

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Tulissin® 100 mg/ml ad us. vet., solution injectable pour bovins et porcins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active:

1 ml de la solution injectable contient 100 mg de Tulathromycinum

Excipient:

Monothioglycerolum 5 mg/ml

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution claire, incolore à légèrement colorée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovins et porcins.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Bovins:

Pour le traitement et la métaphylaxie des pathologies respiratoires bovines due à *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni* sensibles à la tulathromycine.

En outre, le traitement à la tulathromycine réduit les symptômes cliniques de la pneumonie du veau avec une implication avérée de *Mycoplasma bovis*. Cependant, des études cliniques ont montré que l'agent pathogène n'est pas éliminé des troupeaux où les animaux ont été traités. La présence de la pathologie dans le troupeau doit être établie avant de mettre en place le traitement. Pour le traitement de la kératoconjonctivite infectieuse bovine (KCIB) avec participation de *Moraxella bovis* sensible à la tulathromycine.

Porcins:

Pour le traitement et la métaphylaxie des pathologies respiratoires porcines (PRP) due à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae* et *Haemophilus parasuis* sensibles à la tulathromycine. La présence de la pathologie dans le troupeau doit être établie avant de mettre en place le traitement métaphylactique. Tulissin 100 mg/ml ad us. vet. ne doit être utilisé que si l'on s'attend à ce que les animaux *cliniquement encore sains* développent la maladie dans les 2-3 jours suivants.

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité des espèces cibles aux antibiotiques macrolides ou à un autre excipient.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

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

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur la réalisation d'antibiogrammes.

Si cela n'est pas possible, le traitement devrait se baser sur des informations épidémiologiques sur la sensibilité locale des bactéries cibles (au niveau régional ou de l'exploitation). Les directives antimicrobiennes officielles, nationales et régionales devraient être respectées lors de l'utilisation. L'utilisation du médicament vétérinaire d'une manière divergent des instructions de l'information technique peut mener à une augmentation de la prévalence de la résistance bactérienne contre la tulathromycine et, par une résistance croisée possible, à une efficacité réduite du traitement avec d'autres macrolides, lincosamides et streptogramines du groupe B.

En cas d'une réaction d'hypersensibilité, un traitement approprié devrait être commencé.

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

La tulathromycine est irritante pour les yeux. Si les yeux sont exposés accidentellement les rincer abondamment avec de l'eau propre. La tulathromycine peut entraîner une hypersensibilité par contact cutané, qui se manifeste par exemple par une rougeur de la peau (érythème) et/ou une dermatite. En cas de contact accidentel, nettoyez immédiatement la zone touchée avec de l'eau et du savon. Se laver les mains après usage. En cas d'injection accidentelle à l'homme, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquetage.

En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité suite à une exposition accidentelle (reconnaissable par exemple à des démangeaisons, des difficultés respiratoires, de l'urticaire, un gonflement du visage, des nausées, des vomissements), un traitement approprié doit être administré. Consultez immédiatement un médecin et montrez-lui la notice d'emballage ou l'étiquette.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

L'administration sous-cutanée de Tulissin 100 mg/ml ad us. vet. chez les bovins provoque fréquemment une douleur transitoire et des gonflements au site d'injection. Ces réactions n'ont pas été observées chez les porcins après administration intramusculaire. Les réactions pathomorphologiques au site d'injection persistent approximativement 30 jours après l'injection dans les deux espèces. Si vous remarquez d'autres effets secondaires, veuillez en informer votre vétérinaire.

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 tératogène, fœtotoxique ou maternotoxique. L'innocuité de la tulathromycine pendant la gestation et la lactation n'a pas été démontrée chez les bovins et les porcins. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation bénéfice/risque établie par le vétérinaire.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Aucune connue

4.9 Posologie et voie d'administration

Bovins (thérapie et métaphylaxie):

2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml/40 kg de poids vif).

Injection unique par voie sous-cutanée. 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'injection.

Porcins (thérapie et métaphylaxie):

2,5 mg de tulathromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml/40 kg de poids vif).

Injection unique par voie intramusculaire dans la nuque (base de l'oreille). Pour le traitement de porcins pesant plus de 100 kg, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 2,5 ml au même site d'injection.

Note pour la bonne application:

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.

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 seringue séparée ou un pistolet injecteur afin de limiter le nombre d'effractions du bouchon en caoutchouc.

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

Chez les bovins, après l'administration de trois, cinq et dix fois la dose recommandée, en conjonction avec des réactions locales au site d'injection, on a observé une agitation temporaire, un tremblement de la tête, un trépignement des membres et un arrêt de courte durée de la prise d'aliments.

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 trois ou cinq fois la dose thérapeutique, des signes transitoires attribués aux réactions locales 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.

4.11 Temps d'attente

Bovins (tissus comestibles): 22 jours.

Porcins (tissus comestibles): 13 jours.

Ne pas utiliser chez la vache laitière dont le lait est destiné à la consommation humaine. Ne pas utiliser chez les vaches ou les génisses gravides productrices de lait destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédents le vêlage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique: antibiotiques 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 / triamilides 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 (Pasteurella) haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Haemophilus somnus (Histophilus somni)* et *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae* et *Haemophilus parasuis*, les bactéries pathogènes le plus fréquemment rencontrées dans les pathologies respiratoires bovines et porcines respectivement. Des études *in vitro* ont montré que chez *Mycoplasma bovis*, la concentration minimale inhibitrice (CMI) est élevée et est généralement > 64 µg/ml. Des valeurs élevées de CMI ont été détectées *in vitro* dans certains isolats d'*Histophilus somni* et d'*Actinobacillus pleuropneumoniae*.

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 défini les CMI comme valeurs limites cliniques pour la tulathromycine contre *M. haemolytica*, *P. multocida* et *H. somni* d'origine respiratoire bovine et *P. multocida* et *B. bronchiseptica* d'origine respiratoire porcine comme ≤ 16 µg/ml sensible et ≥ 64 µg/ml résistant. Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine, la limite de sensibilité est défini comme ≤ 64 µg/ml. Le CLSI a également publié les valeurs limites cliniques pour la tulathromycine se basant sur une méthode de diffusion par agar gel (document CLSI VET08, 4th ed, 2018). Pour *H. parasuis* aucune valeur limite clinique est disponible. Ni EUCAST ni le CLSI n'ont développé des méthodes standard pour des tests d'agents antimicrobiens contre l'espèce pertinente en médecine vétérinaire *Mycoplasma*. Par conséquent, des critères d'interprétation n'ont pas été définis ici.

La résistance aux macrolides peut se développer suite à des mutations dans les gènes codant pour l'ARN ribosomal (ARNr) ou certaines protéines ribosomales. La modification enzymatique (méthylation) du site cible de l'ARNr 23S donne généralement des résistances croisées avec les lincosamides ainsi que les streptogramines du groupe B (résistance MLS_B). En outre, une résistance se développe par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance MLS_B peut être constitutive ou induite. La résistance peut être chromosomique ou plasmidique et être transférable par des transposons ou des plasmides ainsi que des éléments intégratives et

conjugatives. En outre, la plasticité génomique de *Mycoplasma* est renforcée par le transfert horizontal ou des grands fragments chromosomiques.

En plus de ses propriétés antimicrobiennes, la tulathromycine présente des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires dans des études expérimentales. Dans les cellules polymorphonucléaires (PMN; neutrophiles) des bovins et des porcs, la tulathromycine favorise l'apoptose (mort cellulaire programmée) et l'élimination des cellules apoptotiques par les macrophages. Elle réduit la production des médiateurs pro-inflammatoires leucotriène B4 et CXCL-8 et induit la production du lipide anti-inflammatoire et favorisant la dissolution Lipoxine A4.

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 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.

Certains indices suggèrent que la tulathromycine s'accumule dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires. 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 disponibilité systémique avec une demi-vie ($t_{1/2}$) d'élimination apparente de 90 heures dans le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques de 40 % est faible. Le volume de distribution à l'équilibre (V_{ss}) déterminé après administration intraveineuse est de 11 litre/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 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 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. Il existe des indices que la tulathromycine s'accumule dans les neutrophiles et les macrophages alvéolaires, mais la concentration *in vivo* de la tulathromycine au site d'infection dans les poumons n'est pas connue.

Les pics de concentrations sont suivis par une diminution lente de disponibilité 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 litre/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire chez les porcins est approximativement de 88 %.

5.3 Propriétés environnementales

Pas de données disponibles.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Monothioglycerolum

Propylenglyolum

Acidum citricum

Acidum hydrochloricum (pour l'ajustement de la valeur du pH)

Natrii hydroxidum (pour l'ajustement de la valeur du pH)

Aqua ad iniectabilia

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.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Réceptacle: Type I - bouteille en verre avec un bouchon revêtu de fluoropolymère et une bague en aluminium

Emballage: Boîte pliante contenant une bouteille chacune.

Formats de bouteilles: 20 ml, 50 ml et 100 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

Virbac (Switzerland) AG, 8152 Opfikon
Domicile: Postfach 353, 8152 Glattbrugg

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

| | |
|-----------------------|--------|
| Swissmedic 67'441 001 | 20 ml |
| Swissmedic 67'441 002 | 50 ml |
| Swissmedic 67'441 003 | 100 ml |

Catégorie de remise A: remise sur ordonnance vétérinaire non renouvelable

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

Date de première autorisation: 14.07.2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09.12.2021

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

Ne pas le donner en stock.