

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Tildosin 250 mg/mL solution pour administration dans l'eau de boisson/le lait de remplacement pour bovins, porcins, poulets et dindes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient:

Substance active:

Tilmicosine (sous forme de phosphate) : 250,0 mg

Excipients:

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Gallate de propyle (E310)	0,2 mg
Édétate disodique	2,0 mg
Acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH)	
Eau purifiée	

Solution limpide de couleur jaune à ambre.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins (pré-ruminants), porcins, poulets (à l'exception des poules pondeuses d'œufs destinés à la consommation humaine) et dindes.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Veaux: Traitement et métaphylaxie des affections respiratoires bovines dues à *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* et *M. dispar* sensibles à la tilmicosine.

Porcins: Traitement et métaphylaxie des affections respiratoires dues à *Pasteurella multocida* et *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Mycoplasma hyopneumoniae*, sensibles à la tilmicosine.

Poulets: Traitement et métaphylaxie des affections respiratoires dues à *Mycoplasma gallisepticum* et *M. synoviae* sensibles à la tilmicosine.

Dindes: Traitement et métaphylaxie des affections respiratoires dues à *Mycoplasma gallisepticum* et *M. synoviae* sensibles à la tilmicosine.

La présence de la maladie au sein du groupe/troupeau doit être établie avant d'utiliser le médicament vétérinaire.

3.3 Contre-indications

Ne pas laisser les chevaux et autres équidés boire de l'eau contenant de la tilmicosine.
Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en gardes particulières

Remarque importante : doit être dilué avant l'administration aux animaux.

Porcins, poulets et dindes : la consommation d'eau doit être surveillée afin de garantir une posologie adéquate. Si la consommation d'eau ne correspond pas aux quantités pour lesquelles les concentrations recommandées ont été calculées, la concentration du médicament vétérinaire doit être ajustée de manière à ce que les animaux reçoivent la posologie recommandée. Dans le cas contraire, l'administration d'un autre médicament doit être envisagée.

La prise de médicaments par les animaux peut être altérée en cas de maladie. En cas de consommation insuffisante d'eau ou de lait de remplacement, les animaux doivent être traités par voie parentérale en utilisant un produit injectable adapté.

Tout usage répété du médicament vétérinaire doit être évité grâce à une amélioration de la pratique de gestion et à un nettoyage et une désinfection complets.

L'utilisation du médicament vétérinaire en dehors des recommandations du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tilmicosine et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres macrolides, lincosamides et la streptogramine B, en raison du potentiel de résistance croisée.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

Voie orale uniquement. Contient de l'édétate disodique ; ne pas injecter.

L'utilisation du médicament vétérinaire doit s'appuyer sur des tests de sensibilité aux bactéries isolées de l'animal. En cas d'impossibilité, le traitement devra se baser sur les informations épidémiologiques locales (régionales, exploitation) sur la sensibilité des bactéries ciblées.

Les réglementations officielles, nationales et régionales, relatives aux agents antimicrobiens doivent être respectées lors de l'utilisation du médicament vétérinaire.

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

La tilmicosine peut entraîner des irritations. Les macrolides tels que la tilmicosine peuvent également induire une hypersensibilité (allergie) consécutive à une injection, une inhalation, une ingestion ou un contact cutané ou oculaire. L'hypersensibilité à la tilmicosine peut entraîner des réactions croisées avec d'autres macrolides, et inversement. Les réactions allergiques à ces substances peuvent parfois être graves, et il convient donc d'éviter un contact direct.

Pour éviter toute exposition au cours de la préparation de l'eau de boisson médicamenteuse ou du lait de remplacement médicamenteux, porter une combinaison, des lunettes de protection et des gants étanches. Ne pas manger, boire ou fumer pendant la manipulation du médicament vétérinaire. Se laver les mains après utilisation.

En cas d'ingestion accidentelle, rincer immédiatement la bouche avec de l'eau et consulter un médecin et montrer la notice ou l'étiquette au médecin. En cas de contact accidentel avec la peau, laver soigneusement au savon et à l'eau. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment à l'eau courante propre.

Ne pas manipuler le médicament vétérinaire en cas d'allergie aux ingrédients qu'il contient.

Si des symptômes surviennent à la suite de l'exposition (éruption cutanée notamment), demander un avis médical et montrer cette mise en garde au médecin. Une tuméfaction du visage, des lèvres et des yeux ou des difficultés respiratoires constituent des symptômes plus graves nécessitant une intervention médicale d'urgence.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement:

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Bovins, porcins, poulets et dindes:

Très rare (<1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés):	Diminution de la consommation
--	-------------------------------

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 l'étiquette pour les coordonnées respectives.

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

Gestation lactation ou oiseaux pondeurs:

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation, de lactation ou de ponte. 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

La tilmicosine peut diminuer l'activité antibactérienne des antibiotiques du groupe des bêta-lactamines. Ne pas utiliser en concomitance avec des agents antimicrobiens bactériostatiques.

3.9 Voies d'administration et posologie

Voie orale uniquement. Le médicament vétérinaire doit être dilué dans de l'eau de boisson (porcins, poulets, dindes) ou dans le lait de remplacement (veaux) avant l'administration.

Veaux: 12,5 mg de tilmicosine/kg de poids vif (c'est-à-dire 1 mL de médicament vétérinaire pour 20 kg de poids vif), deux fois par jour, 3-5 jours de suite.

Porcins: 15-20 mg de tilmicosine/kg de poids vif/jour (c'est-à-dire 6-8 mL de médicament vétérinaire pour 100 kg de poids vif par jour), 5 jours de suite, ce qui peut être obtenu en incluant 200 mg de tilmicosine par litre (80 mL de médicament vétérinaire pour 100 litres).

Poulets: 15-20 mg de tilmicosine/kg de poids vif/jour (c'est-à-dire 6-8 mL de médicament vétérinaire pour 100 kg de poids vif par jour), 3 jours de suite, ce qui peut être obtenu en incluant 75 mg de tilmicosine par litre (30 mL de médicament vétérinaire pour 100 litres).

Dindes: 10-27 mg de tilmicosine/kg de poids vif/jour (c'est-à-dire 4-11 mL de médicament vétérinaire pour 100 kg de poids vif par jour), 3 jours de suite, ce qui peut être obtenu en incluant 75 mg de tilmicosine par litre (30 mL de médicament vétérinaire pour 100 litres).

Sur la base de la dose recommandée et du nombre et du poids des animaux à traiter, la concentration journalière exacte du médicament vétérinaire doit être calculée selon la formule suivante:

$$\text{mL de médicament vétérinaire par litre d'eau de boisson par jour} = [\text{mL de médicament vétérinaire par kg de poids vif par jour} \times \text{poids vif moyen (kg) d'animaux à traiter}] / \text{consommation d'eau journalière moyenne (l/animal)}.$$

Un flacon de 960 mL de médicament vétérinaire permet de préparer 1 200 litres d'eau de boisson médicamenteuse pour les porcs ou 3 200 litres d'eau de boisson médicamenteuse pour les poulets ou les dindes. Un bidon de 5 040 mL permet de préparer 6 300 litres d'eau de boisson médicamenteuse pour les porcs ou 16 800 litres d'eau de boisson médicamenteuse pour les poulets ou les dindes.

Un flacon de 960 mL et un bidon de 5 040 mL de médicament vétérinaire permet de préparer un lait de remplacement médicamenteux respectivement pour 48 à 80 et 252 à 420 veaux de boucherie ayant chacun un poids vif de 40 kg, selon la durée du traitement.

Pour s'assurer que la posologie est correcte, le poids de l'animal doit être le plus précis possible afin d'éviter tout sous-dosage.

La dose calculée doit être mesurée avec des appareils de mesure calibrés.

Il convient de préparer seulement une quantité d'eau de boisson médicamenteuse suffisante pour couvrir les besoins journaliers.

L'eau médicamenteuse doit être la seule source d'eau potable pour les animaux, pendant toute la durée de la phase de traitement.

La consommation d'eau doit être contrôlée fréquemment durant la période de traitement.

Après la fin de la période de traitement, le système d'approvisionnement en eau devra être nettoyé correctement pour éviter toute consommation de substance active en quantités sous-thérapeutiques.

Il faut préparer de l'eau de boisson médicamenteuse fraîche toutes les 24 heures. Il faut préparer un lait de remplacement médicamenteux frais toutes les 6 heures.

Le médicament vétérinaire doit être dilué avec de l'eau ou un lait de remplacement avant son utilisation et la concentration de la solution prédilué ne doit pas dépasser 200 mL de médicament vétérinaire/litre (c'est-à-dire 1:5). Les plus faibles concentrations du produit auxquelles la stabilité peut être assurée sont de 0,3 mL de médicament vétérinaire/litre d'eau de boisson et de 0,7 mL de médicament vétérinaire/litre de lait de remplacement.

La prise consommation d'eau médicamenteuse/de lait de remplacement médicamenteux dépend de l'état clinique des animaux. Afin d'obtenir la posologie appropriée, il peut être nécessaire d'ajuster en conséquence la concentration de tilmicosine.

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

Aucun symptôme de surdosage, à l'exception d'une légère diminution de la consommation de lait, n'a été observé chez des veaux ayant reçu deux fois par jour des doses 5 fois supérieures à la dose maximale recommandée ou pendant une période équivalente au double de la durée de traitement maximale recommandée.

Les porcins auxquels on donne de l'eau de boisson contenant 300 ou 400 mg de tilmicosine/litre (22,5 à 40 mg de tilmicosine/kg de poids corporel, soit 1,5 à 2 fois la concentration recommandée) diminuent souvent leur consommation d'eau. Bien que ce comportement ait un effet automodérateur sur la prise de tilmicosine, il peut aboutir à une déshydratation dans certains cas extrêmes. Pour y remédier, retirer l'eau de boisson médicamenteuse et la remplacer par de l'eau fraîche sans médicament.

Aucun symptôme de surdosage n'a été observé chez des poulets auxquels on a donné de l'eau de boisson contenant des taux de tilmicosine atteignant 375 mg/litre (soit 75 à 100 mg de tilmicosine/kg de poids corporel ou 5 fois la dose recommandée) pendant 5 jours. Un traitement quotidien par 75 mg de

tilmicosine/litre (soit la dose maximale recommandée) pendant 10 jours a entraîné une diminution de la consistance des fèces.

Aucun symptôme de surdosage n'a été observé chez des dindes auxquelles on a donné de l'eau de boisson contenant des taux de tilmicosine atteignant 375 mg/litre (soit 50 à 135 mg de tilmicosine/kg de poids corporel ou 5 fois la dose recommandée) pendant 3 jours. Un traitement quotidien par 75 mg de tilmicosine/litre (soit la dose maximale recommandée) pendant 6 jours n'a pas non plus produit de symptômes de surdosage.

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

Veaux: viande et abats: 42 jours.
 Porcins: viande et abats: 14 jours.
 Poulets: viande et abats: 12 jours.
 Dindes: viande et abats: 19 jours.

Ne pas utiliser chez les animaux producteurs de lait destiné à la consommation humaine.

Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs d'œufs ou destinés à la ponte d'œufs pour la consommation humaine.

Ne pas utiliser au cours des 2 semaines précédant le début de la période de ponte.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet:

QJ01FA91

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La tilmicosine est un antibiotique semi-synthétique de la classe des macrolides dont on pense qu'il altère la synthèse des protéines. Il possède une action bactériostatique, mais il pourrait être bactéricide à des concentrations élevées.

L'activité de la tilmicosine est dirigée principalement contre les bactéries à Gram positif, cependant ce médicament a aussi un effet sur certaines bactéries à Gram négatif et sur certains mycoplasmes. On a démontré en particulier son activité contre les micro-organismes suivants:

- Veaux: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* et *M. dispar*.
- Porcs: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Mycoplasma hyopneumoniae*
- Poulets et dindes: *Mycoplasma gallisepticum* et *Mycoplasma synoviae*

Seuils NCCLS	résistant	intermédiaire	sensible
Espèces <i>Pasteurella</i> bovines	≥ 32 µg/mL	16 µg/mL	≤ 8 µg/mL
<i>Pasteurella multocida</i> porcine	≥ 32 µg/mL		≤ 16 µg/mL
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> porcine	≥ 32 µg/mL		≤ 16 µg/mL

Des données scientifiques suggèrent que les macrolides agissent en synergie avec le système immunitaire hôte. Il semblerait que les macrolides amplifient la phagocytose des bactéries. Il a été démontré que la tilmicosine inhibe *in vitro* la réplication du virus du syndrome reproducteur et respiratoire porcin dans les macrophages alvéolaires de manière dose-dépendante.

Une résistance croisée entre la tilmicosine et d'autres macrolides ainsi que la lincomycine a été observée.

Les macrolides inhibent la synthèse des protéines en se liant, de façon réversible, à la sous-unité ribosomale 50S. La croissance bactérienne est inhibée par induction de la dissociation du peptidyl ARNt du ribosome pendant la phase d'élongation.

La méthylase ribosomale, codée par le gène *erm*, peut précipiter l'apparition d'une résistance aux macrolides en modifiant le site de liaison ribosomal.

Le gène qui code un mécanisme d'efflux, *mef*, est également à l'origine d'une résistance modérée. Une résistance est aussi provoquée par une pompe d'efflux qui débarrasse activement les cellules des macrolides. Cette pompe d'efflux est codée au niveau chromosomique par des gènes *acrAB*.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Bien que les concentrations sanguines de tilmicosine soient faibles, on observe une accumulation macrophagique pH-dépendante de tilmicosine dans les tissus inflammatoires.

Veaux: dès 6 heures après l'administration orale de 25 mg de tilmicosine/kg de poids vif/jour dans un lait de remplacement, une concentration moyenne de substance active de 3,1 µg/g a été détectée dans les tissus pulmonaires. 78 heures après le début du traitement, la concentration de tilmicosine dans les tissus pulmonaires était de 42,7 µg/g. Des concentrations thérapeutiques efficaces de tilmicosine ont été mesurées jusqu'à 60 heures après le traitement.

Porcins: après administration orale de 200 mg de tilmicosine/l d'eau de boisson, les concentrations moyennes de substance active détectées dans les tissus pulmonaires, les macrophages alvéolaires et l'épithélium bronchique 5 jours après le début du traitement étaient, respectivement, de 1,44 µg/mL, 3,8 µg/mL et 7,4 µg/g.

Poulets: dès 6 heures après l'administration orale de 75 mg de tilmicosine/l d'eau de boisson, les concentrations moyennes de substance active détectées dans les tissus pulmonaires et alvéolaires étaient, respectivement, de 0,63 µg/g et 0,30 µg/g. 48 heures après le début du traitement, les concentrations de tilmicosine dans les tissus pulmonaires et alvéolaires étaient, respectivement, de 2,3 µg/g et 3,29 µg/g.

Dindes: après administration orale de 75 mg de tilmicosine/l d'eau de boisson, les concentrations moyennes de substance active détectées dans les tissus pulmonaires, les sacs aériens et le plasma 5 jours après le début du traitement étaient, respectivement, de 1,89 µg/mL, 3,71 µg/mL et 0,02 µg/g. La concentration moyenne la plus élevée de tilmicosine détectée dans les tissus pulmonaires a été de 2,19 µg/g à 6 jours ; dans les sacs aériens, elle a été de 4,18 µg/g à 2 jours et dans le plasma de 0,172 µg/g à 3 jours.

Propriétés environnementales

La substance active, nommément la tilmicosine, est persistante dans les sols.

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: 3 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 3 mois.

Durée de conservation après dilution dans l'eau de boisson: 24 heures.
Durée de conservation après dilution dans le lait de remplacement: 6 heures.

5.3 Précautions particulières de conservation

À conserver en dessous de 25 °C. Ne pas conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver à l'abri du gel.
Protéger de la lumière.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

- Flacons en polyéthylène de haute densité pourvus d'un bouchon à vis en polyéthylène de basse densité contenant 960 mL de médicament vétérinaire;
- Bidon en polyéthylène de haute densité pourvu d'un bouchon à vis en polyéthylène de haute densité contenant 5 040 mL de médicament vétérinaire.

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

Dopharma Research B.V.

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

BE-V530951 (Flacon)
BE-V531040 (Bidon)

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation: 12/06/2018

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

21/01/2025

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>).