

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

ZACTRAN 150 mg/ml solution injectable pour bovins, ovins et porcins

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient :

### Substance active :

Gamithromycine 150 mg

### Excipient :

Monothioglycérol 1 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution incolore à jaune pâle.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Espèces cibles

Bovins, ovins et porcins.

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

Bovins :

Traitement et métaphylaxie des maladies respiratoires bovines (MRB) associées à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* et *Histophilus somni*. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant la mise en place de la métaphylaxie.

Porcins :

Traitement des maladies respiratoires porcines (MRP) associées à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* et *Haemophilus parasuis*.

Ovins :

Traitement systémique de la pododermatite infectieuse (piétin) associée à *Dichelobacter nodosus (vir)* et à *Fusobacterium necrophorum*.

### 4.3 Contre-indications

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

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire simultanément avec d'autres macrolides ou lincosamides (voir rubrique 4.8).

### 4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Bovins et porcins :

Aucune.

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 doit donc être associé à d'autres mesures de gestion du troupeau, comme par exemple la mise à disposition d'un environnement sec. Le traitement antibiotique du piétin bénin n'est pas approprié.

#### **4.5 Précautions particulières d'emploi**

##### Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur des tests de susceptibilité et doit prendre en compte les politiques officielles et locales d'utilisation des antibiotiques chez les animaux d'élevage.

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

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la classe des macrolides doivent éviter tout contact avec le médicament vétérinaire. La gamithromycine peut être irritante pour les yeux et/ou la peau.

Eviter tout contact avec la peau ou les yeux. S'il y a exposition oculaire, rincer immédiatement avec de l'eau propre. S'il y a contact avec la peau, laver la peau immédiatement avec de l'eau propre.

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

Se laver les mains après usage.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

Durant les études cliniques, des œdèmes transitoires au site d'injection ont été observés.

- Des œdèmes visibles aux sites d'injection associés parfois à une douleur légère peuvent apparaître très fréquemment chez les bovins pendant 1 jour. Habituellement ces œdèmes disparaissent 3 à 14 jours plus tard mais peuvent persister chez certains animaux jusqu'à 35 jours après le traitement.
- Des œdèmes d'importance mineure à modérée au site d'injection ont été reportés fréquemment chez les ovins et les porcins dans les essais cliniques, avec parfois une douleur légère notable pendant un jour pour les ovins. Ces réactions locales sont transitoires et disparaissent généralement dans les deux (porcins) à 4 jours (ovins).

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 sur animaux de laboratoire n'ont pas mis en évidence d'effets spécifiques de la gamithromycine sur le développement et la reproduction. L'innocuité de la gamithromycine pendant la gestation et la lactation n'a pas été évaluée chez les bovins, les ovins et les porcins. L'utilisation ne doit se faire qu'après une évaluation bénéfique/risque par le vétérinaire.

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions**

Une résistance croisée avec d'autres macrolides peut survenir.

Eviter l'administration simultanée avec d'autres anti-infectieux ayant un mode d'action similaire, tels que les macrolides ou les lincosamides.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

Une injection unique de 6 mg de gamithromycine/kg de poids vif (équivalent à 1 ml/25 kg de poids vif) dans le cou (bovins et porcins) ou en avant de l'épaule (ovins). Pour assurer un dosage correct, le poids de l'animal doit être déterminé aussi précisément que possible pour éviter un sous-dosage.

##### Bovins et ovins :

Injection par voie sous-cutanée. Pour le traitement de bovins de plus de 250 kg et les ovins de plus de 125 kg de poids vif, diviser la dose de manière à ne pas injecter plus de 10 ml (bovins) ou 5 ml (ovins) au même site d'injection.

##### Porcins :

Injection par voie intramusculaire. Le volume à injecter ne doit pas excéder 5 ml par site d'injection.

Le bouchon peut être transpercé de manière sûre jusqu'à 60 fois. Lors de multi-ponctions, un dispositif de dosage automatique est recommandé afin d'éviter un nombre de percées excessif du bouchon.

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

Les études cliniques ont démontré une marge de sécurité importante en cas d'injection de gamithromycine chez les espèces cibles. Dans des études sur de jeunes bovins, ovins et porcins adultes, la gamithromycine a été administrée par injection à la dose de 6, 18 et 30 mg/kg (1, 3 et 5 fois la dose recommandée) et cela 3 fois à 0, 5 et 10 jours (trois fois la durée de traitement recommandée). Les réactions au site d'injection ont été proportionnelles à la dose.

#### **4.11 Temps d'attente**

Viande et abats:

Bovins : 64 jours.

Ovins : 29 jours.

Porcins : 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 (vaches, génisses) ou 1 mois (brebis) précédant la mise bas.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

Groupe pharmacothérapeutique: antibactériens pour usage systémique, macrolides

Code ATC-vet : QJ01FA95.

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

La gamithromycine est un azalide, antibiotique de la classe des macrolides semi-synthétiques à 15 atomes avec un nitrogène alkylé situé en position 7a sur l'anneau lactone. Cette composition chimique spéciale permet une absorption rapide à un pH physiologique et une longue durée d'action sur les tissus cibles, le poumon et la peau.

Les macrolides en général ont une double action bactériostatique et bactéricide en agissant sur la synthèse de protéines bactériennes. Les macrolides inhibent la biosynthèse des protéines bactériennes en se fixant à l'unité du ribosome 50S et en empêchant l'élongation de la chaîne peptidique. Les données *in vitro* montrent que la gamithromycine agit d'une manière bactéricide.

Le large spectre de l'activité antibactérienne de la gamithromycine comprend les agents *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Histophilus somni*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Haemophilus parasuis*, agents bactériologiques pathogènes les plus souvent associés avec les MRB et les MRP, et également *Fusobacterium necrophorum* et *Dichelobacter nodosus*. Les données de CMI et CMB (bovins et porcins) sont issues d'un échantillon représentatif d'isolats issus de matériaux agricoles ayant des origines géographiques différentes en Europe.

Bovins	CMI <sub>90s</sub>	CMB <sub>90s</sub>
	µg/ml	
<i>Mannheimia haemolytica</i>	0,5	1
<i>Pasteurella multocida</i>	1	2
<i>Histophilus somni</i>	1	2

Porcins	CMI <sub>90s</sub>	CMB <sub>90s</sub>
	µg/ml	
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	4	4
<i>Pasteurella multocida</i>	1	2
<i>Haemophilus parasuis</i>	0,5	0,5

Ovins	CMI
	µg/ml
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	CMI <sub>90</sub> : 32
<i>Dichelobacter nodosus</i>	0,008 – 0,016

Trois mécanismes sont généralement considérés comme étant à l'origine de la résistance à la classe des macrolides. On parle souvent de résistance MLS<sub>B</sub> étant donné qu'elle affecte les macrolides, les lincosamides et les streptogramines. Ces mécanismes impliquent l'altération du ribosome ciblé, l'utilisation du mécanisme d'écoulement actif et la production d'enzymes inactives.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

### Bovins :

La gamithromycine administrée par voie sous-cutanée dans le cou des bovins, à une dose unique de 6 mg/kg de poids vif, permet une absorption rapide avec des pics de concentration plasmatique observés après 30 à 60 minutes et une demi-vie plasmatique longue (> 2 jours). La biodisponibilité du composé est > 98 % sans différence entre les sexes. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 25 l/kg.

La gamithromycine a atteint un niveau maximum dans le poumon en moins de 24 heures, avec un ratio poumon-plasma > 264, ce qui indique que la gamithromycine a été absorbée rapidement par le tissu ciblé pour les MRB.

Des études *in-vitro* sur la liaison plasma-protéine ont déterminé que la concentration moyenne en substance active était de 74 %. L'excrétion biliaire du principe actif non modifié s'avérait être le principal moyen d'élimination.

### Porcins :

L'administration par voie intramusculaire chez les porcs de gamithromycine à une dose unique de 6 mg/kg de poids vif résulte en une absorption rapide, avec un pic de concentration plasmatique observé après 5 à 15 minutes, avec une longue demi-vie plasmatique (environ 4 jours). La biodisponibilité de la gamithromycine était supérieure à 92 %. Le composé est absorbé rapidement par les tissus cibles des MRP. L'accumulation de gamithromycine dans les poumons a été démontrée par des concentrations dans le poumon et les fluides bronchiques excédant largement celles du plasma sanguin. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 39 l/kg. Des études *in-vitro* sur la liaison plasma-protéine ont déterminé que la concentration moyenne en substance active était de 77 %. L'excrétion biliaire du principe actif non modifié s'avérait être le principal moyen d'élimination.

Ovins :

Après administration d'une dose unique de 6 mg/kg de poids vif par voie sous-cutanée dans le cou des ovins la gamithromycine administrée est rapidement absorbée et les concentrations plasmatiques maximales sont observées entre 15 minutes et 6 heures après l'administration (2h30 en moyenne) avec une forte biodisponibilité absolue de 89%. Les concentrations cutanées de gamithromycine étaient beaucoup plus élevées que les concentrations plasmatiques, donnant des rapports de concentration peau/plasma d'environ 21, 58 et 138 à 2, 5 et 10 jours après administration, respectivement, démontrant la distribution étendue et l'accumulation dans le tissu cutané.

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Monothioglycérol  
Acide succinique  
Glycérol formal

### **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 précaution particulière de conservation.

### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Flacon en verre de type 1 de 50, 100, 250 ou 500 ml avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, une capsule en polypropylène et une bague de sertissage en aluminium.  
Flacon en polypropylène de 100, 250 ou 500 ml avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, une capsule en polypropylène et une bague de sertissage en aluminium.

Une boîte contenant un flacon de 50, 100, 250 ou 500 ml.  
Le flacon de 500 ml est uniquement réservé aux bovins et aux porcins.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ce médicament doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

MERIAL  
29 avenue Tony Garnier  
69007 Lyon

France

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

EU/2/08/082/001  
EU/2/08/082/002  
EU/2/08/082/003  
EU/2/08/082/004  
EU/2/08/082/005  
EU/2/08/082/006  
EU/2/08/082/007

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

Date de première autorisation : 24/07/2008  
Date du dernier renouvellement : 15/07/2013

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles sur le site web de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

**INTERDICTION DE VENTE, DE DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.