

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.
Solution transparente, jaunâtre à jaune-brun (pH=6).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles
Bovins et ovins

4.2 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 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 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.

4.4 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.

4.5 Précautions particulières d'emploi

i. Précautions particulières d'emploi chez l'animal

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

Ne pas utiliser de dispositif d'injection automatique pour éviter une auto-injection.

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.

ii. 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.

- Le produit doit être administré uniquement par un médecin vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de Tilmodil 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 Tilmodil est utilisé.
- 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.

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 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: 070 245 245.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Occasionnellement, une tuméfaction légère et diffuse peut survenir au niveau du site d'injection, mais elle disparaît en l'espace de cinq à huit jours. Dans de rares cas, un décubitus, de l'incoordination et des convulsions ont été observés.

Des cas de mortalité ont été observés chez des bovins suite à l'administration d'une dose intraveineuse unique de 5 mg/kg de poids corporel, et suite à l'injection sous-cutanée de doses de 150 mg/kg de poids corporel à 72 heures d'intervalle. Chez le porc, l'injection intramusculaire d'une dose de 20 mg/kg de poids corporel a provoqué la mort. Des moutons sont morts suite à une injection intraveineuse unique de 7,5 mg/kg de poids corporel.

Dans de très rares cas, une dyspnée menant à une mort subite a été observée suivant une administration chez des bovins et des ovins. De tels cas peuvent se rapporter à un surdosage relatif et / ou injection intramusculaire accidentelle.

La fréquence des effets indésirables est définie en utilisant la convention suivante:

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 au cours d'un traitement)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1000)

- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10000)
- très rare (moins d'un animal sur 10000, y compris les cas isolés)

4.7 Utilisation en cas de gravidité, de lactation ou de ponte

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

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

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 Tilmodil 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.

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 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.

4.11 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 4.7 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 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*, *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 coeur. 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.

5.2 Caractéristiques 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 $\mu\text{g/ml}$
Bovins à l'engraissement	10 mg/kg de poids corporel	1 heure	0,97 $\mu\text{g/ml}$
Ovins:			
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

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

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

6.5 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.

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

EMDOKA bvba, John Lijzenstraat, 16, B-2321 Hoogstraten, Belgique.

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

BE-V397521

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

Date de première autorisation: 08/08/2011
Date de renouvellement de l'autorisation : 25/02/2016

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

24/03/2016

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.
Ce produit doit être administré exclusivement par un médecin vétérinaire.