

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Tilmovet 300 mg/ml solution injectable pour bovins et ovins

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL contient :

Substance active :

Tilmicosine 300 mg

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Propylèneglycol (E1520)	250 mg
Acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH)	
Eau pour préparations injectables	

Liquide jaune clair ambré.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Bovins et ovins.

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

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*.

3.3 Contre-indications

- Ne pas administrer par voie intraveineuse.
- Ne pas administrer par voie intramusculaire.
- Ne pas administrer aux agneaux pesant moins de 15 kg.
- Ne pas administrer aux primates.
- Ne pas administrer aux porcs.
- Ne pas administrer aux chevaux et aux ânes.
- Ne pas administrer aux chèvres.
- Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

3.4 Mises en gardes particulières

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*.

Il est important de peser précisément les agneaux afin d'éviter un surdosage.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles :

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur des tests de sensibilité de bactéries isolées de l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques locales (niveau régional, niveau de l'exploitation) sur la sensibilité des bactéries cibles.

L'utilisation du médicament vétérinaire en dehors des recommandations du RCP peut augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tilmicosine et peut diminuer l'efficacité du traitement avec d'autres macrolides, lincosamides et streptogramine B en raison du risque de résistance croisée.

Il faudrait éviter que les veaux soient nourris avec du lait contenant des résidus de tilmicosine jusqu'à la fin du temps d'attente fixé pour le lait (sauf pendant la phase colostrale), car cela pourrait conduire à la sélection de bactéries résistantes aux antimicrobiens dans le microbiote intestinal du veau et augmenter leur élimination dans les selles.

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

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

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

Mises en garde concernant la sécurité de l'utilisateur :

L'INJECTION DE TILMICOSINE PEUT S'AVÉRER FATALE CHEZ L'HOMME – AGIR AVEC UNE EXTRÊME PRÉCAUTION AFIN D'ÉVITER TOUTE AUTO-INJECTION ACCIDENTELLE ET SUIVRE PRÉCISÉMENT LES INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION ET LES CONSEILS CI-DESSOUS.

- Ce médicament vétérinaire doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de médicament vétérinaire avec l'aiguille fixée. L'aiguille doit être fixée 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 médicament vétérinaire est utilisé.
- En cas d'auto-injection accidentelle, DEMANDEZ IMMÉDIATEMENT CONSEIL A UN MEDECIN et montrez-lui la notice ou l'étiquette. 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 les études menées chez le chien, la tilmicosine a induit un effet inotrope négatif avec tachycardie consécutive et une réduction de la pression artérielle systémique et de la pression artérielle différentielle.

NE PAS ADMINISTRER DE L'ADRÉNALINE OU DES ANTAGONISTES BETA-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 de chlorure de calcium peut permettre d'antagoniser les changements de pression artérielle et de rythme cardiaque induits par la tilmicosine chez l'homme.

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

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

Il est recommandé aux médecins traitant des patients exposés à ce produit de discuter de la prise en charge clinique avec le centre antipoison national au numéro : 070 245 245

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement :

Sans objet.

3.6 Effets indésirables

Bovins et ovins.

Rare (1 à 10 animaux / 10 000 animaux traités) :	Décubitus, incoordination, convulsions
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles) :	Gonflement au site d'injection ¹ Décès ²

¹ Gonflement doux et diffus. Disparaît en cinq à huit jours.

² Des décès de bovins ont été observés après une dose intraveineuse unique de 5 mg/kg de poids corporel, ainsi qu'après l'injection sous-cutanée de doses de 150 mg/kg de poids corporel à intervalles de 72 heures. Chez les porcs, une injection intramusculaire à 20 mg/kg de poids corporel a causé des décès. Des moutons sont morts après une injection intraveineuse unique de 7,5 mg/kg de poids corporel.

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponteGestation :

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

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

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Des interactions entre les macrolides et les ionophores peuvent être observées chez certaines espèces. La tilmicosine peut réduire l'activité antibactérienne des bêta-lactamines.
Ne pas administrer simultanément avec d'autres agents antibactériens bactériostatiques.

3.9 Voies d'administration et posologie

Pour injection sous-cutanée uniquement.

Utiliser un traitement unique de 10 mg de tilmicosine par kg de poids vif (correspondant à 1 mL de médicament vétérinaire pour 30 kg de poids vif).

Bovins

Mode d'administration :

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids vif doit être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter un sous-dosage.

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. Fixer 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. Fixer 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 n'est notée 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 détecter la présence de toute particule étrangère et/ou altération de l'aspect physique. Dans le cas où l'un ou l'autre a été détecté, jeter le flacon.

Le bouchon ne doit pas être ponctionné plus de 15 fois. Afin d'éviter un percement excessif du bouchon, utiliser un équipement adapté pour le dosage multiple.

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

Chez les bovins, des injections sous-cutanées de 10, 30 et 50 mg/kg de poids vif, 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 vif.

Des doses de 150 mg/kg de poids vif, 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 vif) peuvent causer une légère augmentation du rythme respiratoire. Des doses plus élevées (150 mg/kg de poids vif) ont causé de l'ataxie, de la léthargie et une incapacité à lever la tête.

Des mortalités sont survenues après une seule injection intraveineuse de 5 mg/kg de poids vif chez les bovins, et de 7,5 mg/kg de poids vif chez les ovins.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

3.12 Temps d'attente

Bovins

Viande et abats : 70 jours.

Lait : 36 jours.

Si le médicament vétérinaire est administré aux vaches pendant la période de tarissement ou aux génisses laitières gestantes (conformément à la rubrique 3.7 susmentionnée), 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 médicament vétérinaire est administré aux brebis pendant la période de tarissement ou aux brebis gestantes (conformément à la rubrique 3.7 susmentionnée), le lait ne doit pas être utilisé pour la consommation humaine jusqu'à 18 jours après l'agnelage.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet :

QJ01FA91

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La tilmicosine est un antibiotique semi-synthétique essentiellement bactéricide appartenant au groupe des macrolides. On pense qu'elle affecte la synthèse protéique. Son action est bactériostatique, mais à des concentrations élevées elle peut être bactéricide. Cette activité antibactérienne est dirigée de manière prédominante contre les micro-organismes à Gram positif, avec une activité contre certains micro-organismes 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 : ≤ 8 µg/mL = sensible, 16 µg/mL = intermédiaire et ≥ 32 µg/mL = résistant. Le CLSI n'a pas actuellement de critère d'interprétation pour *P. multocida* d'origine bovine,

mais possède en revanche des critères d'interprétation pour *P. multocida* d'origine porcine, spécifiquement pour les maladies respiratoires porcines, qui sont : $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ = sensible et $\geq 32 \mu\text{g/mL}$ = résistant.

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

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

Chez le chien, un traitement au CaCl_2 a montré un effet positif sur l'état inotrope du ventricule gauche après l'administration de la tilmicosine, et certains changements de la pression 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 vif a provoqué une augmentation de la respiration, des vomissements et des convulsions ; l'injection de 20 mg/kg de poids vif a causé la mort de 3 porcs sur 4, et l'injection de 30 mg/kg de poids vif a causé la mort des 4 porcs testés. L'injection intraveineuse de 4,5 à 5,6 mg de tilmicosine par kg de poids vif, 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 vif 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.

Les macrolides inhibent la synthèse des protéines en se liant de façon réversible à la sous-unité ribosomale 50S. La croissance bactérienne est inhibée par l'induction de la dissociation du peptidyl ARNt du ribosome pendant la phase d'élongation.

La méthylase ribosomale codée par le gène *erm* peut accélérer l'apparition de résistance aux macrolides en modifiant le site de liaison ribosomal.

Le gène qui code un mécanisme d'efflux, *mef*, est également à l'origine d'une résistance modérée.

Une résistance est aussi provoquée par une pompe d'efflux qui débarrasse activement les cellules des macrolides. Cette pompe d'efflux est codée au niveau chromosomique par des gènes *acrAB*.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

	Dosage	T _{max}	C _{max}
Bovins :			
Veaux nouveau-nés	10 mg/kg de poids vif	1 heure	1,55 $\mu\text{g/mL}$
Bovins à l'engraissement	10 mg/kg de poids vif	1 heure	0,97 $\mu\text{g/mL}$
Ovins :			
Animaux de 40 kg	10 mg/kg de poids vif	8 heures	0,44 $\mu\text{g/mL}$
Animaux de 28 à 50 kg	10 mg/kg de poids vif	8 heures	1,18 $\mu\text{g/mL}$

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

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

5.2 Durée de conservation

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

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

5.3 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur de façon à le protéger de la lumière.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Flacons en verre ambré de type I de 25 mL, flacons en verre ambré de type II de 50 ml, 100 ml et 250 ml fermés avec un bouchon en bromobutyle de type I et capsule en aluminium fournis dans des boîtes en carton. 1 flacon par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Huvepharma NV

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

BE-V553511 (Verre type I)

BE-V553520 (Verre type II)

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

Date de première autorisation : 03/02/2020

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

22/10/2025

10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).