

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

MICOTIL 300 MG/ML SOLUTION INJECTABLE

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.

Solution transparente.

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 aigüe 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 administrer en cas d'hypersensibilité à la substance active 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

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

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

Ne pas utiliser de dispositif 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.

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

Mise en garde concernant la sécurité de l'utilisateur :

L'INJECTION DE TILMICOSINE PEUT S'AVÉRER FATALE CHEZ L'HOMME – AGIR AVEC UNE EXTRÊME PRECAUTION AFIN D'ÉVITER TOUTE AUTO-INJECTION ACCIDENTELLE ET SUIVRE PRÉCISEMENT 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 MICOTIL avec l'aiguille attachée. L'aiguille doit être adaptée sur la seringue uniquement lors du remplissage de celle-ci ou 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 du MICOTIL 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 A L'ATTENTION DU MEDECIN

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 PROPRANOLOL.

Chez le porc, la mortalité induite par la tilmicosine est potentialisée par l'adrénaline.

Chez le chien, un traitement avec du chlorure de calcium par voie intraveineuse a montré un effet positif sur l'état inotrope du ventricule gauche et certaines améliorations de la tension vasculaire et de la tachycardie.

Des données précliniques et un rapport clinique isolé suggèrent que la perfusion de chlorure de calcium peut permettre d'inverser les changements de tension artérielle et de rythme cardiaque induits par la tilmicosine chez l'homme.

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

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

Il est recommandé aux médecins traitant des patients exposés à ce produit de discuter de la prise en charge clinique avec le centre antipoison de leur pays au numéro suivant : **01.40.05.48.48.**

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Très rarement, une tuméfaction molle et diffuse peut survenir au niveau du site d'injection, mais elle disparaît en l'espace de cinq à huit jours. Un décubitus, de l'incoordination et des convulsions ont été observés dans de rares cas.

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir dans de très rares cas. Ces réactions peuvent inclure une anaphylaxie, qui peut être mortelle. Si de telles réactions se produisent, un traitement approprié est recommandé. La mort peut survenir dans de très rares cas.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

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.

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 MICOTIL pour 30 kg de poids corporel).

Bovins :

Mode d'administration :

Prélever la dose requise du flacon et retirer l'aiguille de la seringue, 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.

Le bouchon ne doit pas être ponctionné plus de 20 fois.

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

Chez les bovins, des injections sous-cutanées de 10, 30 et 50 mg/kg de poids corporel, répétées trois fois à 72 heures d'intervalle, n'ont pas provoqué de mortalité. Comme on pouvait s'y attendre, un 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 « Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte » 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 « Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte » 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 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 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 : ≤ 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 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	10 mg/kg de poids corporel	1 heure	1,55 µg/mL.
Bovins à l'engraissement	10 mg/kg de poids corporel	1 heure	0,97 µg/mL.
Ovins			
Animaux de 40 kg	10 mg/kg de poids corporel	8 heures	0,44 µg/mL.
Animaux de 28 à 50 kg	10 mg/kg de poids corporel	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

Acide phosphorique (pour l'ajustement du pH)
Propylèneglycol (E1520)
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 : 3 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

Flacon verre ambré type I

Flacon verre ambré type II

Bouchon caoutchouc chlorobutyle

Capsule aluminium

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.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

ELANCO
HEINZ-LOHMANN-STRASSE 4
27472 CUXHAVEN
ALLEMAGNE

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/6240822 8/1994

Boîte de 1 flacon verre ambré type II de 50 mL

Boîte de 1 flacon verre ambré type I de 100 mL

Boîte de 1 flacon verre ambré type I de 250 mL

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

04/08/1994 - 21/07/2009

10. Date de mise à jour du texte

22/07/2022