

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

MICOTIL, 300 mg/ml, Solution injectable pour bovins et ovins.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml contient :

Substance active :

Tilmicosine 300 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution transparente.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Bovin et ovin

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Bovin

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

Traitement de la nécrobacillose interdigitée.

Ovin

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 mammites aiguë ovine causée par *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Contre-indications

Ne pas administrer par voie intraveineuse.

Ne pas administrer par voie intramusculaire.

Ne pas utiliser chez les agneaux pesant moins de 15 kg.

Ne pas utiliser chez les primates.

Ne pas utiliser chez les porcs.

Ne pas utiliser chez les chevaux et les ânes.

Ne pas utiliser chez les chèvres.

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

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Ovin

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.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'utilisation chez l'animal

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

Ne pas utiliser de dispositif automatique d'injection afin d'éviter tout risque d'auto-injection. Lorsque cela est possible, l'utilisation de ce médicament vétérinaire doit s'appuyer sur des tests de sensibilité.

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**

- Ce médicament vétérinaire doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de ce 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.
- Ne pas utiliser de dispositif d'injection automatique.
- S'assurer que les animaux sont correctement immobilisés, y compris ceux se trouvant à proximité.
- Ne pas travailler seul lorsque ce médicament vétérinaire est utilisé.
- En cas d'auto-injection CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN et lui montrer le flacon ou la notice produit. Appliquer une compresse froide (pas de glace) sur le site d'injection.

Mises en garde de sécurité supplémentaires à l'attention de l'utilisateur :

- 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 DE TILMICOSINE CHEZ L'HOMME A ÉTÉ ASSOCIÉE À DES DÉCÈS.**

Le système cardiovasculaire est la cible de la 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 des 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 D'ADRÉNALINE OU D'ANTAGONISTES BÊTA-ADRENERGIQUE TELS QUE LE PROPANOLOL.

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 médicament vétérinaire de discuter de la prise en charge clinique avec le centre antipoison de leur pays au :

Tél. : 070 245 245.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Une tuméfaction légère et diffuse peut survenir très rarement au niveau du site d'injection, mais elle disparaît en l'espace de cinq à huit jours. Un décubitus, de l'incoordination et des convulsions ont été observés dans de rares cas.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans de très rares cas. Ces réactions peuvent inclure l'anaphylaxie, qui peut mettre la vie en danger. Si de telles réactions se produisent, un traitement approprié est recommandé. La mort peut survenir dans de très rares cas.

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

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

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

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

4.9 Posologie et voie d'administration

Pour injection sous-cutanée seulement.

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

Bovin :

Mode d'administration :

Prélever la dose requise du flacon et retirer la seringue de l'aiguille, en laissant l'aiguille dans le flacon. 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.

Ovin :

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.

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

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 œdème 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 œdème 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.

4.11 Temps d'attente

Bovin :

Viande et abats : 70 jours

Lait : 36 jours

Si le médicament vétérinaire est administré aux vaches pendant la période de tarissement ou aux génisses laitières gestantes (conformément à la rubrique 4.7 ci-dessus), le lait ne doit pas être utilisé pour la consommation humaine jusqu'à 36 jours après le vêlage.

Ovin :

Viande et abats : 42 jours

Lait : 18 jours

Si le médicament vétérinaire est administré aux brebis pendant la période de tarissement ou aux brebis gestantes (conformément à la rubrique 4.7 ci-dessus), le lait ne doit pas être utilisé pour la consommation humaine jusqu'à 18 jours après l'agnelage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Groupe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, macrolides.

Code ATCvet : QJ01FA91

5.1 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*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *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 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 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.

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Absorption : Plusieurs études ont été réalisées. Les résultats montrent que, lorsque le médicament vétérinaire 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	T _{max}	C _{max}
Bovin :			
Veaux nouveau-nés	10 mg/kg de poids corporel	1 heure	1,55 $\mu\text{g/ml}$.
Bovins à l'engraissement	10 mg/kg de poids corporel	1 heure	0,97 $\mu\text{g/ml}$.
Ovin			
Animaux de 40 kg	10 mg/kg de poids corporel	8 heures	0,44 $\mu\text{g/ml}$.
Animaux de 28 à 50 kg	10 mg/kg de poids corporel	8 heures	1,18 $\mu\text{g/ml}$.

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.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol
Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

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

Protéger des rayons directs du soleil.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons de 50 ml, 100 ml ou 250 ml en verre ambré (de type I ou de type II) scellés avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyl et une capsule en aluminium. Chaque flacon est emballé dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

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

Les médicaments vétérinaires ne doivent pas être éliminés avec les eaux usées ou dans les réseaux d'évacuation.

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 4
27472 Cuxhaven
Allemagne

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

BE-V156265

BE-V313932

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

Date de première autorisation : 11 Décembre 1991

Date du dernier renouvellement : 7 septembre 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

08/02/2022

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

À usage vétérinaire.

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.