

Annexe I

Liste reprenant les noms, les formes pharmaceutiques, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, la voie d'administration, les titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

États membres UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Autriche	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUTRICHE	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Injection sous- cutanée
Belgique	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIQUE	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins	Injection sous- cutanée
République tchèque	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien AUTRICHE	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Injection sous- cutanée
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen ALLEMAGNE	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Injection sous- cutanée
France	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCE	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Injection sous- cutanée
Grèce	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUTRICHE	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins	Injection sous- cutanée

États membres UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Espagne	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid ESPAGNE	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Injection sous-cutanée
Hongrie	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUTRICHE	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Injection sous-cutanée
Irlande	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL ROYAUME-UNI	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins	Injection sous-cutanée
Italie	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIE	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins, lapins	Injection sous-cutanée
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten PAYS-BAS	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins	Injection sous-cutanée
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGAL	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Injection sous-cutanée

États membres UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce cible	Voie d'administration
Royaume-Uni	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL ROYAUME-UNI	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins	Injection sous-cutanée

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé général de l'évaluation scientifique de Micotil 300 mg/ml injection et noms associés (voir Annexe I)

1. Introduction

Micotil 300 injection est une solution injectable contenant de la tilmicosine à hauteur de 300 mg/ml. La tilmicosine est un antibiotique macrolide synthétisé à partir de la tylosine, dont le spectre antibactérien est similaire à celui de la tylosine, mais avec une activité anti-*Pasteurella multocida* et anti-*Mannheimia haemolytica* amplifiée. Micotil 300 injection et ses noms associés sont des produits vétérinaires dont l'utilisation est autorisée sur les bovins, les ovins et les léporidés, pour le traitement de diverses infections dues à des micro-organismes sensibles à la tilmicosine.

Le 24 avril 2012, les Pays-Bas ont envoyé au CVMP/à l'Agence européenne du médicament un avis faisant suite à la saisine formée aux termes de l'article 34, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE modifiée, concernant Micotil 300 mg/ml injection et ses noms associés. Ils y évoquaient le problème de divergence des décisions nationales prises par les États membres de l'UE, qui entraînait des contradictions dans les informations sur le produit pour Micotil 300 mg/ml injection et ses noms associés.

Les principaux points de discordance constatés dans les RCP sont les suivants :

- espèces cibles ;
- indications ;
- posologie ;
- délai de sevrage.

2. Discussion sur les données disponibles

Bovins

Les données microbiologiques de la tilmicosine obtenues par analyse *in vitro* d'isolats européens de maladies respiratoires ayant touché des bovins ont été présentées à plusieurs reprises (2002-2004, 2004-2006 et 2009-2013). La CMI mesurée sur ces isolats n'était pas plus élevée pour *Pasteurella multocida* (97 % des isolats étaient sensibles à la tilmicosine). Les données fournies n'ont donc pas permis d'établir de tendance en termes de hausse de la résistance pour l'un des principaux pathogènes responsables des maladies respiratoires chez les bovins. Ces dix dernières années, une légère hausse des taux de CMI a pu être observée pour les isolats de *Mannheimia haemolytica*, la plupart d'entre eux (83 %) étant cliniquement sensibles à la tilmicosine. Les données de CMI₉₀ obtenues par analyse de souches européennes récemment isolées doivent être intégrées dans la section 5.1, Propriétés pharmacodynamiques du RCP.

De nombreuses études sur le terrain portant sur des veaux de divers âges infectés naturellement et souffrant d'une pneumonie, ont été menées il y a plus de 20 ans; elles indiquaient que la tilmicosine n'était pas moins efficace que d'autres contrôles positifs, qu'il s'agisse d'antibiotiques à effet prolongé ou de combinaisons de deux antibiotiques. La bactériologie pratiquée à partir d'écouvillons nasaux et de tissus pulmonaires dans le cadre de ces études a démontré que *M. haemolytica* et *P. multocida* étaient des causes majeures de pneumonie chez le veau.

Le comité a considéré que l'indication proposée, « traitement des infections des voies respiratoires dues à *M. haemolytica* et à *P. multocida* », avait été suffisamment étayée par les données.

Concernant l'*Haemophilus (Actinobacillus)* et le *Mycoplasma*, le Comité a considéré que les données devant étayer ces deux pathogènes étaient insuffisantes; les TAMM ont accepté de les supprimer de l'indication respiratoire pour les bovins.

Aucune donnée étayant le terme « contrôle » n'a été fournie. En outre, le texte de l'indication proposée, à savoir « ...et autres micro-organismes sensibles à la tilmicosine » n'est pas conforme aux recommandations de l'article de réflexion du CVMP sur les macrolides, lincosamides et streptogramines (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹, ni aux lignes directives du CVMP sur le RCP pour les antimicrobiens (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

En se fondant sur les données disponibles, le comité a donc considéré que l'indication respiratoire pour les bovins à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle devait être décrite comme suit pour être acceptable et plus exacte : « Traitement de la maladie respiratoire associée à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* chez le bovin ».

Concernant le traitement de la nécrobacillose interdigitée bovine, les études *in vitro* ont démontré que les valeurs CMI (CMI₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) de la plupart des principales souches pathogènes responsables de cette maladie, à l'exception des infections à *tréponème*, pouvaient être atteintes dans la graisse sous-cutanée après une seule injection sous-cutanée de tilmicosine à la dose de 10 mg/kg de masse corporelle.

Les études cliniques ont été menées sur des bovins infectés naturellement par la nécrobacillose interdigitée, sans diagnostic bactériologique. Les données disponibles semblent justifier la dose recommandée de 5 à 10 mg/kg de masse corporelle, mais des études pharmacocinétiques combinées à des études de CMI *in vitro* suggèrent qu'une dose de 10 mg/kg de masse corporelle serait préférable pour traiter les principaux pathogènes responsables de la nécrobacillose interdigitée bovine.

En se fondant sur les données disponibles, le comité a donc considéré que l'indication « traitement de la nécrobacillose interdigitée bovine » est acceptable à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle.

Les données de déplétion résiduelle mises à disposition ont étayé un délai de sevrage pour la viande et les abats de bœuf de 70 jours après une injection sous-cutanée à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle.

Les données de déplétion résiduelle mises à disposition ont étayé un délai de sevrage pour le lait de vache de 36 jours après une injection sous-cutanée à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle. Le fait qu'il puisse rester des résidus dans le lait pendant plusieurs jours après la mise-bas si le produit est administré à un animal pendant la période sèche suscite des préoccupations. Par conséquent, le comité a considéré que la phrase de mise en garde suivante devait être ajoutée à la section 4.11, Délai(s) de sevrage, du RCP : « Si le produit est administré à des vaches pendant la période sèche (conformément à la section 4.7 du RCP), le lait ne doit pas être autorisé à la consommation humaine avant 36 jours après le vêlage ».

Ovins

Les études de tolérance démontrent clairement qu'à une dose de 20 mg/kg de masse corporelle, la tilmicosine en injection sous-cutanée est toxique pour les agneaux (7-11 kg), entraînant leur décès. Les ovins pesant 40 kg étaient plus résistants et ont survécu à une dose sous-cutanée de 150 mg/kg de masse corporelle, mais présentaient une ataxie et une léthargie. Une dose de

¹ CVMP Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

² CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

30 mg/kg de masse corporelle a entraîné une hausse de la fréquence respiratoire. Parfois (1 fois sur 12), une réaction douloureuse a été observée après une injection sous-cutanée de tilmicosine.

Des études pharmacocinétiques démontrent que les concentrations de tilmicosine peuvent dépasser 2 µg/ml dans le poumon pendant plus de 3 jours, ce qui pourrait s'avérer thérapeutique pour *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (anciennement connus sous le nom d'*Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma ovipneumonia* selon des études *in vitro* menées en 1992. Au cours d'une étude menée sur l'infection respiratoire artificielle avec *M. haemolytica*, une seule injection sous-cutanée à 10 mg/kg de masse corporelle a entraîné une amélioration globale significative par rapport au groupe de contrôle. Des études menées sur le mouton infecté naturellement par *M. haemolytica* ont démontré une réduction évidente de la température corporelle, ainsi qu'une amélioration de l'échelle de dyspnée et des scores de comportement au jour 3 suivant une seule injection sous-cutanée de tilmicosine à la dose de 10 mg/kg de masse corporelle. Aucune infériorité n'a été observée entre les groupes de tilmicosine et de contrôles positifs (antibiotiques à effet prolongé).

Le comité a considéré que l'indication proposée, « traitement des infections des voies respiratoires dues à *M. haemolytica* » avait été suffisamment étayée par les données. Concernant *P. multocida*, les informations disponibles pour les bovins permettent de conclure que ce pathogène doit rester dans l'indication.

Concernant l'*Haemophilus (Actinobacillus)* et le *Mycoplasma*, le comité a considéré que les données devant étayer ces deux pathogènes étaient insuffisantes ; les TAMM ont accepté de les supprimer de l'indication respiratoire pour les ovins.

Aucune donnée étayant le terme « contrôle » n'a été fournie. En outre, le texte de l'indication proposée, à savoir « ...et autres micro-organismes sensibles à la tilmicosine » n'est pas conforme aux recommandations de l'article de réflexion du CVMP sur les macrolides, lincosamides et streptogramines (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹, ni aux lignes directives du CVMP sur le RCP pour les antimicrobiens (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

En se fondant sur les données disponibles, le comité a donc considéré que l'indication respiratoire pour les ovins à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle devait être décrite comme suit pour être acceptable : « Traitement des infections des voies respiratoires causées par *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida* ».

Concernant le traitement du piétin associé à *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum* chez les ovins, les études *in vitro* ont démontré que les valeurs CMI (CMI₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) de plusieurs bactéries responsables du piétin ovin variaient en fonction de la tilmicosine, mais que certaines souches étaient résistantes. Les données pharmacocinétiques ont démontré que la tilmicosine était bien répartie dans la peau des ovins après injection sous-cutanée à des doses de 5 ou 10 mg/kg de masse corporelle. Dans une étude clinique sur le terrain portant sur des cas graves, le traitement par tilmicosine à des doses de 5 ou 10 mg/kg de masse corporelle a permis un meilleur taux de guérison que dans le groupe de contrôles positifs (amoxicilline 15 mg/kg de masse corporelle). Le pourcentage de rechute était minimal dans le groupe de tilmicosine 10 mg/kg de masse corporelle, ce qui laisse penser que cette dose serait préférable.

En se fondant sur les données disponibles, le Comité a donc considéré que l'indication « traitement du piétin ovin associé à *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum* » était acceptable à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle.

Concernant le traitement de la mastite ovine aiguë associée à *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma agalactiae*, les valeurs CMI mesurées (CMI pour *S. aureus* <0,25-1 µg/ml, CMI pour *M. agalactiae* =0,5 µg/ml) indiquent que ces pathogènes semblent être sensibles à la tilmicosine. Au jour 3, une concentration de tilmicosine de 1,2 µg/ml a été mesurée dans le lait ; elle était

supérieure à la plupart des valeurs CMI des pathogènes. Dans une étude de provocation portant sur *Staphylococcus aureus*, le traitement des brebis par tilmicosine (10 mg/kg de masse corporelle en injection sous-cutanée unique) a entraîné une chute significative de la mortalité et des pis d'aspect plus normal au jour 10, bien que des échantillons de lait se soient avérés tout de même bactériologiquement positifs ce même jour chez les animaux traités. Dans une étude de terrain portant sur des ovins souffrant de mastite due à une infection naturelle par *Mycoplasma agalactiae*, une seule administration par voie sous-cutanée de tilmicosine à une dose de 10 mg/kg de masse corporelle a entraîné une chute significative du score de lait et des scores de pis globaux par rapport à l'oxytétracycline à effet prolongé. Au jour 10, la tilmicosine semblait toujours entraîner un score de pis inférieur, bien qu'il ne soit plus significatif. Le CVMP a conclu qu'en raison de la disponibilité limitée de produits vétérinaires alternatifs pour cette indication et de l'absence de rapports sur le manque d'efficacité suspecté, l'indication « pour le traitement de la mastite ovine associée à *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma agalactiae* » devait être conservée, mais modifiée par « traitement de la mastite ovine associée à *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma agalactiae* » pour mieux tenir compte des résultats d'étude. L'absence de preuve de traitement bactériologique dans l'étude clinique doit être indiquée dans la section 4.4, Mises en garde particulières à chaque espèce cible, du RCP.

L'indication « pour aider au contrôle des avortements enzootiques des brebis dus à *Chlamydia psittaci* » était seulement étayée par les données des contrôles positifs. Le traitement semble avoir une vocation préventive, ce qui entre en contradiction avec les principes d'utilisation prudente des antibiotiques. Pour faire suite aux vives préoccupations exprimées par le CVMP concernant l'indication proposée « pour aider au contrôle des avortements enzootiques des brebis dus à *Chlamydia psittaci* », les TAMM ont accepté de supprimer toute référence à cette indication des informations sur le produit.

Les données de déplétion résiduelle mises à disposition ont étayé un délai de sevrage pour la viande et les abats de mouton de 42 jours après une injection sous-cutanée à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle.

Les données de déplétion résiduelle mises à disposition ont étayé un délai de sevrage pour le lait de brebis de 18 jours après une injection sous-cutanée à la dose recommandée de 10 mg/kg de masse corporelle. Le fait qu'il puisse rester des résidus dans le lait plusieurs jours suivant la mise-bas si le produit est administré à un animal pendant la période sèche suscite des préoccupations. Par conséquent, le comité a considéré que la phrase de mise en garde suivante devait être ajoutée à la section 4.11, Délai de sevrage, du RCP : « Si le produit est administré à des brebis pendant la période sèche (conformément à la section 4.7 du RCP), le lait ne doit pas être autorisé à la consommation humaine avant 18 jours suivant l'agnelage ».

Léporidés

Dans un essai clinique, le traitement de la pasteurellose a été réalisé à une dose de 25 mg/kg de masse corporelle. Dans la mesure où aucune étude de recherche de dose n'a été fournie pour les léporidés, les données disponibles ne permettent pas de conclure que la pasteurellose peut être traitée avec le dosage de tilmicosine recommandé de 10 mg/kg de masse corporelle. *Bordetella bronchiseptica* n'a pas été isolée dans les études cliniques ou précliniques et aucune étude *in vitro* n'a été réalisée sur cette bactérie. *Staphylococcus aureus* n'a été isolé dans aucune étude préclinique ou clinique.

Le second essai clinique qui a étudié l'efficacité de la tilmicosine contre les maladies du système reproducteur n'a démontré aucune infériorité par rapport au contrôle positif (pénicilline combinée à un aminoglycoside), mais aucun contrôle négatif n'était inclus. Il est donc difficile d'évaluer l'efficacité de la tilmicosine dans la mesure où aucun diagnostic bactériologique n'a été posé et où la tilmicosine et le contrôle positif ont été administrés en tant qu'agents thérapeutiques préventifs cinq jours avant la mise-bas.

Globalement, on peut conclure que les données visant à confirmer les indications proposées pour les léporidés sont peu nombreuses, voire manquantes.

En outre, la marge de sécurité du produit n'est pas conforme à son utilisation sûre chez les léporidés étant donné le très faible volume à administrer. La tilmicosine administrée par injection présente en effet une faible marge de sécurité. En 2005, le CVMP a donc limité l'utilisation de Micotil aux ovins pesant plus de 15 kg et a réservé son administration aux seuls chirurgiens vétérinaires (procédure en saisine aux termes de l'Article 35 de la directive 2001/82/CE pour Micotil 300 (EMA/V/A/010)). Il semble difficile de faire coexister cette restriction appliquée aux ovins avec une autorisation pour les léporidés pesant moins de 5 kg (les lapins sont généralement abattus lorsqu'ils pèsent environ 2,5 kg). La posologie est de 10 mg de tilmicosine par kg de masse corporelle, soit 1 ml de produit par 30 kg de masse corporelle. Une lapine de 5 kg de masse corporelle aurait ainsi besoin d'une dose de 0,1 ml de produit et un lapereau d'un volume avoisinant les 0,05 ml. Un surdosage est possible pour des quantités de produit si faibles.

Suite à l'examen des données susmentionnées et en raison des vives préoccupations exprimées par le CVMP concernant l'utilisation du produit sur les espèces cibles (léporidés), les TMM ont accepté de supprimer toute référence aux léporidés des informations sur le produit.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

De nombreuses études ont démontré que 10 mg de tilmicosine/kg de masse corporelle étaient efficaces contre les maladies respiratoires dues à *M. haemolytica* et *P. multocida* chez les bovins et les ovins.

Dans la mesure où les valeurs CMI de *M. haemolytica* ont eu tendance à augmenter ces dix dernières années, les données CMI₉₀ obtenues par analyse de souches européennes isolées récemment doivent être incluses dans la section 5.1, Propriétés pharmacodynamiques, du RCP.

Les données disponibles ont démontré que la tilmicosine était efficace contre la nécrobacillose interdigitée bovine et le piétin ovin à la dose proposée de 10 mg/kg de masse corporelle.

Des études ont démontré que la tilmicosine 10 mg/kg était efficace contre la mastite ovine aiguë due à *Staphylococcus aureus* et *Mycoplasma agalactiae*, bien qu'aucune guérison bactérienne n'ait été établie. L'absence de preuve de traitement bactériologique dans l'étude clinique doit apparaître dans la section 4.4, Mises en garde particulières à chaque espèce cible, du RCP.

Pour faire suite aux vives préoccupations exprimées par le CVMP concernant l'utilisation du produit sur les espèces cibles (léporidés) et en tant qu'« aide au contrôle des avortements enzootiques chez les brebis dus à *Chlamydia psittaci* », les TMM ont accepté de supprimer toute référence aux léporidés et aux avortements enzootiques chez les brebis des informations sur le produit.

Concernant les périodes de sevrage pour les bovins et les ovins, le fait qu'il puisse rester des résidus dans le lait plusieurs jours suivant la mise-bas si le produit est administré à un animal pendant la période sèche suscite des préoccupations. Par conséquent, les phrases de mise en garde suivantes doivent être ajoutées à la section 4.11, Délai(s) de sevrage, du RCP : (i) « Si le produit est administré aux vaches pendant la période sèche (conformément à la section 4.7 du RCP), le lait ne doit pas être autorisé pour la consommation humaine avant 36 jours après le vêlage » et (ii) « Si le produit est administré à des brebis pendant la période sèche (conformément à la section 4.7 du RCP), le lait ne doit pas être autorisé pour la consommation humaine avant 18 jours suivant l'agnelage ».

Le rapport bénéfice/risque global du produit a été jugé positif chez les bovins et les ovins, sous réserve des modifications recommandées aux informations sur le produit (voir Annexe III).

Motifs de modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Compte tenu de ce qui précède,

- le CVMP a considéré que la saisine portait sur l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice ;
- le CVMP a revu le résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice proposés par les détenteurs d'autorisations de mise sur le marché et a tenu compte de toutes les données soumises ;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché dont le résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice sont cités dans l'Annexe III pour Micotil 300 injection et noms associés (voir Annexe I).

Annexe III

Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

À remplir au niveau national.

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

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 mammite aiguë causée 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'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 automatique d'injection afin d'éviter tout risque d'auto-injection. Lorsque cela est possible, l'utilisation de ce produit 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 produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » 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 « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » 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-ADRÉNERGIQUE 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 produit de discuter de la prise en charge clinique avec le centre antipoison de leur pays au : ... **numéro national pertinent fourni (à remplir au niveau national)**

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.

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 « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » pour 30 kg de poids corporel).

Bovins :

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.

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.

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

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*, *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 CaCl₂ 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 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	T _{max}	C _{max}
Bovins : Veaux nouveau-nés Bovins à l'engraissement	10 mg/kg de poids corporel 10 mg/kg de poids corporel	1 heure 1 heure	1,55 µg/ml. 0,97 µg/ml.
Ovins Animaux de 40 kg Animaux de 28 à 50 kg	10 mg/kg de poids corporel 10 mg/kg de poids corporel	8 heures 8 heures	0,44 µg/ml. 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.

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 : 2 ans

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 28 jours

6.4. Précautions particulières de conservation

Protéger de la lumière directe du soleil

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons de 25 ml, 50 ml, 100 ml ou 250 ml en verre ambré (de type I ou de type II) scellés avec un bouchon en caoutchouc 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 nationales.

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

À remplir au niveau national.

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

À remplir au niveau national.

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

À remplir au niveau national.

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

À remplir au niveau national.

INTERDICTION DE VENTE, DÉLIVRANCE ET/OU D'UTILISATION

À remplir au niveau national.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte en carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

I À remplir au niveau national.

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET D'AUTRES SUBSTANCES

Tilmicosine 300 mg/ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPÈCES CIBLES

Bovins et ovins

6. INDICATION(S)

Bovins

Traitement des infections 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 chez le mouton causé par *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum*.

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

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

POUR INJECTION SOUS-CUTANÉE SEULEMENT.

Lire l'étiquette dépliant ou la notice avant utilisation.

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

Ne pas utiliser de dispositif automatique d'injection afin d'éviter tout risque d'auto-injection.

L'utilisation de ce produit doit s'appuyer sur des tests de sensibilité.

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.

Utiliser 10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel (correspondant à 1 ml de « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » pour 30 kg de poids corporel).

Ne pas traiter des 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 améliore la précision du dosage.

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

8. TEMPS D'ATTENTE

Bovins :

Viande et abats : 70 jours

Lait : 36 jours

Ovins :

Viande et abats : 42 jours

Lait : 18 jours

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Ne pas administrer par voie intraveineuse. L'injection intraveineuse s'est avérée fatale chez les bovins et les ovins.

Ne pas administrer par voie intramusculaire.

Ne pas administrer aux agneaux pesant moins de 15 kg.

Ne pas administrer aux chevaux, ânes, porcs, chèvres ou primates. L'injection du produit à des chèvres et des porcs s'est avérée fatale.

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

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 produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » 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, conserver séparément la seringue et l'aiguille.
- 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 « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » est utilisé.
- En cas d'auto-injection **CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MEDECIN** et lui montrer le flacon ou la notice produit. Appliquer une compresse froide (pas de glace) sur le site d'injection.

NOTE À L'ATTENTION DU MÉDECIN : veuillez consulter l'intérieur de l'étiquette ou la notice pour les détails.

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.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP

À utiliser dans les 28 jours après ouverture.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Protéger de la lumière directe du soleil.

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

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

13. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE » ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, le cas échéant

À usage vétérinaire seulement.
À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À remplir au niveau national.

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

À remplir au niveau national

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon en verre – étiquette externe collée au flacon (les détails apparaissant sur l'étiquette dépliant sont les mêmes que ceux qui figurent dans la notice)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

À remplir au niveau national.

2. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET D'AUTRES SUBSTANCES

Tilmicosine 300 mg/ml

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ESPÈCES CIBLES

Bovins et ovins

6. INDICATION(S)

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 chez le mouton causé par *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum*.

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

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

POUR INJECTION SOUS-CUTANÉE SEULEMENT.

Lire l'étiquette dépliant ou la notice avant utilisation.

8. TEMPS D'ATTENTE

Voir l'étiquette dépliant ou la notice pour les détails.

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

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 produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » 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, conserver séparément la seringue et l'aiguille.
- 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 « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » est utilisé.
- En cas d'auto-injection CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MEDECIN et lui montrer le flacon ou la notice produit. Appliquer une compresse froide (pas de glace) sur le site d'injection.

NOTE À L'ATTENTION DU MÉDECIN : veuillez consulter l'intérieur de l'étiquette ou la notice pour les détails.

10. DATE DE PÉREMPTION

EXP.

À utiliser dans les 28 jours après ouverture.
Date d'élimination.....

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Protéger de la lumière directe du soleil.

12. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

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

13. LA MENTION « À USAGE VÉTÉRINAIRE » ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION, LE CAS ÉCHÉANT

À usage vétérinaire seulement.
À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

14. LA MENTION « TENIR HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS »

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

15. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

À remplir au niveau national.

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

À remplir au niveau national.

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot

B. NOTICE

NOTICE

Nom du produit (à remplir au niveau national)

1. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS, SI DIFFÉRENTS

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

À remplir au niveau national

Fabricant responsable de la libération des lots :

À remplir au niveau national

2. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

À remplir au niveau national.

3. LISTE DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) ET AUTRE(S) INGRÉDIENT(S)

Tilmicosine 300 mg/ml

4. INDICATIONS

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 chez le mouton causé par *Dichelobacter nodosus* et *Fusobacterium necrophorum*.

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

5. 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.

6. EFFETS INDÉSIRABLES

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.

Si vous constatez des effets indésirables graves ou d'autres effets ne figurant pas sur cette notice, veuillez en informer votre vétérinaire.

7. ESPÈCE(S) CIBLE(S)

Bovins et ovins.

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

POUR INJECTION SOUS-CUTANÉE SEULEMENT.

Utiliser 10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel (correspondant à 1 ml de « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » pour 30 kg de poids corporel).

Bovins :

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.

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.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

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

Ne pas utiliser de dispositif automatique d'injection afin d'éviter tout risque d'auto-injection.

L'utilisation de ce produit doit s'appuyer sur des tests de sensibilité.

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. Ne pas utiliser le « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » si vous remarquez des particules étrangères et/ou un aspect physique anormal.

10. 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, 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, le lait ne doit pas être utilisé pour la consommation humaine jusqu'à 18 jours après l'agnelage.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Protéger de la lumière directe du soleil

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette après EXP.

Durée de conservation après première ouverture du flacon : 28 jours

Ne pas utiliser le « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » si vous remarquez des particules étrangères et/ou un aspect physique anormal.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Précautions 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.

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 produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de « nom du produit (à remplir au niveau national) » 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 « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » 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-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 pression vasculaire et de la tachycardie.

Des données précliniques et un rapport clinique isolé suggèrent que la perfusion avec du 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 de leur pays au : ... **numéro national pertinent fourni (à remplir au niveau national)**

Gravidité :

L'innocuité de ce 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.

Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, 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 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.

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

13. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES POUR L'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS, LE CAS ÉCHÉANT

Ne pas jeter les médicaments dans les eaux usées ou dans les déchets ménagers.

Demandez à votre vétérinaire comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribuent à préserver l'environnement.

14. DATE DE LA DERNIÈRE NOTICE APPROUVÉE

À remplir au niveau national.

15. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Le « *nom du produit (à remplir au niveau national)* » est contenu dans des flacons de 25 ml, 50 ml, 100 ml ou 250 ml en verre ambré (de type I ou de type II) scellés avec un bouchon en caoutchouc et une capsule en aluminium. Chaque flacon est emballé dans une boîte. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.