de poids corporel). Pour le traitement des bovins dont le poids corporel 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 seule injection intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids corporel (équivalant à 1 ml/40 kg de poids corporel) dans le cou.

Pour le traitement des porcins dont le poids corporel dépasse 80 kg, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 2 ml dans un même site.

Pour toute pathologie respiratoire, 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 de la pathologie respiratoire persistent ou augmentent, ou s'il se produit une rechute, il convient de changer de traitement, d'utiliser un autre antibiotique et de le continuer jusqu'à ce que les signes cliniques se soient dissipés.

Ovins
Voie intramusculaire.
Une seule injection intramusculaire de 2,5 mg de tulathromycine/kg de poids corporel (équivalant à 1 ml/40 kg de poids corporel) dans le cou.

Pour garantir un dosage correct, le poids corporel doit être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter un sous-dosage. Quand il est nécessaire de pénétrer plusieurs fois dans le flacon, il est recommandé d'utiliser une aiguille d'aspiration ou une seringue multidose afin de limiter le nombre de ponctions du bouchon.

Les capuchons de 20 mm peuvent être percés en toute sécurité 30 fois au maximum, et les capuchons de 30 mg 50 fois au maximum.

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

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.

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 pour utilisation systémique, macrolides.
Code ATCvet : QJ01FA94

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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 kératoconjonctivite infectieuse bovine (KCIB).

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 ou à des plasmides.

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-résolutrice.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

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 tulatromycine *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 (t½) 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 du médicament vétérinaire 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 tulatromycine *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 (t½) 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 du médicament vétérinaire, 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 (t½) 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 %.

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, 100 ml, 250 ml et 500 ml.
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 Limited
Unit 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

Date de première autorisation : 17/09/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

17/09/2020

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.