

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE**

TILMOVET 300 MG/ML SOLUTION INJECTABLE POUR BOVINS ET OVINS

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL contient :

Substance(s) active(s) :

Tilmicosine 300 mg

Excipient(s) :

Propylèneglycol (E1520) 250 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients".

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Liquide jaune clair ambré.

4. INFORMATIONS CLINIQUES**4.1 Espèces cibles**

Bovins et ovins.

4.2 Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les bovins :

- Traitement des affections respiratoires bovines associées à *Mannheimia haemolytica* et *Pasteurella multocida*.
- Traitement de la nécrobacillose interdigitée.

Chez les 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 à la substance active ou à l'un des excipients.

4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cibleChez les 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*.

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

4.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du produit 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 produit 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 qui pourrait conduire à la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques (p. ex. production de bêta-lactamases). 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 produit.

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 produit doit être administré uniquement par un vétérinaire.
- Ne jamais transporter de seringue remplie de TILMOVET 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 TILMOVET est utilisé.
- En cas d'auto-injection, CONSULTER IMMÉDIATEMENT UN MÉDECIN et lui montrer le flacon ou la notice du produit. Appliquer une compresse froide (pas de glace) 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

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Occasionnellement, une tuméfaction molle 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 vif, et suite à l'injection sous-cutanée de doses de 150 mg/kg de poids vif à 72 heures d'intervalle. Chez le porc, l'injection intramusculaire d'une dose de 20 mg/kg de poids vif a provoqué la mort. Des moutons sont morts suite à une injection intraveineuse unique de 7,5 mg/kg de poids vif.

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

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

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

4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

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

La tilmicosine peut réduire l'activité antibactérienne des bêta-lactamines.

Ne pas administrer simultanément avec d'autres agents antibactériens bactériostatiques.

4.9 Posologie et voie d'administration**Pour injection sous-cutanée uniquement.**

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

Bovins :**Mode d'administration :**

Pour assurer un dosage correct, 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.

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 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.

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 « Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte »), 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 « Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte »), 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 ATC-vet : 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 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 : ≤ 16 µg/mL = sensible et ≥ 32 µg/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 CaCl₂ 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*.

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 :

	Dosage	T_{max}	C_{max}
Bovins :			
Veaux nouveau-nés	10 mg/kg de poids vif	1 heure	1,55 µg/mL
Bovins à l'engraissement	10 mg/kg de poids vif	1 heure	0,97 µg/mL
Ovins :			
Animaux de 40 kg	10 mg/kg de poids vif	8 heures	0,44 µg/mL
Animaux de 28 à 50 kg	10 mg/kg de poids vif	8 heures	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 (E1520)

Acide phosphorique concentré (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités majeures

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

6.3 Durée de conservation

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

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 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.

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 conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

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

HUVEPHARMA NV
UITBREIDINGSTRAAT 80
2600 ANTWERPEN
BELGIQUE

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

BE-V553511 (Flacon verre type I)

BE-V553520 (Flacon verre type II)

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

Date de première autorisation : 03/02/2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/06/2023

A ne délivrer que sur ordonnance vétérinaire