

# TULISSIN<sup>®</sup> 100 mg/mL Solution injectable pour Bovins, Porcins et Ovins

Date de création : 02-12-2020

Date de mise à jour : 07-02-2022

## Informations et posologie

---

### Espèces cibles



### Espèce cible complément

Bovins, porcins et ovins.

### Indications d'utilisation, 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 d'utiliser le produit.
- Traitement de la kératoconjonctivie 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 d'utiliser le produit. Le médicament vétérinaire ne devrait être utilisé que si l'on s'attend à ce que les porcs 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* (virulente).

### Administration

---

#### Voie d'administration



#### Voie d'administration complément

Bovins : Voie sous-cutanée.

Porcins et ovins : voie intramusculaire.

#### Posologie

Toutes cibles :

##### 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/40kg) 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 de tulathromycine par kg de poids vif (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 sous-dosage. Lors du traitement d'un groupe important d'animaux en une seule intervention, utiliser une aiguille dédiée ou un pistolet automatique afin de limiter le nombre de percements du bouchon. Le bouchon du flacon peut être percé en toute sécurité jusqu'à 20 fois.

## Composition qualitative et quantitative Principes actifs et excipients à effets notoires

Chaque mL contient :

- Substance active:

Tulathromycine ..... 100 mg

- Excipients:

Monothioglycérol ..... 5 mg

## Principes actifs / Molécule

Tulathromycine

## Forme pharmaceutique

Solution

## Inscription au tableau des substances vénéneuses (Liste I / II). Classement du médicament en matière de délivrance

Usage vétérinaire. Liste I.

À ne délivrer que sur ordonnance devant être conservée pendant au moins 5 ans.

Respecter les doses prescrites.

## Temps d'attente

Toutes cibles :

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 gestants dont le lait est destiné à la consommation humaine au cours des 2 mois précédant la parturition.

## Propriétés

---

### 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'action 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 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 kératoconjunctivite infectieuse bovine (KCIB).

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les seuils cliniques critiques 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 étant « sensible » à  $16 \mu\text{g/mL}$  et « résistant » pour des valeurs  $\geq 64 \mu\text{g/mL}$ . Pour *A. pleuropneumoniae* d'origine respiratoire porcine le seuil clinique critique sensible est déterminé comme  $64 \mu\text{g/mL}$ . 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 ribosomal (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  $\text{MLS}_B$ ) par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance  $\text{MLS}_B$  peut être constitutive ou inducible. 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 médiateurs pro-inflammatoires leucotriènes B4 et CXCL-8, ainsi que la production d'un médiateur lipidique anti-inflammatoire, la lipoxine A4, qui favorise la résolution de l'inflammation.

### Propriétés 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 ( $C_{\text{max}}$ ) est d'environ  $0,5 \mu\text{g/mL}$  et est atteinte environ 30 minutes après l'administration ( $T_{\text{max}}$ ). La concentration de tulathromycine dans l'homogénat de poumons est considérablement plus élevée que dans le plasma. Une forte 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 ( $V_{\text{ss}}$ ) 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 ( $C_{\text{max}}$ ) est d'environ  $0,6 \mu\text{g/mL}$  et est atteinte environ 30 minutes après l'administration ( $T_{\text{max}}$ ). La concentration de tulathromycine dans l'homogénat de 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 ( $V_{\text{ss}}$ ) 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 ( $C_{\text{max}}$ ) de  $1,19 \mu\text{g/mL}$  a été obtenue en 15 minutes environ ( $T_{\text{max}}$ ) 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 ( $V_{\text{ss}}$ ) après administration intraveineuse était de 31,7 L/kg. La biodisponibilité de la tulathromycine après administration intramusculaire était de 100 % chez les ovins.

## Mise en garde

## Contres-indications et mise en garde

---

### Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité (des espèces cibles) aux macrolides ou à l'un des excipients.

### Mises en gardes 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.

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.

### Effets indésirables (fréquence et gravité)

L'administration sous-cutanée du médicament vétérinaire 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 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 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)

## Précautions d'emploi

---

### Précautions particulières d'emploi chez les animaux

L'utilisation du médicament vétérinaire devrait être basée sur des tests de sensibilité des bactéries isolées de l'animal. Si ceci n'est pas possible, le traitement devrait être basé sur une information épidémiologique locale (régionale, au niveau de l'exploitation) concernant la sensibilité de la bactérie cible. Les politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales doivent être prises en compte lors de l'utilisation du produit. L'utilisation de la spécialité en s'écartant des instructions données dans le RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tulathromycine et peut diminuer l'efficacité de traitement avec d'autres macrolides, lincosamides et streptogramines du groupe B en raison du potentiel de résistance croisée.

En cas de réaction d'hypersensibilité, un traitement approprié doit être administré sans délai.

### 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, par exemple, une rougeur de la peau (érythème) et/ou une dermatite. En cas de contact accidentel avec 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 la notice ou l'étiquette.

En cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité après exposition accidentelle (déterminée, par exemple, par des

démangeaisons, des difficultés respiratoires, une urticaire, un gonflement du visage, des nausées, des vomissements), un traitement approprié doit être administré. Demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

### Utilisation en cas de grossesse et de lactation ou de ponte

Les études de laboratoire sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effet tératogènes, foetotoxique 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.

### Surdosage (symptômes, conduite d'urgences, antidotes)

Chez les bovins, à des posologies 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 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 cinq à six fois la dose recommandée.

Chez les porcelets d'environ 10 kg ayant reçu trois ou cinq 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 également été observée.

Chez les agneaux (environ 6 semaines d'âge), à des dosages de 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, tremblements de la tête, grattage du site d'injection, coucher et relever, bêlements.

## Précautions pharmacologiques

---

### Interactions médicamenteuses et autres

Aucune connue.

### Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

## Conservation

---

### 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.

### Précautions particulières de conservation selon pertinence

Pas de précautions particulières de conservation.

### Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Tout médicament vétérinaire non utilisé ou dérivé de ce médicament doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## Présentation

---

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché / exploitant

VIRBAC  
1ère avenue 2065m LID  
06516 Carros  
France

### Classification ATC Vet

- QJ01FA94

### Laboratoire

VIRBAC France



Espace Azur Mercantour  
3<sup>e</sup> rue LID  
06510 CARROS  
<http://fr.virbac.com>

**Numéro d'autorisation de mise sur le marché**

EU/2/20/252/001-007

**Date de première autorisation**

2020-04-24

**Présentation et quantité**

TULISSIN<sup>®</sup> 100 mg/mL Boîte de 1 flacon de 250 mL avec gaine de protection

Code GTIN : 03597133090048

TULISSIN<sup>®</sup> 100 mg/mL Boîte de 1 flacon de 100 mL

Code GTIN : 03597133090017

TULISSIN<sup>®</sup> 100 mg/mL Boîte de 1 flacon de 50 mL

Code GTIN : 03597133090000