

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

TILMODIL 300 mg/ml
Solution injectable pour bovins et ovins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient:

Substance active:
Tilmicosine 300 mg

Excipient:
Propylène glycol 250 mg

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Propylène glycol	250 mg
Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH)	
Eau pour préparations injectables	

Solution transparente, jaunâtre à jaune-brun.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins et ovins

3.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Bovins

Traitement des affections respiratoires bovines associées à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*.

Traitement de la nécrobacillose interdigitée.

Ovins

Traitement des infections des voies respiratoires causées par *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*.

Traitement du piétin du mouton causé par *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum*.

Traitement de la mammite aigüe ovine causée par *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma agalactiae*.

3.3 Contre-indications

Ne pas administrer par voie intraveineuse.

Ne pas administrer par voie intramusculaire.

Ne pas administrer aux agneaux pesant moins de 15 kg.

Ne pas administrer aux primates.

Ne pas administrer aux porcs.

Ne pas administrer aux chevaux et aux ânes.

Ne pas administrer aux chèvres.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Ovins:

Les essais cliniques n'ont pas montré de guérison bactériologique chez les ovins atteints de mammites aiguës causées par *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma agalactiae*.

Ne pas administrer aux agneaux pesant moins de 15 kg en raison d'un risque de toxicité liée à un surdosage.

Il est important de peser précisément les agneaux afin d'éviter un surdosage. L'utilisation d'une seringue de 2 ml ou de plus petite taille facilite la précision du dosage.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles:

Il convient de tenir compte des politiques antimicrobiennes officielles, nationales et régionales lors de l'utilisation de ce produit.

Dans la mesure du possible, le médicament ne doit être utilisé que sur la base des résultats de tests de sensibilité.

L'utilisation non appropriée du produit peut résulter en une augmentation de la prévalence de bactéries résistantes à la tilmicosine. Du fait de la possibilité de résistance croisée, l'utilisation non appropriée du produit peut également résulter en une diminution d'efficacité de traitements avec d'autres macrolides et avec la lincomycine.

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

Mises en garde concernant la sécurité de l'utilisateur:

L'injection de tilmicosine peut s'avérer fatale chez l'homme - Agir avec une extrême précaution afin d'éviter toute auto-injection accidentelle et suivre précisément les instructions d'administration et les conseils ci-dessous.

- Afin d'éviter une auto-injection, ne pas utiliser de dispositif d'injection automatique.
- Le produit doit être administré uniquement par un médecin vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie du médicament vétérinaire avec l'aiguille attachée. L'aiguille doit être adaptée sur la seringue uniquement lors du remplissage de celle-ci ou lors de l'injection. En toute autre circonstance, la seringue et l'aiguille doivent être conservées séparément.
- S'assurer que les animaux sont correctement immobilisés, y compris ceux se trouvant à proximité.
- Ne pas travailler seul lors de l'utilisation du médicament vétérinaire.
- En cas d'auto-injection CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN et lui montrer le flacon ou la notice du produit. Appliquer une compresse froide (pas de glace directement) sur le site d'injection.

Autre précautions :

- Éviter tout contact avec la peau et les yeux. Rincer immédiatement à l'eau toute éclaboussure sur la peau ou les yeux.
- Peut entraîner une sensibilisation en cas de contact avec la peau. Se laver les mains après utilisation.

NOTE À L'ATTENTION DU MÉDECIN**L'injection du tilmicosine chez l'homme a été associée à des décès.**

Le système cardiovasculaire est la cible de toxicité, laquelle peut résulter du blocage des canaux calciques. Il ne faut envisager l'administration intraveineuse de chlorure de calcium que si l'exposition à la tilmicosine est confirmée.

Dans les études chez le chien, la tilmicosine a induit un effet inotrope négatif avec tachycardie consécutive et une réduction de la tension artérielle systémique et de la tension artérielle différentielle.

Ne pas administrer de l'adrénaline ou des antagonistes β -adrénergiques tels que le propranolol.

Chez le porc, la mortalité induite par la tilmicosine est potentialisée par l'adrénaline.

Chez le chien, un traitement avec du chlorure de calcium par voie intraveineuse a montré un effet positif sur l'état inotrope du ventricule gauche et certaines améliorations de la tension vasculaire et de la tachycardie.

Des données précliniques et un rapport clinique isolé suggèrent que la perfusion de chlorure de calcium peut permettre d'inverser les changements de tension artérielle et de rythme cardiaque induits par la tilmicosine chez l'homme.

L'administration de dobutamine devrait également être envisagée en raison de ses effets inotropes positifs, bien qu'elle n'ait pas d'influence sur la tachycardie.

Comme la tilmicosine persiste pendant plusieurs jours dans les tissus, le système cardiovasculaire doit être étroitement surveillé et un traitement de soutien administré.

Il est recommandé aux médecins traitant des patients exposés à ce produit de discuter de la prise en charge clinique avec le Centre Antipoison national au numéro :.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Ovins et bovins :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Gonflement du site d'injection ¹ Mort ²
Rare (1 à 10 animaux / 10 000 animaux traités) :	Décubitus, incoordination et convulsions
Très rare (< 1 animal / 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés :	Dyspnée ³

¹Souple et diffus. Disparaît en cinq à huit jours.

²Une mortalité de bovins a été observée après l'administration intraveineuse d'une dose unique de 5 mg/kg de poids corporel et après injection sous-cutanée de doses de 150 mg/kg de poids corporel à 72 heures d'intervalle. Chez les porcs, l'injection intramusculaire de 20 mg/kg de poids corporel

entraînait de la mortalité. Chez les ovins l'injection intraveineuse unique de 7,5 mg/kg de poids corporel entraînait de la mortalité.

³Peut entraîner une mort aiguë. Ces cas peuvent être liés à un surdosage relatif et/ou à une injection intramusculaire accidentelle.

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 ou à son représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir également la notice pour les coordonnées respectives.

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

Gestation

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

À utiliser uniquement en fonction d'une évaluation du rapport bénéfice/risque par le vétérinaire.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Des interactions entre les macrolides et les ionophores peuvent être observées chez certaines espèces.

3.9 Voies d'administration et posologie

Pour injection sous-cutanée seulement.

Utiliser 10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel (correspondant à 1 ml du médicament vétérinaire pour 30 kg de poids corporel).

Le poids de l'animal doit être déterminé le plus précisément possible afin d'éviter un sous-dosage.

Bovins

Mode d'administration:

Prélever la dose requise du flacon et retirer la seringue de l'aiguille. Lorsqu'il faut traiter un groupe d'animaux, laisser l'aiguille dans le flacon pour prélever les doses suivantes. Immobiliser l'animal et insérer une aiguille distincte par voie sous-cutanée au niveau du site d'injection, de préférence dans un pli de peau au niveau de la cage thoracique, derrière l'épaule. Adapter la seringue à l'aiguille et injecter à la base du pli de peau. Ne pas injecter plus de 20 ml par site d'injection.

Ovins

Mode d'administration:

Il est important de peser précisément les agneaux afin d'éviter un surdosage. L'utilisation d'une seringue de 2 ml ou de plus petite taille améliore la précision du dosage.

Prélever la dose requise du flacon et retirer la seringue de l'aiguille, en laissant l'aiguille dans le flacon. Immobiliser l'animal en se penchant sur lui et insérer une aiguille distincte par voie sous-cutanée au niveau du site d'injection, de préférence dans un pli de peau au niveau de la cage thoracique, derrière l'épaule. Adapter la seringue à l'aiguille et injecter à la base du pli de peau. Ne pas injecter plus de 2 ml par site d'injection.

Si aucune amélioration ne se manifeste dans un délai de 48 heures, il faut alors confirmer le diagnostic.

Éviter toute contamination du flacon au cours de l'utilisation. Le flacon doit être inspecté visuellement pour y détecter toute particule étrangère et/ou aspect physique anormal. Dans le cas où l'un ou l'autre a été détecté, jetez le flacon.

Ne pas ponctionner le flacon plus de 25 fois.

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

Chez les bovins, des injections sous-cutanées de 10, 30 et 50 mg/kg de poids corporel, répétées trois fois à 72 heures d'intervalle, n'ont pas provoqué de mortalité. Comme on pouvait s'y attendre, un oedème s'est développé au site d'injection. La seule lésion observée à l'autopsie était une nécrose du myocarde dans le groupe traité avec 50 mg/kg de poids corporel.

Des doses de 150 mg/kg de poids corporel, administrées par voie sous-cutanée à 72 heures d'intervalle, ont provoqué la mort. Un oedème a été observé au site d'injection et la seule lésion identifiée à l'autopsie était une légère nécrose du myocarde. Les autres symptômes observés étaient: difficulté à se mouvoir, réduction de l'appétit et tachycardie.

Chez les ovins, des injections uniques (d'environ 30 mg/kg de poids corporel) peuvent causer une légère augmentation du rythme respiratoire. Des doses plus élevées (150 mg/kg de poids corporel) ont causé de l'ataxie, de la léthargie et une incapacité à lever la tête.

La mort est survenue après une seule injection intraveineuse de 5 mg/kg de poids corporel chez les bovins, et de 7,5 mg/kg de poids corporel chez les ovins.

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

Administration uniquement par un vétérinaire.

3.12 Temps d'attente

Bovins :

Viande et abats: 70 jours

Lait: 36 jours

Si le produit est administré aux vaches pendant la période de tarissement ou aux génisses laitières gestantes (conformément à la rubrique 3.7 ci-dessus), le lait ne doit pas être utilisé pour la consommation humaine jusqu'à 36 jours après le vêlage.

Ovins :

Viande et abats: 42 jours

Lait: 18 jours

Si le produit est administré aux brebis pendant la période de tarissement ou aux brebis gestantes (conformément à la rubrique 3.7 ci-dessus), le lait ne doit pas être utilisé pour la consommation humaine jusqu'à 18 jours après l'agnelage.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet : QJ01FA91

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La tilmicosine est un antibiotique semi-synthétique essentiellement bactéricide appartenant au groupe des macrolides. On pense qu'elle affecte la synthèse protéique. Son action est bactériostatique, mais à des concentrations élevées elle peut être bactéricide. Cette activité antibactérienne est dirigée de manière prédominante contre les micro-organismes à Gram positif, avec une activité contre certaines bactéries à Gram négatif et contre les mycoplasmes d'origine bovine ou ovine. Son activité a été démontrée en particulier contre les micro-organismes suivants:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, ainsi que les mycoplasmes d'origine bovine ou ovine.

Concentrations minimales inhibitrices mesurées pour des souches européennes récemment isolées (2009-2012) sur le terrain, provenant de maladie respiratoire bovine.

Espèces bactériennes	Intervalle de CMI (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a établi comme suit les critères d'interprétation de l'activité de la tilmicosine contre *M. haemolytica* d'origine bovine, spécifiquement pour les maladies respiratoires bovines : $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = sensible, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermédiaire et $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = résistant. Le CLSI n'a pas actuellement de critère d'interprétation pour *P. multocida* d'origine bovine, mais possède en revanche des critères d'interprétation pour *P. multocida* d'origine porcine, spécifiquement pour les maladies respiratoires porcines, qui sont : $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = sensible et $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = résistant.

Les données scientifiques suggèrent que les macrolides agissent en synergie avec le système immunitaire de l'hôte. Les macrolides semblent potentialiser l'activité bactéricide des phagocytes.

Suite à l'administration de la tilmicosine par voie orale ou parentérale, le principal organe cible pour la toxicité est le cœur. Les principaux effets cardiaques sont une augmentation du rythme cardiaque (tachycardie) et une diminution de la contractilité (effet inotrope négatif). La toxicité cardiovasculaire peut résulter d'un blocage des canaux calciques.

Chez le chien, un traitement au CaCl_2 a montré un effet positif sur l'état inotrope du ventricule gauche après l'administration de la tilmicosine, et certains changements de la tension vasculaire et du rythme cardiaque.

La dobutamine compense en partie les effets inotropes négatifs induits par la tilmicosine chez le chien. Les antagonistes bêta-adrénergiques tels que le propranolol exacerbent l'inotropisme négatif de la tilmicosine chez le chien.

Chez le porc, l'injection intramusculaire de 10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel a provoqué une augmentation de la respiration, des vomissements et des convulsions ; l'injection de 20 mg/kg de poids corporel a causé la mort de 3 porcs sur 4, et l'injection de 30 mg/kg de poids corporel a causé la mort des 4 porcs testés. L'injection intraveineuse de 4,5 à 5,6 mg de tilmicosine par kg de poids corporel, suivie par l'injection intraveineuse de 1 ml d'épinéphrine (1/1000) 2 à 6 fois a provoqué la mort des 6 porcs ayant reçu ces injections. Les porcs ayant reçu 4,5 à 5,6 mg de tilmicosine/kg de poids corporel en injection intraveineuse, sans administration d'épinéphrine, ont tous survécu. Ces résultats suggèrent que l'administration intraveineuse d'épinéphrine peut être contre-indiquée.

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

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Plusieurs études ont été réalisées. Les résultats montrent que, lorsque le produit est administré à des veaux et à des moutons conformément aux recommandations, par injection sous-cutanée sur la partie dorso-latérale du thorax, les principaux paramètres sont :

	Dose (tilmicosine)	T _{max}	C _{max}
Bovins:			
Veaux nouveau-nés	10 mg/kg de poids corporel	1 heure	1,55 µg/ml
Bovins à l'engraissement	10 mg/kg de poids corporel	1 heure	0,97 µg/ml
Ovins:			
Animaux de 40 kg	10 mg/kg de poids corporel	8 heures	0,44 µg/ml
Animaux de 28 à 50 kg	10 mg/kg de poids corporel .	8 heures	1,18 µg/ml

Distribution:

Suite à l'injection sous-cutanée, la tilmicosine est distribuée dans tout l'organisme, mais des niveaux particulièrement élevés sont retrouvés dans les poumons.

Biotransformation:

Plusieurs métabolites sont formés, le métabolite prédominant étant identifié comme T1 (N-desméthyl tilmicosine). Cependant, la majeure partie de la tilmicosine est éliminée sans modification.

Élimination:

Suite à l'injection sous-cutanée, la tilmicosine est excrétée principalement par voie biliaire dans les fèces, mais une faible proportion est excrétée dans l'urine. La demi-vie suite à l'injection sous-cutanée à des bovins est de 2-3 jours.

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: 28 jours.

5.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Protéger de la lumière.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Boîtes en carton contenant 1 ou 12 flacon(s) multidose(s) de 50 ml ou 100 ml en verre ambré (type II) avec un bouchon en bromobutyl recouvert de teflon et une capsule en aluminium.
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

EMDOKA bv

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

BE-V397521

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

08/08/2011

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

03/06/2025

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) (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).