

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,
LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES ESPÈCES ANIMALES ET LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS DANS LES ÉTATS
MEMBRES CONCERNÉS**

État membre	Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché	Nom commercial du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Fréquence	Dose recommandée Voie d'administration
Autriche	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Allemagne	Micotil - Injektionslösun g für Rinder	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins (veaux et génisses)	Dose unique	10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel usage sous-cutané
Belgique	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgique	Micotil	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins	Dose unique	10 mg/kg de poids corporel usage sous-cutané
République Tchèque	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Autriche	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Solution injectable	Jeunes bovins Ne pas utiliser chez les vaches dont le lait est destiné à la consommation humaine	Dose unique	1 ml pour 30 kg de poids corporel (soit 10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel) usage sous-cutané
France	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris France	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Dose unique	10 mg/kg de poids corporel usage sous-cutané
Allemagne	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Allemagne	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins (ne pas utiliser chez les vaches laitières)	Dose unique	10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel, soit 1 ml de Micotil 300 pour 30 kg de poids corporel usage sous-cutané
Grèce	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Grèce	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins	Dose unique	10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel usage sous-cutané
Hongrie	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Autriche	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins (veaux)	Dose unique	10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel usage sous-cutané

État membre	Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché	Nom commercial du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Fréquence	Dose recommandée Voie d'administration
Irlande	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Royaume-Uni	Micotil Injection	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins et ovins	Dose unique	Toutes les indications chez les ovins et pneumonie chez les bovins: 1 ml de Micotil pour 30 kg de poids corporel (soit 10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel). Panaris interdigité chez les bovins : 0,5 – 1 ml de Micotil pour 30 kg de poids corporel (soit 5-10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel) usage sous-cutané
Italie	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Italie	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins, ovins et lapins	Dose unique	10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel (1 ml/30 kg de poids corporel) usage sous-cutané
Pays-Bas	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Pays-Bas	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins et veaux jusqu'à l'âge de 2 ans; Ovins n'étant pas en lactation	Dose unique	10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel usage sous-cutané
Pologne	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Pologne	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Dose unique	1 ml/30 kg de poids corporel usage sous-cutané
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Solution injectable	Veaux	Dose unique	10 mg de tilmicosine par kg de poids corporel (1 ml pour 30 kg de poids corporel) usage sous-cutané
République slovaque	Eli Lilly Regional Operations GmbH Oblina 54 90027 Bernolakova, République slovaque	Micotil	300 mg/ml	Solution injectable	Jeunes bovins	Dose unique	10 mg de tilmicosinum/kg de poids corporel, soit 1 ml pour 30 kg de poids corporel, pendant 3-4 jours usage sous-cutané

État membre	Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché	Nom commercial du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèce animale	Fréquence	Dose recommandée Voie d'administration
Slovénie	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovénie	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Dose unique	1 ml de Micotil 300 pour 30 kg de poids corporel (10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel) usage sous-cutané
Espagne	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Espagne	Micotil 300	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins	Dose unique	10 mg de tilmicosine/kg de poids corporel usage sous-cutané
Royaume-Uni	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Royaume-Uni	Micotil	300 mg/ml	Solution injectable	Bovins Ovins (plus de 15 kg)	Dose unique	Ovins: 10 mg/kg de poids corporel Bovins: Pneumonie : 10 mg/kg de poids corporel Panaris interdigité : 5 mg/kg de poids corporel usage sous-cutané

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DU MICOTIL (voir annexe I)

Introduction

La tilmicosine est un antibiotique macrolide synthétisé à partir de tylosine et dont le spectre antibactérien est similaire à celui de la tylosine avec une activité accrue contre *Pasteurella multocida* et *Pasteurella haemolytica*.

La tilmicosine peut provoquer des décès chez les êtres humains après l'injection de doses élevées de cette substance.

Des questions ont été soulevées quant à l'adéquation des précautions d'emploi existantes et des recommandations d'utilisation du produit visant à prévenir les utilisateurs de toute auto-injection et de ses éventuelles conséquences graves, ainsi qu'à la nécessité de fournir des informations adéquates permettant l'intervention d'un médecin dans un tel cas ou bien en cas d'utilisation abusive de ce produit (suicide).

Deux décès après injection accidentelle de Micotil ont été signalés aux États-Unis mais aucun décès accidentel humain n'a jamais été constaté en Europe depuis le lancement de Micotil. Cependant, de graves effets secondaires après injection accidentelle ont fait l'objet de signalements. Certains cas ont nécessité une hospitalisation.

Évaluation globale des risques

L'analyse risques/bénéfices du Micotil est assez complexe et diverses propositions de gestion des risques doivent être soigneusement examinées.

Bénéfices

Le Micotil étant un traitement à injection unique et à faible volume, ses avantages sont la facilité d'emploi, le bien-être de l'animal et le respect de la posologie. Le fait que le produit soit administré en sous-cutané peut également être considéré comme un avantage du point de vue de la qualité de la viande (muscle) par rapport à certaines formulations dites à action retard comme les tétracyclines. Les bénéfices du traitement au Micotil comprennent notamment le fait que l'animal est traité à l'aide d'un antibactérien efficace. Plus précisément, on a observé que des niveaux thérapeutiques de tilmicosine antibactérienne sont présents dans les poumons dans l'heure qui suit l'administration de Micotil chez l'animal. Le produit est utilisé depuis relativement longtemps et peu de questions se posent quant à son efficacité en la matière. Cependant, des données étayées par des preuves visant à démontrer les bénéfices du Micotil par rapport à d'autres antibactériens autorisés n'ont pas été fournies.

La tilmicosine est une substance antimicrobienne qui n'est pas utilisée en médecine humaine car sa résistance aux bactéries humaines est très faible (source : DANMAP). Plus particulièrement, la tilmicosine n'agit pas du tout contre *Salmonella spp.* ou *E. coli*, deux bactéries souvent impliquées dans les maladies d'origine alimentaire. La probabilité du développement de résistances à ces pathogènes lié à une exposition à la tilmicosine lorsqu'elle est utilisée comme traitement chez l'animal ne doit pas être considérée comme négligeable.

Risques

Administrée par injection, la tilmicosine s'est avérée mortelle chez plusieurs espèces dont les primates (chez le singe, 30 mg/kg de poids corporel se sont avérés mortels), principalement en raison de ses effets cardiotoxiques. De tels effets cardiotoxiques ont également été observés chez l'homme (essentiellement après injection intentionnelle mais, dans 2 cas répertoriés en dehors de l'Union européenne, après injection accidentelle de Micotil). Le risque de symptômes graves de toxicité et de décès chez l'homme semble lié à des concentrations plasmatiques d'environ 5 µg/ml, alors que des concentrations plasmatiques de 1 à 2 µg/ml n'ont causé aucun décès. Des conclusions d'enquêtes menées sur 13 cas d'injection intramusculaire intentionnelle permettent de penser que 60 % des personnes ayant reçu 10 à 12 ml de Micotil sont décédées.

Si l'on prend comme base un poids corporel standard de 60 kg chez l'homme, cela correspond à 50-60 mg/kg de poids corporel. Les taux de survie sont grandement améliorés par une réponse médicale appropriée. Toutefois, il n'est pas possible, si l'on se réfère aux données disponibles, d'évaluer la dose permettant d'éviter les effets indésirables chez l'homme. Il a été avéré que des doses de 2 à 3 ml induisaient des effets indésirables.

Il est évident que des injections accidentelles peuvent se produire mais, normalement, le volume injecté est faible. Il est très rare que le volume soit supérieur à 1 ou 2 ml et il est improbable que cela entraîne un décès. Toutefois, il est nécessaire de mettre en place certaines mesures visant à réduire les risques d'auto-injection accidentelle.

Des données supplémentaires provenant de 4 études sur le mécanisme d'action probable de la tilmicosine sur la fonction cardiaque et sur les traitements curatifs possibles ont été fournies. Lors d'une expérience, les myocytes auriculaires isolés du cœur humain ont été utilisés pour étudier le profil de blocage des canaux Ca de type L. Il a été démontré que la tilmicosine réduit, proportionnellement à la dose, l'amplitude de l'ICa avec une valeur IC₅₀ de 26,75 µM. Le blocage de ce courant cardiaque peut être un mécanisme s'appliquant aux effets inotropes négatifs qui ont été observés suite à l'administration du composé à des chiens conscients. Les études suivantes ont permis de déterminer si l'administration intraveineuse de chlorure de calcium réduisait ou diminuait cet effet cardiovasculaire toxique de la tilmicosine. Un traitement par CaCl₂ a présenté un effet inotrope positif sur l'état inotrope ventriculaire gauche après administration de tilmicosine à des chiens beagle.

Le représentant des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) a également identifié un rapport d'injection accidentelle chez l'homme où le CaCl₂ avait été utilisé dans le cadre du traitement d'urgence du patient.

Bien que le véritable rôle de la perfusion de CaCl₂ après exposition à la tilmicosine chez l'homme ne soit pas concluant en raison du nombre limité de données disponibles, il a été suggéré que la perfusion de CaCl₂ pouvait aider à inverser les changements de tension artérielle et de rythme cardiaque induits chez l'homme.

Un risque secondaire est lié à certaines substances, notamment à l'adrénaline (épinéphrine), qui sont utilisées dans les procédures de traitement d'urgence en médecine humaine et qui peuvent amplifier les effets de la tilmicosine. D'autres produits (par ex. la dobutamine) ont en partie contré les effets cardiaques de la tilmicosine dans des expériences menées chez l'animal (porcs et chiens).

Les résultats d'une étude supplémentaire impliquant l'administration intraveineuse d'épinéphrine comme traitement contre la toxicité de la tilmicosine chez le porc suggèrent fortement que l'administration intraveineuse d'épinéphrine peut être contre-indiquée en raison du taux de décès dans le groupe traité.

Évaluation de l'exposition

Avant d'essayer de quantifier les risques d'effets indésirables du Micotil chez l'homme, il convient de noter que tous les calculs d'incidence des réactions en matière de pharmacovigilance vétérinaire ne peuvent être considérés que comme des estimations grossières influencées par de nombreuses variables, sans compter l'incertitude concernant les doses effectivement utilisées afin d'évaluer le nombre de traitements chez l'animal, au même titre que le sous signalement de cas effectifs d'effets indésirables.

Compte tenu de ces éléments, des données fournies par le représentant des TAMM en matière de ventes mondiales de Micotil depuis 1999 et des 2 cas d'injections mortelles accidentelles chez l'homme signalés à ce jour aux États-Unis, le risque de décès accidentel chez l'homme peut être estimé à moins de 1 pour 60 millions d'injections¹. Cette estimation n'a pas été vérifiée par un organisme indépendant. La dose de produit administré aux ovins adultes étant généralement de 1-5 ml et habituellement de 15-20 ml chez le bovin adulte, il est difficile d'évaluer avec précision l'incidence

¹ Calcul du nombre d'injections (doses) fondé sur une dose de 10 mg/kg de poids corporel chez des bovins pesant en moyenne 250 kg (90 %) et chez des ovins pesant en moyenne 30 kg (10 %) aux États-Unis. Pour l'Union européenne, le poids moyen des bovins a été fixé à 150 kg (90 % des ventes) alors que le poids moyen des ovins a été maintenu à 30 kg.

des effets ou des décès chez l'homme. Dans les deux cas de décès accidentels enregistrés à ce jour, les victimes étaient des agriculteurs et, dans ces deux situations, le traitement des effets indésirables impliquait l'emploi d'adrénaline (épinéphrine), qui est considérée comme contre-indiquée dans les cas d'exposition de l'homme à la tilmicosine. Aucun décès accidentel dû à une injection accidentelle de Micotil n'a été rapporté dans l'Union européenne.

L'incidence d'injections accidentelles ou d'auto-injections accidentelles de Micotil a également été estimée par le représentant des TAMM à 1,6 par million d'administrations, avec une incidence globale d'expositions accidentelles chez l'homme de 3 expositions par million d'administrations. Au total, 520 expositions ont été rapportées chez l'homme depuis 1999, dont 509 accidentelles. Sur ces 509 rapports, 214 cas étaient liés à des expositions autres que par injection, et 295 à des injections, des éraflures légères d'aiguille étant les plus courantes.

Il convient de noter qu'il n'existe pas forcément de système d'enregistrement approprié des effets secondaires suspectés dans tous les pays du monde où le produit est commercialisé. En outre, la situation n'est pas figée et peut évoluer dès lors que de nouveaux cas sont signalés.

Évaluation qualitative des risques

Le CVMP est d'accord avec le représentant des TAMM pour dire que «le risque de décès à la suite d'une injection/auto-injection accidentelle peut être lié aux facteurs suivants: dose, animaux non immobilisés, aiguilles non protégées et adaptées sur une seringue chargée, travail solitaire, manque d'informations produit accessibles aux urgentistes et professionnels de santé permettant de sélectionner les traitements adaptés».

Étant donné la diversité des conditions d'élevage dans les différents États membres de l'Union européenne concernés par le signalement, les diverses possibilités des agriculteurs des États membres de l'Union européenne concernés, ainsi que les récentes tendances en matière d'élevage d'un plus grand nombre d'animaux en lactation et la rareté des emplois dans certains États membres de l'Union européenne, le CVMP n'est pas de l'avis du représentant des TAMM qui considère que **tous** les agriculteurs «professionnels» peuvent être considérés comme expérimentés et compétents.

En tenant compte du fait que les pratiques en matière d'élevage aux États-Unis, où les décès accidentels ont été enregistrés, diffèrent significativement des pratiques européennes, des méthodes différentes de gestion des risques peuvent être nécessaires selon qu'il s'agit des États-Unis ou de l'Union européenne.

D'autres aspects relatifs à l'évaluation des risques incluent le fait que l'utilisation chez les bovins comporte probablement un risque plus élevé d'effets indésirables graves chez l'homme que dans le cas d'ovins en raison du fait que les bovins adultes peuvent être plus menaçants physiquement et que les quantités de produit utilisées sont plus importantes. En revanche, il semble probable que le risque d'effets non mortels chez l'homme faisant suite à l'utilisation chez les ovins soit plus élevé que chez les bovins, du fait que les ovins nécessitent une dose plus faible et que le produit peut être largement employé chez ces animaux. Il est également probable que des améliorations en matière de conseils aux médecins et l'accès à des informations médicales appropriées suite à une intoxication réduisent le risque d'effets graves dès lors que des soins hospitaliers plus efficaces sont dispensés. Cependant, il est possible que, si le produit continue à être utilisé par tout un chacun, toute amélioration en matière de conseil médical et de soins hospitaliers ne soit que théorique du fait que l'intervention médicale appropriée pourrait avoir lieu trop tard.

Discussion sur les options de gestion des risques

Un certain nombre de possibilités de gestion des risques examinées par le CVMP sont détaillées ci-après. D'autres associations de mesures sont théoriquement possibles mais, dans la mesure où elles ne présenteraient pas réellement de contributions supplémentaires en termes de gestion des risques, elles ne seront donc pas abordées ici.

1. Retrait du produit du marché dans l'Union européenne

Le retrait du Micotil du marché dans l'Union européenne a été envisagé dans l'analyse des risques menée par le CVMP et supprimerait tout risque de décès ou d'effets indésirables chez l'homme.

Étant donné les bénéfices apportés par ce produit tels que décrits plus haut, et en s'appuyant sur les données fournies par le représentant des TAMM, le CVMP est d'avis que cette approche n'est pas proportionnelle. Une telle mesure aurait pour effet de réduire l'arsenal thérapeutique disponible pour le traitement efficace de maladies chez l'animal.

2. Maintien du statu quo

Une option théorique de gestion des risques consisterait à s'en tenir au statu quo quant aux divergences entre les différents États membres de l'Union européenne en matière de mises en garde utilisateur, aux mesures de sécurité supplémentaires, comme les limites de quantité pouvant être contenues dans une seringue, ou des restrictions d'utilisation aux vétérinaires uniquement.

De l'avis du CVMP, ce n'est pas une solution pour réduire le risque de décès accidentels chez l'homme.

3. Recommandation en faveur de mises en garde strictes et harmonisées concernant la sécurité des utilisateurs dans l'Union européenne, notamment conseils aux médecins sur le traitement approprié et mesures de formation adéquates des utilisateurs, sans autres restrictions

Des mises en garde strictes et harmonisées concernant la sécurité des utilisateurs incluraient:

- Avertissement clair que l'injection de ce produit chez l'homme a été associée à des décès;
- Instructions d'utilisation de ce produit en toute sécurité (emploi d'aiguilles différentes pour charger la seringue et procéder à l'injection chez l'animal, toujours retirer l'aiguille de la seringue pendant le transport);
- Instructions quant à l'immobilisation appropriée des animaux (celui traité et ceux se trouvant à proximité);
- Avertissement indiquant de ne jamais travailler seul;
- Recommandation indiquant de fournir au médecin le flacon ou la notice du produit en cas d'injection accidentelle;
- Paragraphe destiné au médecin sur la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) détaillant les effets connus du Micotil chez l'homme, les traitements à éviter et les substances pouvant contrer partiellement certains effets du Micotil, ainsi que les numéros de téléphone des centres antipoison du pays.

Des mesures de formation adéquates des utilisateurs (principalement du monde agricole) seraient prises par les TAMM.

Cette option comporte les risques inhérents suivants:

- Les mesures de formation des utilisateurs constituent une condition préalable visant à s'assurer du respect total des avertissements de sécurité. Le CVMP est conscient qu'il est peu probable que des mesures de formation soient efficaces à 100 % pour toucher le public visé, à savoir les utilisateurs, et qu'elles devront être répétées à intervalles réguliers afin d'atteindre un niveau de sensibilisation élevé. Le risque d'échec de la mesure proposée est considéré comme très probable;
- Il est probable que les utilisateurs de ces produits, bien que bon nombre d'entre eux soient hautement qualifiés et expérimentés dans l'élevage des animaux de ferme, n'aient pas beaucoup d'expérience en matière de manipulation et d'administration de médicaments potentiellement très toxiques. Il est possible qu'un nombre élevé de ces utilisateurs ne comprennent pas totalement les implications des mises en garde et:
 - o que les mesures recommandées visant à garantir leur sécurité personnelle ne soient pas appliquées à la lettre (par ex. l'avertissement indiquant de ne pas travailler seul risque d'être ignoré, et les utilisateurs risquent de ne pas retirer l'aiguille de la seringue contenant le produit et de ne pas prendre pleinement conscience des risques liés à une injection accidentelle);
 - o que le produit ne soit pas stocké correctement, ce qui peut accroître les risques de mauvaise utilisation ou d'utilisation dangereuse du fait qu'il est à portée de main;
 - o qu'une mauvaise utilisation des résidus de produit après le traitement d'un ou plusieurs animaux n'entraîne des risques.

4. Recommandation en faveur de mises en garde strictes et harmonisées concernant la sécurité des utilisateurs dans l'Union européenne, notamment conseils aux médecins sur le traitement approprié et restriction d'utilisation aux chirurgiens vétérinaires et autres personnes qualifiées (déterminées par les chirurgiens vétérinaires), et mesures de formation adéquates des utilisateurs

Des mises en garde strictes et harmonisées concernant la sécurité des utilisateurs incluraient:

- Avertissement clair que l'injection de ce produit chez l'homme a été associée à des décès;
- Instructions d'utilisation de ce produit en toute sécurité (emploi d'aiguilles différentes pour charger la seringue et procéder à l'injection chez l'animal, toujours retirer l'aiguille de la seringue pendant le transport);
- Instructions quant à l'immobilisation appropriée des animaux (celui traité et ceux se trouvant à proximité);
- Avertissement indiquant de ne jamais travailler seul;
- Recommandation indiquant de fournir au médecin le flacon ou la notice du produit en cas d'injection accidentelle;
- Paragraphe destiné au médecin sur la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) détaillant les effets connus du Micotil chez l'homme, les traitements à éviter et les substances pouvant contrer partiellement certains effets du Micotil, ainsi que les numéros de téléphone des centres antipoison du pays.

La décision du chirurgien vétérinaire administrant le produit devrait faire l'objet d'un dossier indiquant le nom de la personne jugée comme qualifiée, et dans lequel ladite personne qualifiée précise qu'elle est consciente des risques inhérents au produit, ainsi que des implications en termes de sécurité personnelle et de conservation en toute sécurité.

Des mesures de formation adéquates des utilisateurs (chirurgiens vétérinaires et monde agricole) seraient prises par les TAMM.

Cette option comporte les risques inhérents suivants:

- Le CVMP est conscient qu'il est peu probable que des mesures de formation soient efficaces à 100 % pour toucher tous les publics visés et qu'elles devront être répétées à intervalles réguliers afin d'atteindre un niveau de sensibilisation élevé. Cependant, le fait que le chirurgien vétérinaire ait besoin de vérifier la compétence de l'utilisateur, les deux parties signant un formulaire, devrait permettre de réduire le risque d'échec de ce volet des mesures;
- avec cette option, les utilisateurs du Micotil sont plus susceptibles de comprendre les implications des mises en garde recommandées, il demeure un risque (indubitablement plus faible que pour l'option n°3) que:
 - o les mesures recommandées visant à garantir leur sécurité personnelle ne soient pas appliquées à la lettre (par ex. l'avertissement indiquant de ne pas travailler seul risque d'être ignoré, et les utilisateurs risquent de ne pas retirer l'aiguille de la seringue contenant le produit et de ne pas prendre pleinement conscience des risques liés à une injection accidentelle);
 - o le produit ne soit pas stocké correctement, ce qui peut accroître les risques de mauvaise utilisation ou d'utilisation dangereuse du fait qu'il est à portée de main;
 - o tout résidu de produit après le traitement initial d'un ou plusieurs animaux soit utilisé ultérieurement de manière inappropriée, avec les risques que cela comporte.

5. Recommandation en faveur de mises en garde strictes et harmonisées concernant la sécurité des utilisateurs dans l'Union européenne, notamment conseils aux médecins sur le traitement approprié, restriction d'utilisation aux chirurgiens vétérinaires uniquement, et mesures de formation adéquates des utilisateurs

Des mises en garde strictes et harmonisées concernant la sécurité des utilisateurs incluraient:

- Avertissement clair que l'injection de ce produit chez l'homme a été associée à des décès;

- Instructions d'utilisation de ce produit en toute sécurité (emploi d'aiguilles différentes pour charger la seringue et procéder à l'injection chez l'animal, toujours retirer l'aiguille de la seringue pendant le transport);
- Instructions quant à l'immobilisation appropriée des animaux (celui traité et ceux se trouvant à proximité);
- Avertissement indiquant de ne jamais travailler seul;
- Recommandation indiquant de fournir au médecin le flacon ou la notice du produit en cas d'injection accidentelle;
- Paragraphe destiné au médecin sur la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP) détaillant les effets connus du Micotil chez l'homme, les traitements à éviter et les substances pouvant contrer partiellement certains effets du Micotil, ainsi que les numéros de téléphone des centres antipoison du pays.

L'utilisation de ce produit devrait être restreinte aux chirurgiens vétérinaires uniquement.

Des mesures de formation adéquates des chirurgiens vétérinaires pratiquant la médecine obligerait les TAMM à s'assurer qu'ils sont au courant de l'évaluation modifiée du produit.

Cette option comporte le risque inhérent suivant:

- Un risque résiduel demeure que le chirurgien vétérinaire ne respecte pas à la lettre les recommandations visant à garantir sa sécurité personnelle (par ex. l'utilisateur risque d'oublier de retirer l'aiguille de la seringue contenant le produit).

Plus généralement, le CVMP considère les risques inhérents à cette option comme étant les plus faibles. Les chirurgiens vétérinaires suivent une formation spécifique en sécurité des médicaments, médecine clinique, élevage, immobilisation et manipulation d'animaux. Ils sont généralement physiquement actifs et manipulent chaque jour des animaux. Ils sont formés et habitués à la conservation appropriée de produits potentiellement mortels.

6. Recommandation supplémentaire aux options 3 à 5 concernant la limitation de quantité de Micotil pouvant être contenue par seringue ou la taille maximale de présentation ou la reformulation du produit

Le CVMP n'a pas jugé nécessaire de recommander une limitation de la quantité de Micotil devant être contenue par seringue. Une telle restriction de quantité impliquerait des administrations supplémentaires à un même animal. Tout en réduisant la quantité maximale disponible pour une injection accidentelle à l'utilisateur, cette mesure augmenterait les risques d'exposition accidentelle chez l'homme. Cette mesure augmenterait encore le stress des animaux traités en raison d'une plus longue immobilisation et d'injections multiples et réduirait les bénéfices du produit compte tenu d'un nombre de sites d'injection plus élevé. En outre, cette mesure comporterait un risque supérieur de ne pas être respectée.

En tenant compte de cette recommandation du Comité visant à restreindre l'utilisation aux chirurgiens vétérinaires uniquement, la restriction de taille maximale de présentation n'est pas pertinente, car le produit demeurerait sous la surveillance dudit chirurgien vétérinaire.

Le CVMP n'a pas considéré comme faisable ou approprié de recommander la reformulation de ce produit à un dosage inférieur. Il a noté qu'un produit à dosage inférieur conduirait tout d'abord à augmenter le nombre d'administrations nécessaires pour atteindre la dose thérapeutique. Deuxièmement, la reformulation impliquerait de nouvelles études portant sur la qualité, la tolérance et l'efficacité, ce qui peut ne pas être faisable. Troisièmement, la reformulation visant à obtenir un produit d'un dosage inférieur pourrait conduire à une réduction tangible du risque car la dose provoquant des effets indésirables chez l'homme n'est pas connue et devrait varier en fonction de l'état de santé du sujet.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT:

Considérant que

- le comité a estimé que la saisine effectuée conformément à l'article 35 de la directive 2001/82/CE était dans l'intérêt de la Communauté quant à la sécurité des utilisateurs pour les autorisations de mise sur le marché nationales relatives au Micotil ou des variantes de ce nom telles que mentionnées à l'annexe I de la présente opinion;
- le comité a évalué les informations fournies par les TMM en réponse à la liste de questions agréée par le comité le 16 juin 2004, ainsi que les informations complémentaires fournies le 12 juillet 2005;
- le comité a considéré à l'unanimité qu'il était nécessaire que les mises en garde concernant la sécurité des utilisateurs relatives aux produits concernés soient harmonisées dans l'Union européenne afin de garantir la sécurité des utilisateurs, eu égard à la question posée par la saisine quant à l'harmonisation de la formulation de la notice du Micotil en matière de sécurité des utilisateurs;
- le comité, ayant tenu compte de la question de la saisine portant sur l'harmonisation de la formulation de la notice du Micotil en matière de sécurité utilisateur en termes de restriction d'utilisation aux chirurgiens vétérinaires uniquement, a considéré à la majorité que les conditions d'utilisation devaient être harmonisées et indiquer «Pour utilisation par les chirurgiens vétérinaires uniquement»; cette condition a été considérée comme essentielle pour l'utilisation de ce produit de médecine vétérinaire en toute sécurité;
- le comité, après examen de la question de la saisine relative à l'harmonisation des formulations de sécurité utilisateur de la notice du Micotil en termes de quantité à délivrer par seringue pour préserver la sécurité des utilisateurs, a considéré à l'unanimité qu'une telle restriction ne constituait pas une mesure appropriée pour garantir la sécurité utilisateur dans l'Union européenne;

le CVMP recommande à une majorité de 18 voix sur 27 que les mises en garde relative à la sécurité utilisateur liées aux autorisations de mise sur le marché accordées au niveau national soient harmonisées et que les conditions d'utilisation soient également harmonisées et indiquent «Pour utilisation par les chirurgiens vétérinaires uniquement»; les aspects révisés du résumé des caractéristiques du produit sont indiqués à l'annexe III, et les conditions considérées comme essentielles pour l'utilisation du produit en toute sécurité, telles que mentionnées à l'article 36, paragraphe 4, de la directive 2001/82/CE tel qu'amendée, sont présentées à l'annexe IV.

ANNEXE III
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Au paragraphe 4.4 «Mises en garde particulières pour chaque espèce cible»

Ovins

Ne pas injecter le produit à des agneaux de moins de 15 kg en raison du risque réel de toxicité lié à une overdose. Il est important de peser les agneaux avec exactitude pour éviter tout surdosage. L'utilisation d'une seringue de 2 ml ou de taille inférieure permet de doser plus précisément le produit.

Au paragraphe 4.5 «Précautions particulières d'emploi»

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

Mises en garde utilisateur:

Une affirmation encadrée sur fond jaune, indiquant:

L'INJECTION DE CE PRODUIT CHEZ L'HOMME PEUT ÊTRE FATALE – AGIR AVEC UNE EXTRÊME PRÉCAUTION AFIN D'ÉVITER TOUTE AUTO-INJECTION ACCIDENTELLE ET SUIVRE À LA LETTRE LES INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION ET LES CONSEILS CI-DESSOUS

- Ce produit doit être administré uniquement par un chirurgien vétérinaire.
- Ne jamais transporter le Micotil dans une seringue dont l'aiguille est montée. L'aiguille doit être adaptée sur la seringue uniquement lors du remplissage de celle-ci ou de l'injection. Conserver séparément la seringue et l'aiguille en toute autre circonstance.
- 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'injection chez l'homme, **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.

Précautions supplémentaires à prendre par la personne qui administre le médicament:

- Éviter le contact avec les yeux.
- Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. Se laver les mains après emploi.

AVIS AU MÉDECIN

L'INJECTION DE CE PRODUIT CHEZ L'HOMME A ÉTÉ ASSOCIÉE À DES CAS DE DÉCÈS.

Le système cardiovasculaire est la cible de toxicité, et cette toxicité peut être due au blocage des canaux calciques. L'administration intraveineuse de chlorure de calcium ne doit être envisagée qu'en cas de confirmation de l'exposition à la tilmicosine.

Dans les études chez le chien, la tilmicosine a induit un effet inotrope négatif avec une tachycardie conséquente, et une réduction de la tension artérielle systémique et de la tension artérielle différentielle.

NE PAS ADMINISTRER D'ADRÉNALINE OU D'ANTAGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES COMME LE PROPRANOLOL.

La mortalité induite par la tilmicosine chez le porc est exacerbée par l'adrénaline.

Chez le chien, le traitement par chlorure de calcium en 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 laissent penser 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.

Étant donné que la tilmicosine demeure présente dans les tissus pendant plusieurs jours, le système cardiovasculaire doit être surveillé de près et un traitement de soutien doit être administré.

Il est conseillé aux médecins traitant des patients exposés à ce composé de discuter de la conduite à tenir avec le centre antipoison de leur pays au numéro suivant : *(indiquer ici le numéro de téléphone du centre)*.

Au paragraphe 4.9 «Volumes à administrer et voie d'administration»

Mode d'administration:

Prélever la dose requise du flacon et retirer l'aiguille de la seringue. Si plusieurs animaux doivent être traités, laisser l'aiguille dans le flacon comme aiguille de prélèvement pour les doses suivantes. Immobiliser l'animal et insérer une aiguille distincte en sous-cutané sur le site d'injection. Il est conseillé de procéder à l'injection dans un pli de peau au niveau de la cage thoracique derrière l'épaule. Adapter l'aiguille sur la seringue et injecter à la base du pli de peau. Ne pas injecter plus de 20 ml par site d'injection.

Au paragraphe 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

Suite à l'administration orale ou parentérale de tilmicosine, le principal organe cible pour la toxicité est le cœur. Les principaux effets cardiaques sont l'augmentation du rythme cardiaque (tachycardie) et la diminution de la contractilité (inotropisme négatif). La toxicité cardiovasculaire peut être due au blocage des canaux calciques.

Chez le chien, le traitement par CaCl_2 a montré un effet positif sur l'état inotrope du ventricule gauche après 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 comme le propranolol exacerbent l'inotropisme négatif de la tilmicosine chez le chien.

Chez le porc, l'injection intramusculaire de 10 mg de tilmicosine/kg a provoqué une augmentation de la respiration, des vomissements et des convulsions; 20 mg/kg ont entraîné la mort de 3 porcs sur 4, et 30 mg/kg ont causé la mort des 4 porcs testés. L'administration intraveineuse de 4,5 à 5,6 mg de tilmicosine/kg suivie d'une injection intraveineuse de 1 ml d'épinéphrine (1/1000) 2 à 6 fois a entraîné la mort des 6 porcs ayant reçu ces produits. Les porcs ayant reçu 4,5 à 5,6 mg de tilmicosine/kg en intraveineuse sans administration d'épinéphrine ont tous survécu. Ces résultats suggèrent que l'épinéphrine en intraveineuse peut être contre-indiquée.

ANNEXE IV

CONDITIONS D'OBTENTION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pour utilisation par les chirurgiens vétérinaires uniquement.

En outre, les aspects révisés du résumé des caractéristiques du produit devraient être mis en œuvre dans l'étiquetage et la notice du produit tels que figurant ci-après.

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR – TOUTES LES PRÉSENTATIONS AUTORISÉES

7. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mode d'administration :

Prélever la dose requise du flacon et retirer l'aiguille de la seringue. Si plusieurs animaux doivent être traités, laisser l'aiguille dans le flacon comme aiguille de prélèvement pour les doses suivantes. Immobiliser l'animal et insérer une aiguille distincte en sous-cutané sur le site d'injection. Il est conseillé de procéder à l'injection dans un pli de peau au niveau de la cage thoracique derrière l'épaule. Adapter l'aiguille sur la seringue et injecter à la base du pli de peau. Ne pas injecter plus de 20 ml par site d'injection.

Ovins

Ne pas injecter le produit à des agneaux de moins de 15 kg en raison du risque réel de toxicité lié à une overdose. Il est important de peser les agneaux avec exactitude pour éviter tout surdosage. L'utilisation d'une seringue de 2 ml ou de taille inférieure permet de doser plus précisément le produit.

9. MISES EN GARDE PARTICULIÈRES

Mises en garde utilisateur:

Une affirmation encadrée sur fond jaune, indiquant:

L'INJECTION DE CE PRODUIT CHEZ L'HOMME PEUT ÊTRE FATALE – AGIR AVEC UNE EXTRÊME PRÉCAUTION AFIN D'ÉVITER TOUTE AUTO-INJECTION ACCIDENTELLE ET SUIVRE À LA LETTRE LES INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION ET LES CONSEILS CI-DESSOUS

- Ce produit doit être administré uniquement par un chirurgien vétérinaire.
- Ne jamais transporter le Micotil dans une seringue dont l'aiguille est montée. L'aiguille doit être adaptée sur la seringue uniquement lors du remplissage de celle-ci ou de l'injection. Conserver séparément la seringue et l'aiguille en toute autre circonstance.
- 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'injection chez l'homme, **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.

Précautions supplémentaires à prendre par la personne qui administre le médicament:

- Éviter le contact avec les yeux
- Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. Se laver les mains après emploi

AVIS AU MÉDECIN:

Lire l'étiquette ou la notice à l'intérieur pour plus d'informations

13. LA MENTION «USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

À l'usage exclusif des chirurgiens vétérinaires.

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE EXTÉRIEURE (FLACON) – TOUTES LES PRESENTATIONS AUTORISÉES

7. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

9. MISES EN GARDE PARTICULIÈRES

Sur l'extérieur de l'étiquette détachable

Précautions à prendre par la personne qui administre le médicament:

Une affirmation encadrée sur fond jaune, indiquant:

L'INJECTION DE CE PRODUIT CHEZ L'HOMME PEUT ÊTRE FATALE – AGIR AVEC UNE EXTRÊME PRÉCAUTION AFIN D'ÉVITER TOUTE AUTO-INJECTION ACCIDENTELLE ET SUIVRE À LA LETTRE LES INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION ET LES CONSEILS CI-DESSOUS

- Ce produit doit être administré uniquement par un chirurgien vétérinaire.
- Ne jamais transporter de Micotil 300 dans une seringue dont l'aiguille est montée. L'aiguille doit être adaptée sur la seringue uniquement lors du remplissage de celle-ci ou de l'injection. Conserver séparément la seringue et l'aiguille en toute autre circonstance.
- 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'injection chez l'homme, **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.

Précautions supplémentaires à prendre par la personne qui administre le médicament:

- Éviter le contact avec les yeux.
- Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. Se laver les mains après emploi.

POUR LE MÉDECIN:

Lire l'étiquette ou la notice à l'intérieur pour plus d'informations.

AVIS AU MÉDECIN

L'INJECTION DE CE PRODUIT CHEZ L'HOMME A ÉTÉ ASSOCIÉE À DES DÉCÈS.

Le système cardiovasculaire est la cible de toxicité, et cette toxicité peut être due au blocage des canaux calciques. L'administration intraveineuse de chlorure de calcium ne doit être envisagée qu'en cas de confirmation de l'exposition à la tilmicosine

Dans les études chez le chien, la tilmicosine a induit un effet inotrope négatif avec une tachycardie conséquente, ainsi qu'une réduction de la tension artérielle systémique et de la tension artérielle différentielle.

NE PAS ADMINISTRER D'ADRÉNALINE OU D'ANTAGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES COMME LE PROPRANOLOL.

La mortalité induite par la tilmicosine chez le porc est exacerbée par l'adrénaline.

Chez le chien, le traitement par chlorure de calcium en 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 laissent penser 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.

Étant donné que la tilmicosine demeure présente dans les tissus pendant plusieurs jours, le système cardiovasculaire doit être surveillé de près et un traitement de soutien doit être administré.

Il est conseillé aux médecins traitant des patients exposés à ce composé de discuter de la conduite à tenir avec le centre antipoison de leur pays au numéro suivant : *(indiquer ici le numéro de téléphone du centre)*.

13. LA MENTION «USAGE VÉTÉRINAIRE UNIQUEMENT» ET CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

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

À l'usage exclusif des chirurgiens vétérinaires.

B. NOTICE

NOTICE

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

Mode d'administration:

Prélever la dose requise du flacon et retirer l'aiguille de la seringue. Si plusieurs animaux doivent être traités, laisser l'aiguille dans le flacon comme aiguille de prélèvement pour les doses suivantes. Immobiliser l'animal et insérer une aiguille distincte en sous-cutané sur le site d'injection. Il est conseillé de procéder à l'injection dans un pli de peau au niveau de la cage thoracique derrière l'épaule. Adapter l'aiguille sur la seringue et injecter à la base du pli de peau. Ne pas injecter plus de 20 ml par site d'injection.

9. CONSEILS POUR UNE ADMINISTRATION CORRECTE

Ovins

Ne pas injecter le produit à des agneaux de moins de 15 kg en raison du risque réel de toxicité lié à une overdose. Il est important de peser les agneaux avec exactitude pour éviter tout surdosage. L'utilisation d'une seringue de 2 ml ou de taille inférieure permet de doser plus précisément le produit.

12. MISE(S) EN GARDE PARTICULIÈRE(S)

Mises en garde utilisateur:

Une affirmation encadrée sur fond jaune, indiquant:

L'INJECTION DE CE PRODUIT CHEZ L'HOMME PEUT ÊTRE FATALE – AGIR AVEC UNE EXTRÊME PRÉCAUTION AFIN D'ÉVITER TOUTE AUTO-INJECTION ACCIDENTELLE ET SUIVRE À LA LETTRE LES INSTRUCTIONS D'ADMINISTRATION ET LES CONSEILS CI-DESSOUS

- Ce produit doit être administré uniquement par un chirurgien vétérinaire.
- Ne jamais transporter le Micotil dans une seringue dont l'aiguille est montée. L'aiguille doit être adaptée sur la seringue uniquement lors du remplissage de celle-ci ou de l'injection. Conserver séparément la seringue et l'aiguille en toute autre circonstance.
- 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'injection chez l'homme, **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.

Précautions supplémentaires à prendre par la personne qui administre le médicament:

- Éviter le contact avec les yeux.
- Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. Se laver les mains après emploi.

AVIS AU MÉDECIN

L'INJECTION DE CE PRODUIT CHEZ L'HOMME A ÉTÉ ASSOCIÉE À DES DÉCÈS.

Le système cardiovasculaire est la cible de toxicité, et cette toxicité peut être due au blocage des canaux calciques. L'administration intraveineuse de chlorure de calcium ne doit être envisagée qu'en cas de confirmation de l'exposition à la tilmicosine.

Dans les études chez le chien, la tilmicosine a induit un effet inotrope négatif avec une tachycardie conséquente, et une réduction de la tension artérielle systémique et de la tension artérielle différentielle.

NE PAS ADMINISTRER D'ADRÉNALINE OU D'ANTAGONISTES BÊTA-ADRÉNERGIQUES COMME LE PROPRANOLOL.

La mortalité induite par la tilmicosine chez le porc est exacerbée par l'adrénaline.

Chez le chien, le traitement par chlorure de calcium en 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 laissent penser 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.

Étant donné que la tilmicosine demeure présente dans les tissus pendant plusieurs jours, le système cardiovasculaire doit être surveillé de près et un traitement de soutien doit être administré.

Il est conseillé aux médecins traitant des patients exposés à ce composé de discuter de la conduite à tenir avec le centre antipoison de leur pays au numéro suivant : *(indiquer ici le numéro de téléphone du centre)*.

15. AUTRES INFORMATIONS

Suite à l'administration orale ou parentérale de tilmicosine, le principal organe cible pour la toxicité est le cœur. Les principaux effets cardiaques sont l'augmentation du rythme cardiaque (tachycardie) et la diminution de la contractilité (inotropisme négatif). La toxicité cardiovasculaire peut être due au blocage des canaux calciques.

Chez le chien, le traitement par CaCl_2 a montré un effet positif sur l'état inotrope du ventricule gauche après 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 comme le propranolol exacerbent l'inotropisme négatif de la tilmicosine chez le chien.

Chez le porc, l'injection intramusculaire de 10 mg de tilmicosine/kg a provoqué une augmentation de la respiration, des vomissements et des convulsions; 20 mg/kg ont entraîné la mort de 3 porcs sur 4, et 30 mg/kg ont causé la mort des 4 porcs testés. L'administration intraveineuse de 4,5 et 5,6 mg de tilmicosine/kg suivie d'une injection intraveineuse de 1 ml d'épinéphrine (1/1000) 2 à 6 fois a entraîné la mort des 6 porcs ayant reçu ces produits. Les porcs ayant reçu 4,5 et 5,6 mg de tilmicosine/kg en intraveineuse sans administration d'épinéphrine ont tous survécu. Ces résultats suggèrent que l'épinéphrine en intraveineuse peut être contre-indiquée.