

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

TULAPRO 100 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS, PORCINS ET OVINS

2. Composition qualitative et quantitative

Un mL contient :

Substance(s) active(s) :

Tulathromycine..... 100,0 mg

Excipient(s) :

Monothioglycérol..... 5,0 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Solution injectable.

Solution limpide incolore à jaune brunâtre pâle.

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

Bovins, porcins et ovins.

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les 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.

Chez les 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 ne doit être utilisé que si l'on s'attend à ce que les animaux développent la maladie dans les 2–3 jours suivants.

Chez les 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 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 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

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du médicament vétérinaire doit s'appuyer sur la réalisation d'antibiogrammes. 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 sur l'usage des antibiotiques 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, 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.

ii) 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'étiquette.

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

L'administration sous-cutanée du produit 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 tels que 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'effet tératogénique, fœtotoxique ou maternotoxique.

L'innocuité du médicament vétérinaire pendant la gestation et la lactation n'a pas été démontrée. 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 par kg de poids vif (équivalent à 1 mL par 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'injection.

Porcins

Voie intramusculaire.

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

Pour le traitement de porcins pesant plus de 80 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 2 mL au même site d'injection.

Pour les pathologies respiratoires, il est recommandé de traiter les animaux aux premiers stades de la 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 de tulathromycine par kg de poids vif (équivalent à 1 mL par 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 multi-doses, il est recommandé d'utiliser une aiguille à prélèvement ou une seringue automatique afin de limiter le nombre de ponctions du bouchon. Le bouchon peut être perforé en toute sécurité jusqu'à 20 fois.

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 (âgés d'environ 6 semaines), 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, couchés et relevés, bêlements.

4.11. 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 gestants dont le lait est 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 ATC-vet : 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* (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).

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les seuils critiques de CMI 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 critique de sensibilité est déterminé comme $\leq 64 \mu\text{g/mL}$. Le CLSI a également publié des seuils critiques pour la tulathromycine basées sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET08, 4^e édition, 2018). Aucun seuil critique 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 établi.

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 MLSB) par inactivation enzymatique ou par efflux 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 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 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 $\mu\text{g/mL}$ 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'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 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'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 (E1520)

Monothioglycérol

Acide citrique

Acide chlorhydrique dilué (*pour ajustement du pH*)

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

Flacon verre type I incolore (flacon de 20 mL)

Bouchon caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoropolymère

Capsule aluminium / plastique

Flacon multicouche (plastique) translucide (flacons de 50, 100, 250 et 500 mL)

Bouchon caoutchouc bromobutyle recouvert de fluoropolymère /aluminium

Capsule plastique amovible

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

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

CEVA SANTE ANIMALE
10 AVENUE DE LA BALLASTIERE
33500 LIBOURNE
FRANCE

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/2681004 5/2021

Boîte de 1 flacon de 20 mL

Boîte de 1 flacon de 50 mL

Boîte de 1 flacon de 100 mL

Boîte de 1 flacon de 250 mL

Boîte de 1 flacon de 500 mL

Le flacon de 500 mL ne doit pas être utilisé chez les porcins et les ovins.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

19/05/2021

10. Date de mise à jour du texte

19/05/2021