

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES, LES ESPÈCES ANIMALES, LA VOIE
D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

Tilmicosine 40 g par 1000 g

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Voie d'administration
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Étuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgique	Pulmotil 40 VET Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Pulmotil G 40 AMV	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Pulmotil G 40 Granulat	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danemark	Pulmotil Vet	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale
Espagne	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Espagne	PULMOTIL 40	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale
France	Lilly France SA Département Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex France	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale

Irlande	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Royaume-Uni	Pulmotil G40 Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Pays-Bas	Pulmotil G40 premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 40 g par 1000 g	Porcs	Orale

Tilmicosine 100 g par 1000 g

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Voie d'administration
Autriche	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Autriche	PULMOTIL Prämix 10% - Granulat für Schweine	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Étuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgique	Pulmotil 100 VET Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Étuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgique	Pulmotil 100 Granules	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Pulmotil G 100 AMV	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Pulmotil G 100	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danemark	Pulmotil Vet	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale

Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danemark	Pulmotil Vet Oralt pulver	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Espagne	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Espagne	PULMOTIL 100	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Irlande	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Royaume-Uni	Pulmotil G100 Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Italie	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italie	PULMOTIL G100 PREMIX	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Luxembourg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Étuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgique	Pulmotil 100 Vet Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Pays-Bas	Pulmotil G100 premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale
Royaume-Uni	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Royaume-Uni	Pulmotil G100 Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 100 g par 1000 g	Porcs	Orale

Tilmicosine 200 g par 1000 g

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	Forme pharmaceutique	Dosage	Espèce animale	Voie d'administratio n
Autriche	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Autriche	Pulmotil Prämix 20%	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs, lapins	Orale
Belgique	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Étuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgique	Pulmotil 200 VET Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs, lapins	Orale
République tchèque	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Chypre	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	Pulmotil G200 Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Pulmotil G 20% AMV	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale

Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Allemagne	Pulmotil G 20%	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Danemark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danemark	Pulmotil Vet	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Grèce	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	Pulmotil 200 medicated premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Espagne	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Espagne	PULMOTIL 200	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Hongrie	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	Pulmotil G 200 premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Irlande	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Royaume-Uni	Pulmotil G200 Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale

Italie	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italie	PULMOTIL G200 PREMIX	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs, lapins	Orale
Lettonie	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	Pulmotil 200 premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Luxembourg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Étuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgique	Pulmotil 200 Vet Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs, lapins	Orale
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Pays-Bas	Pulmotil G200 premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Pologne	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	Pulmontil 200	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale

Roumanie	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	Pulmotil 200 Vet Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale
Slovaquie	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienne Autriche	PULMOTIL G 200	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs d'engrais- sement	Orale
Royaume-Uni	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Royaume-Uni	Pulmotil G200 Premix	Prémélange pour aliments médicamenteux	Tilmicosine 200 g par 1000 g	Porcs	Orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA ÉTIQUETAGE

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE PULMOTIL VET PREMIX

1. Introduction

Pulmotil VET Premix pour des aliments médicamenteux pour animaux est actuellement autorisé dans 19 États membres européens et disponible en trois dosages différents (40g, 100g et 200g par kg). La majorité des autorisations de mise sur le marché ont été approuvées via des procédures nationales. Cependant, des autorisations de mise sur le marché ont également été accordées via deux procédures séparées de reconnaissance mutuelle, avec respectivement l'Italie et l'Irlande comme États membres de référence.

La procédure de saisine concerne les décisions nationales divergentes prises par les États membres concernant le résumé des caractéristiques des produits Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix et les dénominations associées, et a été lancée par la Belgique.

Les principales rubriques (liste non exhaustive) des résumés des caractéristiques du produit (RCP) existants qui sont en dysharmonie sont les suivantes:

- 4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles: le produit est indiqué chez les lapins dans certains États membres, mais pas dans d'autres.
- 4.9 Quantité à administrer et voie d'administration: la quantité à administrer recommandée et la durée du traitement varient entre les différents États membres.
- 4.11 Temps d'attente: pour le porc, le temps d'attente attribué au produit varie entre les différents États membres de 7 à 21 jours avant l'abattage.

2. Discussion

À la demande du Comité des médicaments vétérinaires (CVMP), les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont soumis:

- une liste exhaustive des différences entre les RCP des produits autorisés dans les États membres;
- une proposition d'informations sur le produit harmonisées (RCP, étiquetage et notice), prenant en compte les dernières orientations;
- les données pertinentes disponibles justifiant les informations sur le produit proposées.

Efficacité chez le porc

Pour l'utilisation préventive, le CVMP a évalué une étude pilote, quatre études de détermination des doses et 12 rapports d'essais sur le terrain. Pour l'utilisation thérapeutique, les rapports d'essais sur le terrain inclus dans les deux séries d'études du programme européen d'essais cliniques sur le terrain (9 essais sur le terrain durant la première phase et 10 durant la seconde phase), ainsi que deux rapports d'essais sur le terrain supplémentaires, ont été évalués.

Le CVMP admet qu'une revendication d'efficacité à une dose de 8 à 16 mg de tilmicosine par kg de poids corporel par jour (équivalente à 200 à 400 ppm dans les aliments pour animaux) pendant une durée de 15 à 21 jours pour la prévention et le traitement des infections respiratoires chez le porc a été démontrée.

Concernant les agents pathogènes en cause, le microorganisme *Haemophilus parasuis* doit être supprimé. L'indication suivante peut être acceptée: prévention et traitement de la maladie respiratoire due à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* et d'autres organismes sensibles à la tilmicosine chez le porc.

Efficacité chez le lapin

Le lapin n'a été approuvé comme espèce cible qu'en Autriche, Belgique et Italie, ainsi qu'au Luxembourg, pour Pulmotil 200 Vet Premix. Le CVMP a évalué une approche pharmacocinétique/pharmacodynamique soumise pour étayer l'utilisation dans l'indication de maladie respiratoire chez le lapin et un essai clinique, ainsi que des données bibliographiques et de pharmacovigilance fournies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché. Concernant l'endroit du RCP où sont incluses en Autriche et en Italie les indications couvrant la maladie entérique due à Clostridia, le CVMP conclut qu'aucune donnée n'a été présentée à l'appui de cette revendication.

En ce qui concerne le rapport bénéfice/risque, le CVMP considère qu'il est positif pour l'espèce cible lapin:

- malgré le fait que l'étude clinique sur le terrain relative au dosage du produit présente quelques défauts, les études précliniques et les récentes données sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) suggèrent que le dosage efficace dans les aliments pour animaux est de 12,5 mg/kg pendant 7 jours pour la prévention et le traitement de la maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* chez le lapin;
- le lapin est une espèce mineure, avec des problèmes spécifiques concernant la disponibilité de produits vétérinaires autorisés;
- l'historique de l'utilisation et les diverses étapes de gestion sont désormais mentionnés dans le RCP harmonisé (des prélèvements bactériologiques et des tests de sensibilité sont recommandés).

Le CVMP peut accepter:

- a) l'indication d'utilisation chez le lapin: prévention et traitement de la maladie respiratoire due à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica* sensibles à la tilmicosine;
- b) les quantités à administrer et la voie d'administration route: administré par incorporation dans les aliments pour animaux à la dose de 12 mg de tilmicosine par kg de poids corporel par jour (équivalente à 200 ppm dans les aliments pour animaux) pendant 7 jours.

Temps d'attente

La proposition des titulaires des autorisations de mise sur le marché d'harmoniser le temps d'attente pour les deux espèces sur la base des études pivots des résidus présentées peut être acceptée:

Porc: 21 jours
Lapin: 4 jours

Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: les 2 ans proposés sont acceptables.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire: 3 mois; cette mention ne figure pas dans la proposition des titulaires des autorisations de mise sur le marché, mais elle fait partie de l'autorisation de mise sur le marché dans 3 États membres.

Concernant «la durée de conservation après incorporation dans les aliments ou l'aliment en comprimés», le CVMP ne peut pas accepter la proposition des titulaires des autorisations de mise sur le marché d'indiquer «3 mois, sauf pour les aliments médicamenteux contenant 30% de blé, auquel cas la validité est limitée à 1 mois». Bien que la tilmicosine paraisse présenter une stabilité acceptable pendant 3 mois à 25 °C dans les aliments de type farines, ce comportement n'est pas le même dans les aliments en comprimés. La baisse soudaine de la puissance après un mois à 25 °C pour la tilmicosine incorporée dans des aliments en comprimés contenant des taux de blé supérieurs à 20% pose problème. Elle pourrait avertir de la présence possible d'autres composants (comme d'autres céréales)

susceptibles d'avoir le même effet, car la raison de cette perte d'activité n'a pas été expliquée dans la soumission et reste inconnue. En conclusion, la durée de conservation recommandée après incorporation dans les aliments ou l'aliment en comprimés est de 1 mois pour les deux espèces cibles.

Harmonisation des RCP

Lorsque les indications chez le lapin sont limitées aux infections respiratoires, le CVMP peut accepter cette revendication. Le CVMP peut aussi accepter la dose proposée chez le porc et chez le lapin, car elles sont conformes à celles utilisées dans les études expérimentales et de terrain.

Le CVMP recommande d'introduire dans le RCP proposé par les titulaires des autorisations de mise sur le marché les modifications supplémentaires suivantes:

- indication pour le porc: supprimer le micro-organisme *Haemophilus parasuis*;
- contre-indications: inclure une nouvelle formulation concernant l'hypersensibilité à la tilmicosine;
- inclure une nouvelle formulation concernant la précaution d'utilisation: en raison de la variabilité probable (temporelle, géographique) de l'apparition de la résistance des bactéries à la tilmicosine, il est recommandé de procéder à des prélèvements bactériologiques et des tests de sensibilité;
- modifier les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux;
- deux phrases doivent être ajoutées à la rubrique 4.9: «Conformément aux informations fournies, il a été observé qu'avant l'incorporation dans l'aliment fini, un prémélange a été préparé avec une quantité appropriée d'aliments pour animaux. En outre, la température des conditions de fabrication des comprimés n'a pas dépassé 75 °C»;
- la proportion de médicament incorporé dans les aliments pour animaux établie dans les tableaux (4.9) pourrait différer pour chaque dosage du produit;
- la mention d'enveloppes de riz doit être supprimée du RCP. Il est fait remarquer qu'en ce qui concerne la liste des composants, la divergence dans les formulations des différents dosages du produit doit être résolue par l'utilisation d'un RCP différent pour chaque dosage du produit;
- la durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire doit être ajoutée;
- la durée de conservation après incorporation dans les farines ou l'aliment en comprimés doit être: 1 mois;
- la description de la nature et de la composition du conditionnement primaire doit être harmonisée.

Ayant examiné les motifs de la saisine, ainsi que les réponses fournies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, le CVMP estime que le rapport bénéfice/risque du produit est positif pour l'utilisation chez le porc et le lapin, sous réserve que soient apportées au résumé des caractéristiques du produit et aux informations sur le produit les modifications recommandées (annexe 1).

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE L'ÉTIQUETAGE

Considérant

- que l'efficacité contre les infections dues à *Haemophilus parasuis* chez le porc n'a pas été justifiée;
- que les contre-indications doivent inclure une formulation concernant l'hypersensibilité à la tilmicosine;
- qu'en raison de la variabilité probable (temporelle, géographique) de l'apparition de la résistance des bactéries à la tilmicosine, il est recommandé de procéder à des prélèvements bactériologiques et à des tests de sensibilité;
- qu'il est nécessaire de modifier les précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux;

- que des informations doivent être fournies sur le prémélange effectué avant la fabrication de comprimés et sur la température de cette fabrication;
- que la proportion fixée de médicament incorporé dans les aliments pour animaux pourrait différer pour chaque dosage du produit;
- que la mention d'enveloppes de riz doit être supprimée;
- que la durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire doit être ajoutée;
- que la durée de conservation prouvée après incorporation dans les farines ou dans l'aliment en comprimés est de 1 mois;
- que la description de la nature et de la composition du conditionnement primaire doit être harmonisée;
- que le RCP complet doit être harmonisé dans le cadre de la présente procédure de saisine,

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit et l'étiquetage sont présentés à l'annexe III, pour Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix et les dénominations associées.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

À compléter au niveau national

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Principe actif:

tilmicosine (sous forme de phosphate) 40 g/kg

Principe actif:

tilmicosine (sous forme de phosphate) 100 g/kg

Principe actif:

tilmicosine (sous forme de phosphate) 200 g/kg

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Prémélange pour aliments médicamenteux

Granulés à écoulement libre de couleur jaunâtre à rougeâtre

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Espèces cibles

Porcs et lapins

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Porcs: prévention et traitement des affections respiratoires dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* et d'autres organismes sensibles à la tilmicosine

Lapins: prévention et traitement des affections respiratoires dues à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la tilmicosine

4.3 Contre-indications

Les chevaux et autres équidés ne doivent pas avoir accès à des aliments contenant de la tilmicosine. Les chevaux nourris avec des aliments médicamenteux à la tilmicosine peuvent présenter des signes de toxicité potentiellement fatals: léthargie, anorexie, réduction de la consommation alimentaire, selles molles, coliques, distension de l'abdomen.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la tilmicosine ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Pour une gestion pratique des épidémies de maladies respiratoires, les animaux en phase aiguë qui n'ont pas d'appétit doivent être traités par voie parentérale.

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez les animaux

L'utilisation non appropriée de ce produit peut accroître la prévalence de bactéries résistantes à la tilmicosine et diminuer l'efficacité du traitement par des substances proches de la tilmicosine.

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

La survenue d'une résistance bactérienne à la tilmicosine pouvant varier dans le temps et selon les régions, une analyse bactériologique et un antibiogramme sont recommandés.

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

- La tilmicosine peut entraîner des irritations. Les macrolides tels que la tilmicosine peuvent également induire une hypersensibilité (allergie) consécutive à une injection, une inhalation, une ingestion ou un contact cutané ou oculaire. L'hypersensibilité à la tilmicosine peut entraîner des réactions croisées avec d'autres macrolides, et inversement. Les réactions allergiques à ces substances peuvent parfois être graves. Par conséquent, un contact direct doit être évité.
- Pour éviter une exposition lors de la préparation de l'aliment médicamenteux, porter une combinaison, des lunettes de protection, des gants étanches et un masque bucco-nasal jetable conforme à la norme européenne EN149 ou un masque respiratoire réutilisable conforme à la norme européenne EN140 avec un filtre homologué EN143. Ne pas manger, boire ou fumer pendant la manipulation du produit. Se laver les mains après utilisation.
- En cas d'ingestion accidentelle, rincer immédiatement la bouche avec de l'eau et consulter un médecin. En cas de contact accidentel avec la peau, laver soigneusement au savon et à l'eau. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment à l'eau courante propre.
- Ne pas manipuler le produit en cas d'allergie aux ingrédients qu'il contient.
- Si des symptômes surviennent à la suite de l'exposition (éruption cutanée par exemple), demander un avis médical et montrer ces réactions au médecin. Une tuméfaction du visage, des lèvres et des yeux ou des difficultés respiratoires constituent des symptômes graves nécessitant une intervention médicale urgente.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très rares cas, la prise alimentaire peut diminuer (refus de s'alimenter) chez les animaux recevant des aliments médicamenteux. Cet effet est passager.

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

La sécurité de la tilmicosine n'a pas été établie chez les verrat destinés à la reproduction.

4.8 Interactions médicamenteuses et autres

Aucune connue

4.9 Posologie et voie d'administration

L'état clinique des animaux a un impact sur leur consommation d'aliments médicamenteux. La concentration de tilmicosine doit donc être ajustée en vue de garantir une posologie correcte.

Utiliser la formule suivante:

$$\text{kg de prémélange/tonne d'aliment} = \frac{\text{posologie (mg/kg de poids corporel) x poids corporel (kg)}}{\text{prise alimentaire quotidienne (kg) x concentration du prémélange (g/kg)}}$$

Porcs

Mélanger à l'aliment à raison de 8 à 16 mg de tilmicosine/kg de poids corporel/jour (soit 200 à 400 ppm dans l'aliment) pendant 15 à 21 jours.

Indication	Dose de tilmicosine	Durée du traitement	Taux d'incorporation à l'aliment
Prévention et traitement des affections respiratoires	8-16 mg/kg de poids corporel/jour	15 à 21 jours	1 à 2 kg de Pulmotil 200 Vet Premix/tonne 2 à 4 kg de Pulmotil 100 Vet Premix/tonne 5 à 10 kg de Pulmotil 40 Vet Premix/tonne

Lapins

Mélanger à l'aliment à raison de 12 mg de tilmicosine/kg de poids corporel/jour (soit 200 ppm dans l'aliment) pendant 7 jours.

Indication	Dose de tilmicosine	Durée du traitement	Taux d'incorporation à l'aliment
Prévention et traitement des affections respiratoires	12 mg/kg de poids corporel/jour	7 jours	1 kg de Pulmotil 200 Vet Premix/tonne 2 kg de Pulmotil 100 Vet Premix/tonne 5 kg de Pulmotil 40 Vet Premix/tonne

Afin de garantir une bonne dispersion du produit, ce dernier doit être mélangé à une faible quantité d'aliment avant d'être incorporé à l'aliment final.

Ce produit peut être incorporé à des aliments granulés s'il est préconditionné pendant le délai minimal à une température ne dépassant pas 75 °C.

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

Aucun symptôme de surdosage n'a été observé chez des porcs qui ont reçu une ration contenant des taux de tilmicosine atteignant 80 mg/kg de poids corporel (soit 2000 ppm dans l'aliment ou dix fois la dose recommandée) pendant 15 jours.

4.11 Délai(s) d'attente

Porcs: 21 jours

Lapins: 4 jours

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens à usage systémique, macrolides
Code ATC vet: QJ01FA91

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La tilmicosine est un antibiotique semi-synthétique de la classe des macrolides dont on pense qu'il altère la synthèse des protéines. Il possède une action bactériostatique, mais peut également être bactéricide à haute concentration. Cette activité antibactérienne est dirigée principalement contre les micro-organismes à Gram positif, contre certains micro-organismes à Gram négatif et contre les mycoplasmes d'origine bovine, porcine, ovine et aviaire. Son spectre d'activité démontré s'étend plus particulièrement aux micro-organismes suivants:

Porcs: Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida et Actinobacillus pleuropneumoniae

Lapins: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus et Bordetella bronchiseptica

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

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

5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

Porcs:

Absorption: administrée aux porcs par voie orale à la dose de 400 mg/kg d'aliment (soit environ 21,3 mg/kg de poids corporel/jour), la tilmicosine passe rapidement du sérum aux zones à pH faible. La concentration sérique la plus élevée ($0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$) a été mesurée le 10^e jour du traitement, mais des concentrations dépassant le seuil de quantification ($0,10 \mu\text{g/ml}$) n'ont pas été retrouvées chez 3 des 20 animaux examinés. Les concentrations pulmonaires ont augmenté rapidement entre le 2^e et le 4^e jour, mais aucun changement significatif n'est apparu après quatre jours de traitement. La concentration maximale dans le tissu pulmonaire ($2,59 \pm 1,01 \mu\text{g/ml}$) a été mesurée le 10^e jour du traitement.

Dans le cas d'une administration de tilmicosine à la dose de 200 mg/kg d'aliment (soit environ 11,0 mg/kg/jour), des concentrations plasmatiques supérieures au seuil de quantification ($0,10 \mu\text{g/ml}$) ont été retrouvées chez 3 des 20 animaux examinés. Des taux quantifiables de tilmicosine ont été retrouvés dans le tissu pulmonaire, et la concentration maximale ($1,43 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$) a été mesurée le 10^e jour du traitement.

Distribution: après administration orale, la tilmicosine est distribuée dans tout l'organisme. Des taux particulièrement élevés se retrouvent dans les poumons et les macrophages des tissus pulmonaires. Elle est également présente dans les tissus hépatiques et rénaux.

Lapins:

Absorption: administrée oralement aux lapins à raison d'une dose unique de 12 mg/kg de poids corporel, la tilmicosine est rapidement absorbée. Des concentrations maximales ont été atteintes en 30 minutes, la C_{\max} s'établissant à $0,35 \mu\text{g/ml}$. Les concentrations plasmatiques de tilmicosine ont diminué à $0,1 \mu\text{g/ml}$ dans les deux heures qui ont suivi et se sont élevées à $0,02 \mu\text{g/ml}$ après 8 heures. La demi-vie d'élimination a été de 22 heures.

Distribution: après administration orale, la tilmicosine est distribuée dans tout l'organisme. Des taux particulièrement élevés se retrouvent dans les poumons. Après cinq jours de traitement par aliment médicamenteux à la posologie de 200 ppm de Pulmotil, les concentrations de tilmicosine dans les tissus pulmonaires ont été de $192 \pm 103 \mu\text{g/g}$.

Applicable aux deux espèces:

Biotransformation: plusieurs métabolites se forment, le principal étant le T1. Cependant, la tilmicosine est essentiellement excrétée sous forme inchangée.

Élimination: après administration orale, la tilmicosine est excrétée principalement par voie biliaire dans les selles, bien qu'une petite partie soit excrétée dans les urines.

Impact sur l'environnement

La principale voie d'exposition dans l'environnement est le fumier utilisé comme engrais sur les terres agricoles. La tilmicosine ne se dégrade que lentement et sa concentration dans le sol ne baisse que progressivement. Par conséquent, pour protéger les sols et les nappes phréatiques, il importe de ne pas répandre le lisier de porc sur les pâturages et de labourer à une profondeur de 30 cm s'il est dispersé sur des terres arables. Des évaluations environnementales ont démontré que l'utilisation de Pulmotil Premix conformément aux instructions ne devrait pas avoir d'impact sur l'environnement.

6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Produits contenant 40 et 100 g de tilmicosine/kg:

Rafle de maïs broyée
Huile de soja (comme indiqué dans la Ph. Eur.)
Farine de tégument de soja

Produits contenant 200 g de tilmicosine/kg:

Rafle de maïs broyée
Huile de soja

6.2 Incompatibilités

Ne pas incorporer dans les aliments contenant de la bentonite.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente: 2 ans

Durée de conservation après la première ouverture du conditionnement extérieur: 3 mois

Durée de conservation après incorporation au repas ou à l'aliment granulé: 1 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

Conserver dans un endroit sec.

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

Conserver à l'abri de la lumière directe du soleil.

6.5 Nature et composition du conditionnement primaire

Les produits contenant 40 et 100 g de tilmicosine/kg sont conditionnés dans:

1. un sac polyéthylène/polyamide/polyéthylène (couche interne) contenant 10 kg de produit, ou
2. un sac papier/polyéthylène/aluminium/polyéthylène/papier contenant 2, 5 ou 10 kg de produit.

Le produit contenant 200 g de tilmicosine/kg est conditionné dans:

1. un sac polyéthylène/polyamide/polyéthylène (couche interne) contenant 10 kg de produit, ou

2. un sac préformé à fond plat de 1 kg en stratifié de papier/polyéthylène/aluminium/polyéthylène/papier cousu ou thermosoudé.

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

Les médicaments vétérinaires non utilisés ou les déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément à la réglementation nationale.

Voir la rubrique relative à l'impact sur l'environnement

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

{à compléter au niveau national}

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

{à compléter au niveau national}

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

À compléter au niveau national

2. LISTE DU (DES) PRINCIPE(S) ACTIF(S) ET D'AUTRES SUBSTANCES**Principe actif:**

tilmicosine (sous forme de phosphate) 40 g/kg

Principe actif:

tilmicosine (sous forme de phosphate) 100 g/kg

Principe actif:

tilmicosine (sous forme de phosphate) 200 g/kg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Prémélange pour aliments médicamenteux

4. TAILLE DE L'EMBALLAGE

40 g/kg Premix:

2 kg, 5 kg et 10 kg

100 g/kg Premix:

2 kg, 5 kg et 10 kg

200 g/kg: 1 kg et 10 kg

5. ESPÈCES CIBLES

Porcs

Lapins

6. INDICATION(S)

Porcs: prévention et traitement des affections respiratoires dues à *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* et d'autres organismes sensibles à la tilmicosine

Lapins: prévention et traitement des affections respiratoires dues à *Pasteurella multocida* et *Bordetella bronchiseptica*, sensibles à la tilmicosine

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration dans l'alimentation.

Lire la notice au dos du sachet avant utilisation.

Porcs

Mélanger à l'aliment à raison de 8 à 16 mg de tilmicosine/kg de poids corporel/jour (soit 200 à 400 ppm dans l'aliment) pendant 15 à 21 jours.

Lapins

Mélanger à l'aliment à raison de 12 mg de tilmicosine/kg de poids corporel/jour (soit 200 ppm dans l'aliment) pendant 7 jours.

Ne pas incorporer dans les aliments contenant de la bentonite.

Afin de garantir une bonne dispersion du produit, ce dernier doit être mélangé à une faible quantité d'aliment avant d'être incorporé à l'aliment final.

Ce produit peut être incorporé à des aliments granulés s'il est préconditionné pendant le délai minimal à une température ne dépassant pas 75 °C.

8. TEMPS D'ATTENTE

Porcs: 21 jours

Lapins: 4 jours

9. MISE(S) EN GARDE ÉVENTUELLE(S)

Les chevaux et autres équidés ne doivent pas avoir accès à des aliments médicamenteux contenant de la tilmicosine.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la tilmicosine doivent éviter tout contact avec le produit.

Lors du mélange du produit vétérinaire et de la manipulation de l'aliment médicamenteux, éviter tout contact direct avec les yeux, la peau et les muqueuses. Porter un équipement de protection individuelle.

En cas d'ingestion accidentelle, consulter immédiatement un médecin et lui montrer l'étiquette du produit.

10. DATE DE PÉREMOPTION

EXP Après ouverture, utiliser avant 3 mois.

Après incorporation au repas ou à l'aliment granulé, utiliser avant 1 mois.

11. CONDITIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver dans un endroit sec.

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Conserver à l'abri 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

Les médicaments vétérinaires non utilisés ou les déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément à la réglementation nationale.

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

À usage vétérinaire uniquement.

À ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire.

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

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

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

{à compléter au niveau national}

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

{à compléter au niveau national}

17. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION

Lot