

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Draxxin Plus 100 mg/ml + 120 mg/ml solution injectable pour bovins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient :

Substances actives :

Tulathromycine	100 mg
Kétoprofène	120 mg

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Monothioglycérol	5 mg
Propylène Glycol	
Acide citrique (E 330)	
Acide hydrochlorique, concentré (<i>pour l'ajustement du pH</i>)	
Hydroxyde de sodium (<i>pour l'ajustement du pH</i>)	
Pyrrolidone	
Eau pour préparations injectables	

Solution incolore à jaune verdâtre, sans particule visible.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Traitement des pathologies respiratoires bovines (PRB), associées à de l'hyperthermie due à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni* et *Mycoplasma bovis* sensibles à la tulathromycine.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser simultanément avec d'autres macrolides ou lincosamides (voir section 3.4).

Ne pas administrer aux animaux souffrant de lésions gastro-intestinales, de diathèse hémorragique, anomalie de la formule sanguine, de désordres hépatiques, rénal ou cardiaque.

3.4 Mises en gardes particulières

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.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Ce médicament vétérinaire ne contient aucun conservateur antimicrobien.

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être fondée sur l'identification et la réalisation d'antibiogrammes sur le(s) pathogène(s) cible(s). En cas d'impossibilité, le traitement doit être fondé sur une information épidémiologique et la connaissance de la sensibilité de la bactérie cible à l'échelle de l'exploitation, ou à l'échelle locale / régionale. L'utilisation du médicament vétérinaire doit prendre en compte les politiques officielles et nationales d'utilisation des antibiotiques.

L'utilisation du médicament vétérinaire en dehors des recommandations du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à tulathromycine et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres macrolides, lincosamides et streptogramines du groupe B (résistance MLS_B).

Les AINS ont la capacité d'induire des ulcérations gastrointestinales, en particulier chez les animaux âgés et les jeunes veaux, l'utilisation concomitante du médicament vétérinaire avec d'autres médicaments anti-inflammatoires (AINS) ou médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (par ex. corticostéroïdes) doit être évitée dans les premières 24 heures de traitement. Ensuite, tout traitement concomitant avec des AINS et des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens doit être surveillé étroitement. L'utilisation du médicament vétérinaire (qui contient du kétoprofène) chez les animaux âgés ou les animaux de moins de 6 semaines doit être fondée sur l'évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Eviter l'utilisation du médicament vétérinaire chez les animaux déshydratés, hypovolémiques, ou souffrant d'hypotension qui nécessitent une réhydratation parentérale dans la mesure où il existe un risque potentiel de toxicité rénale.

L'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être évitée.

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

- Ce médicament vétérinaire peut provoquer une hypersensibilité (allergie). Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la tulathromycine, au kétoprofène ou aux médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. En cas de contact cutané accidentel, laver immédiatement la peau avec du savon et de l'eau.
- Ce médicament vétérinaire peut causer des effets indésirables après une exposition cutanée et une auto-injection. Prendre garde à éviter tout contact cutané et auto-injection accidentelle. En

cas d'auto-injection accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice ou l'étiquette.

- Les AINS, tels que le kétoprofène, peuvent affecter la fertilité et être nocifs pour l'enfant à naître. Les femmes enceintes, les femmes en âge de procréer et les hommes ayant l'intention d'avoir des enfants doivent être extrêmement prudent lors de la manipulation de ce médicament vétérinaire.
- Ce médicament vétérinaire est irritant pour les yeux. Eviter tout contact avec les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer immédiatement et abondamment à l'eau claire. Si l'irritation persiste, demander immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui la notice.
- Se laver les mains après utilisation.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement:

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Bovins :

Très fréquent (>1 animal / 10 animaux traités):	douleur au site d'injection ¹ gonflement au site d'injection ^{1,2} réaction au site d'injection ² œdème au site d'injection ² fibrose au site d'injection ² hémorragie au site d'injection ²
Très rare (<1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés):	trouble du tube digestif trouble rénal réactions d'hypersensibilité (par ex. anaphylaxie, dyspnée, collapsus) ³

¹ Peut persister jusqu'à 32 jours après l'injection.

² Les réactions pathomorphologiques au site d'injection sont présents approximativement 32 jours après l'injection.

³ En cas d'une telle réaction allergique ou anaphylactique, un traitement symptomatique approprié doit être administré immédiatement

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir également la rubrique 16 de la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Gestation et lactation :

Les études de laboratoire avec la tulthromycine sur les rats et les lapins n'ont pas mis en évidence d'effet tératogènes, foetotoxique ou maternotoxique. Les études avec le kétoprofène chez les espèces de laboratoire (rats, souris et lapins) n'ont pas mis en évidence d'effet tératogènes, mais des effets sur la fertilité, la toxicité maternelle et d'embryotoxicité ont été observés. Les AINS, ainsi que les autres

inhibiteurs de prostaglandines, sont connus pour avoir des effets indésirables sur la grossesse et/ou le développement embryo-fœtal.

L'innocuité de l'association de la tulathromycine et du kétoprofène n'a pas été établie en cas de gestation ou lactation pour les espèces cibles. L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Ne pas utiliser de façon concomitante avec un autre médicament vétérinaire diurétique, néphrotoxique ou anticoagulant.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie sous-cutanée.

Une injection unique par voie sous-cutanée de 2,5mg/kg de tulathromycine et 3mg/kg de kétoprofène (équivalent à 1ml/40kg). Pour le traitement de bovins pesant plus de 400 kg, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 10 ml au même site d'administration.

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 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. S'il y a une température corporelle élevée persistante 24 heures après le début du traitement, le vétérinaire responsable doit évaluer la nécessité de poursuivre le traitement anti-pyrétique.

Le bouchon peut être ponctionné en toute sécurité jusqu'à 20 fois. Lors du traitement de l'ensemble d'un groupe d'animaux, placer une aiguille de prélèvement dans le bouchon du flacon ou utiliser une seringue automatique afin d'éviter un nombre excessif de ponction du bouchon. L'aiguille de prélèvement doit être retirée à l'issue du traitement.

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

A des posologies 3 et 5 fois supérieures à la dose recommandée, des signes transitoires de douleur et/ou de gonflement au site d'injection ont duré, dans certains cas, jusqu'à 32 jours. De plus, des signes transitoires attribués à une gêne (douleur) au site d'injection ont été observés, notamment agitation, mouvements de tête, grattage du sol et légère diminution de la consommation alimentaire. Des érosions microscopiques de la muqueuse pylorique de l'abomasum ont été observées à 3 et 5 fois la dose recommandée. Une administration répétée peut entraîner une toxicité gastrique. Une légère dégénérescence du myocarde a été observée chez les bovins ayant reçu 5 à 6 fois la dose recommandée.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Viande et abats : 50 jours.

Ne pas utiliser chez les bovins 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.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet: QJ01FA99

4.2 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 trois 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*, les bactéries pathogènes les plus fréquemment rencontrées dans les pathologies respiratoires bovines. Une augmentation des valeurs de Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) a été trouvée pour certains isolats d'*Histophilus somni*.

Le CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) a déterminé les breakpoints cliniques de la CMI pour la tulathromycine vis-à-vis de *M. haemolytica*, *P. multocida*, et *H. somni* d'origine respiratoire bovine comme ≤ 16 µg/ml « sensible » et ≥ 64 µg/ml « résistant ». Le CLSI a également publié des breakpoints cliniques pour la tulathromycine basés sur la méthode de diffusion sur disque (document CLSI VET08, 4^e édition, 2018). Ni l'EUCAST ou le CLSI n'ont développé de méthode standard pour tester la sensibilité des agents antimicrobiens 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 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 MLS_B) par inactivation enzymatique ou par efflux des macrolides. La résistance MLS_B peut être constitutive ou inducible. La résistance parmi

les bactéries responsables de MRB 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, 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 favorise la résolution de l'inflammation.

Le kétoprofène est une substance qui appartient à la famille des médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Le kétoprofène a des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Tous les aspects de ses mécanismes d'action ne sont pas connus. Les effets du kétoprofène sont partiellement obtenus par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, agissant respectivement sur la cyclooxygénase et la lipooxygénase. La formation de bradykinine est également inhibée. Le kétoprofène inhibe l'agrégation des thrombocytes.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Après co-administration par voie sous-cutanée de la formulation combinée, à 2,5 mg de tulathromycine / kg de poids vif, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) est d'environ 0,4 µg/ml et est atteinte environ 3 heures après l'administration (T_{max}). Les pics de concentrations sont suivis par une diminution lente de l'exposition systémique avec une demi-vie (T_{1/2}) de 85 heures dans le plasma.

De plus, après injection sous-cutanée de l'association tulathromycine-kétoprofène, l'aire sous la courbe (AUC_(0-t)) de la tulathromycine s'est révélée bio-équivalente à l'AUC_(0-t) d'une injection sous-cutanée de tulathromycine 100 mg/ml pour bovins. Cette association a une concentration légèrement plus faible de la C_{max} en tulathromycine, et le taux d'absorption est diminué en comparaison avec l'administration des composés séparément.

Concernant le kétoprofène, après injection de l'association, à 3 mg de kétoprofène / kg de poids vif, la pharmacocinétique du kétoprofène est caractérisée par une cinétique flip-flop. La C_{max} plasmatique moyenne est de 2 µg/ml, elle est atteinte au bout de 4 heures en moyenne. La demi-vie terminale du kétoprofène est marquée par une absorption lente et est estimée à 6,8 heures.

De plus, après injection sous-cutanée de l'association tulathromycine-kétoprofène, il existe un délai dans l'absorption avec un plus faible pic de concentration et une demi-vie d'élimination plus longue, comparativement au composé seul.

Le kétoprofène dans l'association est un mélange racémique de deux énantiomères, S(+) et R(-). Les modèles *in-vitro* laissent penser que l'énantiomère S(+) est 250 fois plus actif que l'énantiomère R(-). Chez les bovins, on a observé 31% de transformation de la dose d'énantiomère R-kétoprofène en S-kétoprofène après injection intraveineuse de R-kétoprofène.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

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

5.2 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 : 56 jours.

5.3 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon verre ambré de type I, bouchon chlorobutyl recouvert de fluoropolymère et capsule en aluminium.

Taille des conditionnements :

Boîte en carton contenant un flacon de 50 ml

Boîte en carton contenant un flacon de 100 ml

Boîte en carton contenant un flacon de 250 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zoetis Belgium

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

BE-V567057

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation: 15/07/2020

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

07/04/2023

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).