

PŘÍLOHA I

PŘEHLED NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, SÍLY LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, ZPŮSOBU PODÁNÍ, DRUHŮ ZVÍŘAT A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V PŘÍSLUŠNÝCH ČLENSKÝCH ZEMÍCH

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Obchodní název	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Opakování aplikace	Doporučená dávka způsob podání
Rakousko	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Německo	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	injekční roztok	Skot (telata a jalovice)	jedna dávka	10 mg tilmicosinu/kg ž. hm. subkutánní aplikace
Belgie	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Belgie	Micotil	300 mg/ml	injekční roztok	Skot, ovce	jedna dávka	10 mg/kg ž. hm. subkutánní aplikace
Česká republika	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Rakousko	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	injekční roztok	Mladý skot Nepoužívat u krav určených k produkci mléka pro lidskou spotřebu	jedna dávka	1 ml na 30 kg ž. hm. (tj. 10 mg tilmicosinu/kg ž. hm.) subkutánní aplikace
Francie	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Francie	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot	jedna dávka	10 mg/kg ž. hm. subkutánní aplikace
Německo	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Německo	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot (nepoužívat u laktujících krav)	jedna dávka	10 mg tilmicosinu na kg ž. hm., odpovídá 1 ml Micotilu 300 na 30 kg ž. hm. subkutánní aplikace
Řecko	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Řecko	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot, ovce	jedna dávka	10 mg tilmicosinu na kg ž. hm. subkutánní aplikace
Maďarsko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Rakousko	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	injekční roztok	Skot (tele)	jedna dávka	10 mg tilmicosinu na kg ž. hm. subkutánní aplikace

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Obchodní název	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Opakování aplikace	Doporučená dávka způsob podání
Irsko	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Spojené království	Micotil Injection	300 mg/ml	injekční roztok	Skot a ovce	jedna dávka	Veškeré indikace u ovcí a zápal plic u skotu: 1ml Micotilu na 30 kg ž. hm. (odpovídá 10mg tilmicosinu na kg ž.hm.). Interdigitální nekrobacilóza u skotu: 05 – 1ml Micotilu na 30 kg ž. hm. (odpovídá 5-10mg tilmicosinu na kg ž. hm.) subkutánní aplikace
Itálie	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Itálie	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot, ovce a králíci	jedna dávka	10 mg tilmicosinu/kg ž. hm. (1 ml/30 kg ž. hm.) subkutánní aplikace
Nizozemsko	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Nizozemsko	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot a telata do 2 let věku; Nelaktující ovce	jedna dávka	10 mg/kg ž. hm. subkutánní aplikace
Polsko	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Polsko	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot	jedna dávka	1 ml/30 kg ž. hm. subkutánní aplikace
Portugalsko	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Micotil	300 mg/ml	injekční roztok	Telata	jedna dávka	10 mg tilmicosinu na kg ž. hm. (1ml na 30 kg ž. hm.) subkutánní aplikace
Slovenská republika	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolákovo, Slovenská republika	Micotil	300 mg/ml	injekční roztok	Mladý skot	jedna dávka	10 mg Tilmicosinu/ kg ž.hm. odpovídá 1 ml na 30 kg ž. hm. po 3-4 dny, subkutánní aplikace.
Slovinsko	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovinsko	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot	jedna dávka	1 ml Micotilu 300 na 30 kg ž. hm. (10 mg tilmicosinu/kg ž. hm.) subkutánní aplikace

Členský stát	Držitel rozhodnutí o registraci	Obchodní název	Síla	Léková forma	Druh zvířat	Opakování aplikace	Doporučená dávka způsob podání
Španělsko	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španělsko	Micotil 300	300 mg/ml	injekční roztok	Skot	jedna dávka	10 mg tilmicosinu/kg ž. hm. subkutánní aplikace
Spojené království	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Spojené království	Micotil	300 mg/ml	injekční roztok	Skot Ovce (nad 15kg)	jedna dávka	Ovce: 10 mg/kg ž. hm. Skot: Zápal plic: 10 mg/kg ž. hm. Interdigitální nekrobacilóza: 5 mg/kg ž. hm. subkutánní aplikace

PŘÍLOHA II

ODBORNÉ ZÁVĚRY A PODKLADY PRO OPRAVU SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PŘEDLOŽENÝCH EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY (EMA)

ODBORNÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ SOUHRN ODBORNÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU MICOTIL (viz příloha I)

Úvod

Tilmicosin je makrolidové antibiotikum syntetizované z tylosinu, které má podobné antibakteriální spektrum jako tylosin se silnější účinností na *Pasteurella multocida* a *Pasteurella haemolytica*.

Injekce vysokých dávek tilmicosinu mohou člověka usmrtit.

Byly vysloveny obavy týkající se přiměřenosti stávajících varování a podmínek stanovených pro používání tohoto přípravku, které mají chránit uživatele, aby si sami takovou injekci nepodali a aby věděli, jaké to může mít vážné následky. Je též nutné poskytnout dostatek informací lékařům, aby mohli při takové příhodě nebo zneužití přípravku (sebevraždě) jednat.

V USA byla hlášena dvě úmrtí po náhodné injekci Micotilu, v Evropě však nebyl od uvedení přípravku Micotil na trh dosud zaznamenán žádný případ náhodného úmrtí u člověka. Byly však hlášeny závažné nežádoucí reakce po náhodné aplikaci injekce tohoto přípravku. U některých z těchto případů byla nutná hospitalizace.

Celkové hodnocení rizika

Analýza poměru rizika a přínosu přípravku Micotil je spíše komplexní a je třeba pečlivě zvážit všechny návrhy, jak zabránit ohrožení.

Přínosy

Micotil představuje lék, jehož se jednorázově aplikuje malý objem. Proto k přínosům tohoto léku patří jednoduchost používání, prospěšnost pro zvířata a pohodlný dávkovací režim. Skutečnost, že přípravek se podává subkutánně, se dá rovněž považovat za přínos z hlediska kvality potravin (svalovina), pokud to porovnáme s některými tzv. dlouho účinkujícími formami, jak je tomu u tetracyklinů. Přínos léčby Micotilem spočívá v tom, že zvíře se léčí účinným antibakteriálním přípravkem. Udává se, že terapeutické hladiny antibakteriální látky tilmicosinu jsou v plicích dosaženy za jednu hodinu po podání Micotilu zvířatům. Přípravek má relativně dlouhou historii používání, při čemž v terénu je pouze málo pochybností o jeho účinnosti. Nebyly však poskytnuty údaje založené na důkazech, které by prokázaly přínos Micotilu v porovnání s ostatními schválenými antibakteriálními léky.

Tilmicosin je antimikrobiální látka, která se nepoužívá v humánní medicíně a rezistence lidských bakterií na tilmicosin je velmi malá (zdroj: DANMAP). Tilmicosin neúčinkuje zejména na *Salmonella spp.* či *E. coli*, což jsou bakterie, na které se soustřeďuje pozornost v rámci boje proti potravinovým nákazám. Předpokládá se, že pravděpodobnost rozvoje rezistence vůči těmto patogenům při jejich expozici tilmicosinu při jeho používání v léčbě zvířat je zanedbatelná.

Rizika

Tilmicosin byl při injekční aplikaci smrtelný u různých živočišných druhů, včetně primátů (u opic bylo prokázáno, že dávka 30 mg/kg ž.hm. je smrtelná), a to zejména pro jeho kardiotoxické účinky. Tyto kardiotoxické účinky byly pozorovány rovněž u lidí (zejména po úmyslném podání injekce, ale ve dvou známých případech mimo země EU po náhodné injekční aplikaci Micotilu). Riziko závažných projevů toxicity a smrti u lidí je zjevně spojeno s plazmatickými koncentracemi kolem 5 µg/ml, přičemž plasmatické koncentrace 1-2 µg/ml nevedly k smrtelným příhodám. Důkazy ze sledování 13 případů úmyslného intramuskulárního podání ukazují, že 60 % osob, které dostaly 10 – 12 ml Micotilu, zemřelo.

Pokud se za standardní tělesnou hmotnost člověka považuje 60 kg, odpovídá to potom 50 – 60 mg/kg tělesné hmotnosti. Přežití se významně zvýší při správné lékařské intervenci. Na základě dostupných důkazů však není možné odhadnout dávku, která by neměla nežádoucí účinky u člověka. Udává se, že dávky 2 – 3 ml vyvolávají nežádoucí účinky.

Je jasné, že k náhodným injekcím dojít může, většinou je však injikovaný objem malý. Velmi vzácně je objem větší než 1–2 ml a je nepravděpodobné, že dojde k úmrtí. Je nicméně nutné zavést do praxe některá opatření snižující nebezpečí náhodné injekce uživatelům.

Ve čtyřech studiích byly poskytnuty další údaje o pravděpodobném mechanismu účinku tilmicosinu na srdeční činnost a o možných léčebných opatřeních. V jednom pokusu byly použity izolované myocyty srdeční síně ke studiu profilu blokády kalciových kanálů typu L. Zjistilo se, že tilmicosin snižuje v závislosti na dávce amplitudu ICa s hodnotou IC_{50} 26,75 μM . Blokáda tohoto srdečního proudu je možným mechanismem negativně inotropních účinků, které byly pozorovány po podání této látky psům při vědomí. Následovaly studie provedené ke zjištění, zda nitrožilní podání chloridu vápenatého snižuje tento toxický účinek tilmicosinu na kardiovaskulární systém. Léčba pomocí $CaCl_2$ měla pozitivně inotropní účinek na inotropní stav levé komory po podání tilmicosinu bíglům.

Zástupce držitelů rozhodnutí o registraci dále našel zprávu o náhodné injekci u lidí, kde byl použit $CaCl_2$ jako součást naléhavého léčení pacienta.

Ačkoli o skutečné úloze infuze $CaCl_2$ po vystavení lidí účinku tilmicosinu nelze vzhledem k omezenému množství údajů dělat závěry, soudí se, že infuze $CaCl_2$ může u lidí pomoci zvrátit způsobené změny krevního tlaku a srdeční frekvence.

Relativním rizikem je, že některé látky, zejména adrenalin, které se používají v standardní akutní léčbě v humánní medicíně, mohou zhoršit účinky tilmicosinu. Některé jiné látky (např. dobutamin) působí při pokusech prováděných na zvířatech (u prasat a psů) částečně proti účinkům tilmicosinu.

Výsledky další studie s podáváním adrenalinu k léčbě toxického účinku intravenózně podaného tilmicosinu prasatům ukazují, vzhledem k podílu úmrtí v takto léčené skupině, zřetelně na to, že je intravenózní podávání adrenalinu nejspíš kontraindikované.

Vyhodnocení expozice

Před pokusem o kvantitativní vyhodnocení rizika nežádoucích reakcí Micotilu u lidí musíme zdůraznit, že všechny výpočty výskytu reakcí ve veterinární farmakovigilanci se mohou považovat pouze za hrubé odhady, které jsou ovlivněny mnohými parametry, přinejmenším nejistotami ohledně opravdu použitých dávek, aby se mohl odhadnout počet léčených zvířat a nedostatečná hlášení opravdového výskytu nežádoucích reakcí.

Pokud vezmeme v úvahu výše uvedené skutečnosti, pak na základě údajů o celosvětových prodejkách Micotilu od roku 1999 poskytnutých zástupcem držitelů rozhodnutí o registraci a 2 případů náhodných fatálních injekcí u lidí, které byly dosud hlášeny v USA, je riziko náhodných smrtelných případů odhadováno na méně než 1 na 60 milionů podání přípravku Micotil¹. Tento odhad nebyl nezávisle ověřený. Jelikož dávka přípravku je u dospělých ovcí zpravidla 1 – 5 ml a u dospělého skotu zpravidla 15 – 20 ml, je obtížné přesně odhadnout výskyt reakcí nebo smrtelných případů u lidí. U dvou náhodně vzniklých dosud zaznamenaných smrtelných případů byly oběti farmáři a v obou případech spočívala léčba nežádoucích reakcí v podání adrenalinu (epinefrinu), který se považuje za kontraindikovaný v případech expozice tilmicosinem u lidí. V EU nebyly hlášeny náhodné smrtelné případy způsobené náhodným injekčním podáním Micotilu.

Výskyt náhodného podání injekce nebo náhodné sebeaplikace Micotilu odhadl rovněž zástupce držitelů rozhodnutí o registraci na 1,6 na milion podání léku při celkovém výskytu náhodného vystavení přípravku u lidí 3 expozice na 1 milion podání. Z celkového počtu 520 expozic u lidí, které byly hlášeny od roku 1999, z nichž bylo 509 náhodných. Z těchto 509 hlášení bylo 214 případů neinjekčního vystavení a 295 případů se týkalo poranění injekcí, přičemž většinou šlo o škrábnutí jehlou.

Je nutné poznamenat, že systémy zabezpečující řádné zaznamenávání podezření na nežádoucí reakce nemusí existovat v každé zemi na světě, kde je přípravek na trhu. Situace je rovněž dynamická a může se měnit při narůstání nových případů.

¹ Výpočet počtu podaných dávek je založen na dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti u zvířete vážícího průměrně 250 kg podávaných v případě skotu (90 %) a v 10 % u ovcí (30 kg tělesné hmotnosti) v USA. V EU byla průměrná tělesná hmotnost hovězího dobytka stanovena na 150 kg (90 % prodejků), a průměrná tělesná hmotnost ovcí byla určena na 30 kg.

Kvalitativní hodnocení rizika

CVMP souhlasí se zástupcem držitelů rozhodnutí o registraci, že „riziko smrti v důsledku náhodné injekční aplikace či náhodné sebeaplikace může souviset s těmito faktory: dávka, nefixovaná zvířata, nechráněné jehly přiložené na naplněnou stříkačku, práce v izolaci, nedostatek dostupných informací o přípravku pro případ akutní situace nebo nepřítomnost zdravotního pracovníka, který by stanovil vhodnou léčbu“.

Vzhledem k rozmanitosti podmínek chovu v různých členských státech EU, kterých se týká projednávání záležitosti, různým schopnostem farmářů v členských státech EU a k trendům z nedávné doby chovat více zvířat na tržní produkci mléka a nedostatku práce v některých členských státech EU, nesouhlasí CVMP s názorem zástupce držitelů rozhodnutí o registraci, že **všichni** „profesionální“ farmáři mají být považováni za zkušené a kompetentní.

Pokud uznáme, že chovatelské podmínky v USA, kde byly hlášeny smrtelné případy po náhodném podání léku, se významně liší od chovatelské praxe v EU, pak mohou být požadovány odlišné přístupy v nahlížení na možné ovlivnění rizika v USA a EU.

Další závažné aspekty hodnocení rizika spočívají ve skutečnosti, že používání přípravku u skotu nese pravděpodobně vyšší riziko závažných nežádoucích účinků u lidí, než je tomu při používání přípravku u ovcí, a to vzhledem ke skutečnosti, že dospělý skot může být více fyzicky ohrožen a používaný objem léku je vyšší. Na druhé straně se zdá pravděpodobné, že riziko nefatálních účinků u lidí po použití přípravku u ovcí je vyšší než u skotu, a to vzhledem ke skutečnosti, že u ovcí je zapotřebí nižší dávka a že přípravek se může u těchto zvířat užívat v širším měřítku. Riziko závažných účinků může snížit zlepšení doporučení k používání a informací pro lékaře a přístup k potřebným informacím po otravě, protože tak může být k dispozici účinnější nemocniční péče. Je však možné, že pokud bude pokračovat používání léku laiky, potom každé zlepšení informovanosti lékařů a nemocniční péče může mít pouze akademický význam, protože příslušný zásah lékaře může přijít příliš pozdě.

Diskuse o možnostech ovlivnění rizika

Níže je podrobně uvedena celá řada možností ovlivnění rizika, které zvažoval CVMP. Teoreticky jsou možné i jiné kombinace opatření, neměly by však představovat další významný přínos v ovlivnění rizika, a proto je zde nerozebíráme.

1. Vyřazení přípravku z trhu v EU

V analýze rizika, kterou provedl CVMP, se zvažovalo vyřazení přípravku z trhu v EU, protože tento krok by snížil riziko smrtelných příhod u lidí a dalších nežádoucích reakcí na nulu.

Z hlediska přínosu přípravku, jak to bylo uvedeno výše a na základě důkazů poskytnutých zástupcem držitelů rozhodnutí o registraci, je CVMP toho názoru, že tento přístup není přiměřený. Uvědomujeme si, že tento postup by snížil terapeutickou výzbroj, která je k dispozici pro účinnou léčbu chorob u zvířat.

2. Zachování současného stavu

Teoretickou možností by bylo zachování současného stavu s ohledem na rozdílnost bezpečnostních upozornění pro uživatele a dalších bezpečnostních opatření, jako je omezení objemu léku v stříkačce nebo omezení používání léku jen pro veterinární lékaře v různých členských státech EU.

Podle stanoviska CVMP toto není z hlediska potenciálního rizika náhodných smrtelných případů u lidí řešení.

3. Doporučení na vytvoření harmonizovaného, přísného bezpečnostního upozornění EU pro uživatele, včetně doporučení lékařům ohledně patřičné léčby a příslušných proškolení uživatelů, bez dalších omezení

Harmonizované, přísné bezpečnostní upozornění pro uživatele by mělo obsahovat:

- Zřetelné upozornění, že injekce přípravku u lidí vedla k smrtelným příhodám;
- Návod k bezpečnému používání přípravku (použití různých jehel na natažení do stříkačky a aplikaci injekce zvířeti, během přepravy vždy sejmut jehlu ze stříkačky);

- Návod na řádné znehybnění zvířat (léčeného zvířete a ostatních v okolí);
- Poučení, aby osoba aplikující injekci nikdy nepracovala sama;
- Doporučení, aby se v případě náhodného podání injekce lékaři poskytla lahvička nebo příbalová informace o léku;
- Poznámka v příbalové informaci a SPC pro lékaře, která podrobně uvádí známé účinky Micotilu u člověka, léčebné způsoby, které se nemají použít a látky, které mohou částečně zvrátit některé účinky Micotilu a telefonní čísla na národní toxikologická centra.

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli zajistit příslušná proškolení uživatelů (zejména v zemědělské komunitě).

Tato možnost má následující podstatná rizika:

- Proškolení uživatelů jsou nevyhnutelným předpokladem na zajištění řádného dodržování bezpečnostních opatření. CVMP si je vědom toho, že 100 % účinnost proškolení z hlediska dosažení cílové skupiny uživatelů není pravděpodobná a dosažení vysoké úrovně uvědomění si problematiky vyžaduje jejich opakování v pravidelných intervalech. Riziko selhání navrhovaného opatření se považuje za velmi reálné;
- Je pravděpodobné, že uživatelé přípravku, i když velká část z nich mohou být vysoce kvalifikovaní a zkušení pracovníci pracující s chovnými zvířaty, se liší ve zkušenostech zacházení se zvířaty a v podávání léků s vysokým toxickým potenciálem. Značný počet těchto uživatelů nebude pravděpodobně zcela rozumět důsledkům těchto upozornění, a:
 - o nemusí úplně dodržovat opatření, jejichž cílem je zajistit jejich osobní bezpečnost (tj. upozornění, aby nepracovali sami, budou pravděpodobně ignorovat; uživatelé nemusí oddělit jehlu od stříkačky obsahující přípravek a nemusí zcela pochopit rizika náhodné aplikace injekce);
 - o nebudou řádně uchovávat přípravek, což může snadno vést k možnosti jeho nesprávného použití a zneužití;
 - o později mohou nevhodným způsobem použít přípravek, který zůstal po léčbě zvířete(zvířat) s následnými riziky.

4. Doporučení na vytvoření harmonizovaného, přísného bezpečnostního upozornění EU pro uživatele, včetně poučení lékaře o patřičné léčbě, omezení použití léku pouze na veterinární lékaře a na další řádně kvalifikované osoby (podle posouzení veterinárních lékařů) a řádná proškolení uživatelů

Harmonizované, přísné bezpečnostní upozornění pro uživatele by obsahovala:

- Jasné upozornění, že injekce přípravku u lidí vedla k smrtelným příhodám;
- Návod k bezpečnému používání přípravku (použití různých jehel na natáhnutí do stříkačky a aplikaci injekce zvířeti, během přepravy vždy sejmut jehlu ze stříkačky);
- Návod k řádné fixaci zvířat (léčeného zvířete a ostatních v okolí);
- Poučení, aby osoba aplikující injekci nikdy nepracovala sama;
- Doporučení, aby v případě náhodného podání injekce se lékaři poskytla lahvička nebo příbalová informace o léku;
- Poznámka v příbalové informaci a v SPC pro lékaře, která podrobně uvádí známé účinky Micotilu u člověka, způsoby léčby, které nemají být použity a látky, které mohou částečně zvrátit některé účinky Micotilu a telefonní čísla na národní toxikologická centra.

Za tímto účelem bude zapotřebí používat určitou dokumentaci, ve které by bylo uvedeno rozhodnutí veterinárního lékaře vydávajícího lék, že považuje osobu, která bude lék aplikovat, za přiměřeně kvalifikovanou, a tato osoba rovněž potvrdí, že porozuměla rizikům spojeným s manipulací s přípravkem a s dopadem na osobní bezpečnost a bezpečné uchovávání přípravku.

Držitelé rozhodnutí o registraci by měli zajistit příslušná proškolení uživatelů (zejména v zemědělské komunitě).

Tato možnost má následující podstatná rizika:

- CVMP si je vědom, že 100 % účinnost proškolení z hlediska dosažení cílové skupiny uživatelů není pravděpodobná a dosažení vysoké úrovně uvědomění si problematiky vyžaduje jejich opakování v pravidelných intervalech. To, že je potřebné, aby si ošetřující veterinární lékař ověřil způsobilost uživatele a že obě strany podepíší příslušný formulář, však pravděpodobně minimalizuje riziko selhání této části opatření;
- I když při této možnosti je pravděpodobnější, že uživatelé Micotilu pochopí důsledky doporučovaných upozornění, riziko (ačkoliv je pravděpodobně nižší než u možnosti č. 3) zůstává, protože:
 - o nemusí být zcela dodržena doporučená opatření, jejichž cílem je zajistit osobní bezpečnost uživatelů (tj. upozornění, aby nepracovali sami, bude pravděpodobně ignorováno; uživatelé nemusí oddělit jehlu od stříkačky obsahující přípravek a nemusí zcela pochopit rizika náhodné aplikace injekce);
 - o nebudou řádně uchovávat přípravek, což potenciálně může vést k lehčí možnosti jeho nesprávného použití a zneužití;
 - o mohou později nevhodným způsobem použít přípravek, který zůstal po léčbě zvířete(zvířat) s následnými riziky.

5. Doporučení na vytvoření harmonizovaného, přísného bezpečnostního upozornění EU pro uživatele, včetně poučení lékaře o řádné léčbě, omezení používání léku pouze na veterinární lékaře a řádná vzdělávací opatření pro uživatele

Harmonizovaná, přísná bezpečnostní upozornění pro uživatele by měla obsahovat:

- Jasné upozornění, že injekce přípravku u lidí vedla k smrtelným příhodám;
- Návod k bezpečnému používání přípravku (použití různých jehel na natáhnutí do stříkačky a aplikaci injekce zvířeti, během přepravy vždy odpojit stříkačku a jehlu);
- Návod k řádné fixaci zvířat (léčeného zvířete a ostatních v okolí);
- Poučení, aby osoba aplikující injekci nikdy nepracovala sama;
- Doporučení, aby se v případě náhodného podání injekce lékaři poskytla lahvička nebo příbalová informace o léku;
- Poznámka v příbalové informaci a SPC pro lékaře, která podrobně uvádí známé účinky Micotilu u člověka, způsoby léčby, které nemají být použity a látky, které mohou částečně zvrátit některé účinky Micotilu, a telefonní čísla na národní toxikologická centra.

Používání přípravku bylo mělo být omezeno pouze na veterinární lékaře.

Držitel rozhodnutí o registraci by zajistil příslušná proškolení veterinárních lékařů v praxi, aby byla zajištěna jejich informovanost o změně hodnocení přípravku.

Tato možnost má následující podstatné riziko:

- že veterinární lékař nemusí zcela dodržovat doporučená opatření, jejichž cílem je zajistit osobní bezpečnost uživatelů (např. uživatel nemusí oddělovat jehlu od stříkačky obsahující přípravek).

Celkově CVMP považuje rizika spojená s touto možností za nejmenší. Veterinární lékaři mají příslušná školení v bezpečném nakládání s léky, klinickém lékařství, chovatelství zvířat, fixaci a zacházení se zvířaty. Bývají tělesně aktivní a se zvířaty zacházejí každý den. Jsou školeni o řádném uchovávání potenciálně letálních přípravků a tyto způsoby používají.

6. Další doporučení ohledně možností 3. – 5. týkající se omezení objemu Micotilu v stříkačce, případně maximální velikosti balení či reformulace přípravku

CVMP nepovažoval za nutné doporučit omezení množství Micotilu ve stříkačce. Takové omezení objemu by vedlo k potřebě více aplikací injekcí zvířeti. Pokud by bylo sníženo maximální množství léku ve stříkačce, které by mohlo způsobit náhodné píchnutí injekce uživateli, zvýšilo by toto opatření možnost náhodné expozice léku u lidí. Toto opatření by rovněž dále zvýšilo stres pro léčená zvířata z delšího omezení a z opakovaných injekcí a snížilo přínos přípravku zvýšením počtu injekčních vpichů. Navíc by takové opatření představovalo vysoké riziko, že bude ignorováno.

Vzhledem na doporučení komise omezit aplikaci léku pouze na veterinární lékaře a omezení maximální velikosti balení není účelné, protože přípravek zůstane pouze v péči veterinárního lékaře.

CVMP nepovažoval za vhodné či účelné doporučit reformulaci přípravku na nižší sílu. Výbor uvedl, že nižší síla přípravku by vedla zejména ke zvýšení počtu injekcí potřebných na dosažení terapeutického účinku. Za druhé, reformulace by si vyžádala nové studie hodnotící kvalitu, bezpečnost a účinnost, což by nemuselo být přijatelné. Za třetí, reformulace na nižší sílu přípravku by nemusela vést k reálnému snížení rizika, protože dávka způsobující nežádoucí účinky u člověka není známa a předpokládá se, že se liší v závislosti na tělesném stavu daného jedince.

PODKLADY PRO ZMĚNU SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU:

Vzhledem k tomu:

- Výbor vzal ohled na projednávání záležitosti podle článku 35 směrnice 2001/82/EC v zájmu Společenství z hlediska bezpečnosti uživatelů uvedených v národních rozhodnutích o registraci přípravku Micotil nebo u obměn názvu tohoto přípravku, jak je uvedeno v příloze I tohoto stanoviska;
- Výbor vyhodnotil informace, které poskytli držitelé rozhodnutí o registraci jako odpověď na seznam otázek odsouhlasený výborem dne 16. června 2004 a dodatečné informace poskytnuté dne 12. července 2005;
- Výbor jednohlasně rozhodl, že je nutné, aby bezpečnostní upozornění pro uživatele příslušných přípravků byla harmonizována v celé EU za účelem zajištění řádné bezpečnosti uživatelů, přičemž zvažil otázky vznesené při projednávání záležitosti, zda text týkající se bezpečnosti pro uživatele v literatuře o přípravku Micotil má být harmonizovaný;
- Výbor posoudil otázku vznesenou při projednávání záležitosti, zda text týkající se bezpečnosti uživatele v literatuře o přípravku Micotil má být harmonizován z hlediska omezení používání tohoto přípravku pouze na veterinární lékaře, přičemž většina jeho členů považovala za nutné, aby tato podmínka používání byla harmonizovaná textem „Pouze pro použití veterinárním lékařem“. Tuto podmínku výbor považoval pro bezpečné používání tohoto veterinárního léčivého přípravku za základní;
- Výbor posoudil otázku vznesenou při projednávání záležitosti, zda text týkající se literatury o přípravku Micotil má být harmonizován z hlediska objemu léku v stříkačce z důvodů bezpečnosti pro uživatele, jednohlasně nepovažuje takové omezení za přiměřené opatření, které by zajistilo přiměřenou bezpečnost uživatelů v EU;

CVMP doporučuje většinou 18 z 27 hlasů, aby upozornění ohledně bezpečnosti uživatele vnitrostátně udělených rozhodnutí o registraci bylo harmonizováno textem „Pouze pro použití veterinárními lékaři“. Opravené části Souhrnu údajů o přípravku jsou uvedeny v příloze III a podmínky, které CVMP považuje za podstatné pro bezpečné užívání přípravku, jak je uvedeno v článku 36 odst. 4 směrnice 2001/82/EC ve znění pozdějších předpisů, jsou uvedeny v příloze IV.

PŘÍLOHA III
ÚPRAVY V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

V odstavci 4.4 „Zvláštní upozornění pro každý cílový druh“

Ovce

Přípravek nepodávejte jehňatům o hmotnosti pod 15 kg, protože existuje reálné riziko toxicity z předávkování. Aby se zabránilo předávkování, je nutné přesné zvážení jehňat. Přesné dávkování zjednoduší používání stříkaček o objemu 2 ml nebo menších.

V odstavci 4.5 „Zvláštní opatření pro použití“

„Zvláštní opatření určené osobám, které podávají léčivý přípravek zvířatům“

Bezpečnostní upozornění pro obsluhující osoby:

Orámované oznámení na žlutém podkladě tohoto znění:

**INJEKCE TÉTO LÁTKY MŮŽE BÝT LIDEM OSUDNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ
OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI NÁHODNÉ INJEKCI SOBĚ SAMÝM, A PŘESNĚ
DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE UVEDENÉ POKYNY**

- Tento přípravek smí podat pouze veterinární lékař.
- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou přípravkem Micotil spolu s nasazenou jehlou. Jehla se smí nasadit na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Jinak vždy mějte stříkačku a jehlu od sebe odděleně.
- Nepoužívejte zařízení na automatické podávání injekcí.
- Přesvědčte se, že zvířata jsou řádně znehybněna, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání přípravku Micotil nepracujte sami.
- V případě, že došlo k injekci látky člověku, VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC a vezměte sebou lahvičku nebo příbalovou informaci. Na místo injekce přiložte studený obklad (ne přímo led).

Další bezpečnostní varování pro personál:

- Nedotýkejte se očí.
- Látka může dotykem s kůží vyvolat přecitlivělost. Po použití si umyjte ruce.

UPOZORNĚNÍ PRO LÉKAŘE

INJEKCE TÉTO LÁTKY LIDEM JIŽ ZPŮSOBILA SMRT.

Cílem toxického působení je kardiovaskulární soustava a příčinou toxicity může být blokáda kalciového kanálu. Nitrožilní podání chloridu vápenatého přichází v úvahu pouze v případě, že je vystavení účinku tilmicosinu potvrzeno.

Ve studiích na psech vyvolal tilmicosin negativně inotropní účinek s následnou tachykardií a snížením systémového tepenného krevního tlaku a tepenného pulzového tlaku.

NEPODÁVEJTE ADRENALIN ANI BETA-ADRENERGNI ANTAGONISTY, NAPŘ. PROPRANOLOL.

U prasat je tilmicosinem navozená letalita potencována adrenalinem.

U psů mělo léčení nitrožilně podaným chloridem vápenatým kladný účinek na inotropii levé komory a poněkud zlepšilo krevní tlak a tachykardii.

Předklinické údaje a jednotlivé klinické zprávy naznačují, že by infuze chloridu vápenatého mohla pomoci zvrátit tilmicosinem navozené změny krevního tlaku a srdeční frekvence u lidí.

Nutno též vzít v úvahu podání dobutaminu, vzhledem k jeho pozitivně inotropním účinkům, ačkoli na tachykardii vliv nemá.

Jelikož tilmicosin přetrvává v tkáních několik dnů, musí se kardiovaskulární systém pečlivě sledovat a kontrolovat a musí se zajistit podpůrná léčba.

Lékařům, kteří ošetřují pacienty vystavené účinku této látky, radíme, aby se o léčebném postupu poradili s vnitrostátní toxikologickou informační službou na čísle: *(udejte zde telefonní číslo střediska)*.

V odstavci 4.9 „Podávané množství a způsob podání“

Způsob podání:

Odeberte z lahvičky požadovanou dávku a odstraňte jehlu ze stříkačky. Jestli má být léčena skupina zvířat, ponechte jehlu v lahvičce na natahování dalších dávek. Uchopte zvíře a vpíchněte dosud nepoužitou jehlu pod kůži. Doporučuje se aplikovat injekci do kožní řasy nad hrudním košem za ramenem. Připojte stříkačku na jehlu a vstříkněte obsah na dno kožní řasy. Na jedno místo nevstříkujte více než 20 ml.

V odstavci 5.1 „Farmakodynamické vlastnosti“

Po perorálním nebo parenterálním podání tilmicosinu je hlavním cílem jeho orgánové toxicity srdce. Primární účinky projevující se na srdci jsou zvýšená frekvence srdeční činnosti (tachykardie) a snížená kontraktilita (negativně inotropní účinek). Kardiovaskulární toxicita může být vyvolána bloádou kalciových kanálů.

U psů po podání tilmicosinu ukázalo léčení pomocí CaCl_2 pozitivní účinek na inotropní stav levé komory a na některé změny krevního tlaku a srdeční frekvence.

Dobutamin částečně vyrovnal negativně inotropní účinky navozené tilmicosinem u psů. Beta-adrenergní antagonisté, např. propranolol, zhoršili negativní inotropii tilmicosinu u psů.

U prasat vyvolala intramuskulární injekce 10 mg tilmicosinu/kg urychlení dýchání, zvracení a křeče; 20 mg/kg mělo za následek uhynutí 3 ze 4 prasat a 30 mg/kg způsobilo smrt všech čtyř testovaných prasat. Intravenózní injekce 4,5 až 5,6 mg tilmicosinu/kg, po které následovala 2 až 6 krát intravenózní injekce 1 ml adrenalinu (1/1000), měla za následek uhynutí všech 6 prasat. Všechna prasata, která dostala intravenózně 4,5 až 5,6 mg tilmicosinu/kg bez adrenalinu, přežila. Tyto výsledky naznačují, že intravenózní podání adrenalinu může být kontraindikované.

PŘÍLOHA IV
PODMÍNKY REGISTRACE LÉKU

Pouze pro použití veterinárním lékařem.

Revidované části Souhrnu informací o přípravku by měly být zapracovány do označení obalu a do příbalové informace, jak je uvedeno níže.

OZNAČENÍ OBALU A PÍSEMNÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ OBALU

ÚDAJE, KTERÉ MAJÍ BÝT UVEDENY NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL – VŠECHNY REGISTROVANÉ VELIKOSTI BALENÍ

7. DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Způsob podání:

Odeberte potřebnou dávku z lahvičky a odstraňte jehlu ze stříkačky. Pokud se má léčit skupina zvířat, ponechte jehlu v lahvičce jako odběrovou jehlu pro další dávky. Znehybněte zvíře a zaveďte jinou jehlu subkutánně do místa vpichu. Doporučuje se podat injekci do kožního záhybu před lopatku nad žebra. Spojte stříkačku s jehlou a podejte lék do spodní části kožního záhybu. Do jednoho místa vpichu nepodávejte více než 20 ml léku.

Ovce

Přípravek nepodávejte jehňatům o hmotnosti pod 15 kg, protože existuje reálné riziko toxicity z předávkování. Aby se zabránilo předávkování, je nutné přesné zvážení jehňat. Přesné dávkování zjednoduší používání stříkaček o objemu 2 ml nebo menších.

9. SPECIÁLNÍ UPOZORNĚNÍ

Bezpečnostní upozornění pro obsluhující osoby:

Orámované oznámení na žlutém podkladě tohoto znění:

INJEKCE TÉTO LÁTKY MŮŽE BÝT LIDEM OSUDNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI NÁHODNÉ INJEKCI SOBĚ SAMÝM, A PŘESNĚ DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE UVEDENÉ POKYNY

- Tento přípravek smí podat pouze veterinární lékař.
- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou přípravkem Micotil spolu s nasazenou jehlou. Jehla se smí nasadit na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Jinak vždy mějte stříkačku a jehlu od sebe odděleně.
- Nepoužívejte zařízení na automatické podávání injekcí.
- Přesvědčte se, že zvířata jsou řádně znehybněna, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání přípravku Micotil nepracujte sami.
- V případě, že došlo k injekci látky člověku, **VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC** a vezměte sebou lahvičku nebo příbalovou informaci. Na místo injekce přiložte studený obklad (ne přímo led).

Další bezpečnostní varování pro personál:

- Nedotýkejte se očí.
- Látka může dotykem s kůží vyvolat precitlivělost. Po použití si umyjte ruce.

POZNÁMKA PRO LÉKAŘE:

Podrobnosti naleznete na vnitřní části tohoto označení nebo na příbalové informaci

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ

Pouze pro zvířata, veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Pouze k použití veterinárním lékařem.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE, KTERÉ MAJÍ BÝT UVEDENY NA BEZPROSTŘEDNÍM OBALU
BEZPROSTŘEDNÍ OBAL (LAHVIČKA)– VŠECHNY REGISTROVANÉ VELIKOSTI
BALENÍ**

7. DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

9. SPECIÁLNÍ UPOZORNĚNÍ

Na vnější straně odstranitelného štítku

Bezpečnostní upozornění pro obsluhující osoby:

Orámované oznámení na žlutém podkladě tohoto znění:

**INJEKCE TÉTO LÁTKY MŮŽE BÝT LIDEM OSUDNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ
OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI NÁHODNÉ INJEKCI SOBĚ SAMÝM, A PŘESNĚ
DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE UVEDENÉ POKYNY**

- Tento přípravek smí podat pouze veterinární lékař.
- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou přípravkem Micotil 300 spolu s nasazenou jehlou. Jehla se smí nasadit na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Jinak vždy mějte stříkačku a jehlu od sebe odděleně.
- Nepoužívejte zařízení na automatické podávání injekcí.
- Přesvědčte se, že zvířata jsou řádně znehybněna, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání přípravku Micotil nepracujte sami.
- V případě, že došlo k injekci látky člověku, **VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC** a vezměte sebou tuto lahvičku nebo příbalovou informaci. Na místo injekce přiložte studený obklad (ne přímo led).

Další bezpečnostní varování pro personál:

- Nedotýkejte se očí
- Látka může dotykem s kůží vyvolat precitlivělost. Po použití si umyjte ruce.

POZNÁMKA PRO LÉKAŘE:

Podrobnosti naleznete na vnitřní části tohoto označení nebo na příbalové informaci.

Na vnitřní straně odstranitelného štítku**UPOZORNĚNÍ PRO LÉKAŘE****INJEKCE TÉTO LÁTKY LIDEM JIŽ ZPŮSOBILA SMRT.**

Cílem toxického působení je kardiovaskulární soustava a příčinou toxicity může být blokáda kalciového kanálu. Nitrožilní podání chloridu vápenatého přichází v úvahu pouze v případě, že je vystavení účinku tilmicosinu potvrzeno.

Ve studiích na psech vyvolal tilmicosin negativně inotropní účinek s následnou tachykardií a snížením systémového tepenného krevního tlaku a tepenného pulzového tlaku.

NEPODÁVEJTE ADRENALIN ANI BETA-ADRENERGNI ANTAGONISTY, NAPŘ. PROPRANOLOL.

U prasat je tilmicosinem navozená letalita potencionována adrenalinem.

U psů mělo léčení nitrožilně podaným chloridem vápenatým kladný účinek na inotropii levé komory a poněkud zlepšilo krevní tlak a tachykardii.

Předklinické údaje a jednotlivé klinické zprávy naznačují, že by infuze chloridu vápenatého mohla pomoci zvrátit tilmicosinem navozené změny krevního tlaku a srdeční frekvence u lidí.

Nutno též vzít v úvahu podání dobutaminu, vzhledem k jeho pozitivně inotropním účinkům, ačkoli na tachykardii vliv nemá.

Jelikož tilmicosin přetrvává v tkáních několik dnů, musí se kardiovaskulární systém pečlivě sledovat a kontrolovat a musí se zajistit podpůrná léčba.

Lékařům, kteří ošetřují pacienty vystavené účinku této látky, radíme, aby se o léčebném postupu poradili s vnitrostátní toxikologickou informační službou na čísle: *(udejte zde telefonní číslo střediska)*.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ

Pouze pro zvířata, veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Pouze k použití veterinárním lékařem.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CEST(A)Y A ZPŮSOB PODÁNÍ

Způsob podání:

Odeberte potřebnou dávku z lahvičky a odstraňte jehlu ze stříkačky. Pokud se má léčit skupina zvířat, ponechte jehlu v lahvičce jako odběrovou jehlu pro další dávky. Znehybněte zvíře a zaveďte jinou jehlu subkutánně do místa vpichu. Doporučuje se podat injekci do kožního záhybu nad lopatkou nad žebra. Spojte stříkačku s jehlou a podejte lék do spodní části kožního záhybu. Do jednoho místa vpichu nepodávejte více než 20 ml léku.

9. POKYN O SPRÁVNÉM PODÁNÍ

Ovce

Přípravek nepodávejte jehňatům o hmotnosti pod 15 kg, protože existuje reálné riziko toxicity z předávkování. Aby se zabránilo předávkování, je nutné přesné zvážení jehňat. Přesné dávkování zjednoduší používání stříkaček o objemu 2 ml nebo menších.

12. SPECIÁLNÍ UPOZORNĚNÍ

Bezpečnostní upozornění pro obsluhující osoby:

Orámované oznámení na žlutém podkladě tohoto znění:

INJEKCE TÉTO LÁTKY MŮŽE BÝT LIDEM OSUDNÁ – BUĎTE MIMOŘÁDNĚ OPATRNÍ, ABYSTE ZABRÁNILI NÁHODNÉ INJEKCI SOBĚ SAMÝM, A PŘESNĚ DODRŽUJTE NÁVOD K PODÁNÍ PŘÍPRAVKU A NÍŽE UVEDENÉ POKYNY

- Tento přípravek smí podat pouze veterinární lékař.
- Nikdy nenoste stříkačku naplněnou přípravkem Micotil spolu s nasazenou jehlou. Jehla se smí nasadit na stříkačku pouze při plnění stříkačky nebo podávání injekce. Jinak vždy mějte stříkačku a jehlu od sebe odděleně.
- Nepoužívejte zařízení na automatické podávání injekcí.
- Přesvědčte se, že zvířata jsou řádně znehybněna, včetně zvířat v jejich blízkosti.
- Při používání přípravku Micotil nepracujte sami.
- V případě, že došlo k injekci látky člověku, VYHLEDEJTE IHNEDE LÉKAŘSKOU POMOC a vezměte sebou tuto příbalovou informaci nebo lahvičku. Na místo injekce přiložte studený obklad (ne přímo led).

Další bezpečnostní varování pro personál:

- Nedotýkejte se očí.
- Látka může dotykem s kůží vyvolat přecitlivělost. Po použití si umyjte ruce.

UPOZORNĚNÍ PRO LÉKAŘE

INJEKCE TÉTO LÁTKY LIDEM JIŽ ZPŮSOBILA SMRT.

Cílem toxického působení je kardiovaskulární soustava a příčinou toxicity může být blokáda kalciového kanálu. Nitrožilní podání chloridu vápenatého přichází v úvahu pouze v případě, že je vystavení účinku tilmicosinu potvrzeno.

Ve studiích na psech vyvolal tilmicosin negativně inotropní účinek s následnou tachykardií a snížením systémového tepenného krevního tlaku a tepenného pulzového tlaku.

NEPODÁVEJTE ADRENALIN ANI BETA-ADRENERGNI ANTAGONISTY, NAPŘ. PROPRANOLOL.

U prasat je tilmicosinem navozená letalita potencionována adrenalinem.

U psů mělo léčení nitrožilně podaným chloridem vápenatým kladný účinek na inotropii levé komory a poněkud zlepšilo krevní tlak a tachykardii.

Předklinické údaje a jednotlivé klinické zprávy naznačují, že by infuze chloridu vápenatého mohla pomoci zvrátit tilmicosinem navozené změny krevního tlaku a srdeční frekvence u lidí.

Nutno též vzít v úvahu podání dobutaminu, vzhledem k jeho pozitivně inotropním účinkům, ačkoli na tachykardii vliv nemá.

Jelikož tilmicosin přetrvává v tkáních několik dnů, musí se kardiovaskulární systém pečlivě sledovat a kontrolovat a musí se zajistit podpůrná léčba.

Lékařům, kteří ošetřují pacienty vystavené účinku této látky, radíme, aby se o léčebném postupu poradili s vnitrostátní toxikologickou informační službou na čísle: *(udejte zde telefonní číslo střediska)*.

15. DALŠÍ INFORMACE

Po perorálním nebo parenterálním podání tilmicosinu je hlavním cílem orgánové toxicity srdce. Primární účinky projevující se na srdci jsou zvýšená frekvence srdeční činnosti (tachykardie) a snížená kontraktilita (negativně inotropní účinek). Kardiovaskulární toxicita může být vyvolána bloádou kalciových kanálů.

U psů po podání tilmicosinu ukázalo léčení pomocí Ca Cl_2 pozitivní účinek na inotropní stav levé komory a na některé změny krevního tlaku a na srdeční frekvenci.

Dobutamin částečně vyrovnal negativně inotropní účinky navozené tilmicosinem u psů. Beta-adrenergní antagonisté, např. propranolol, zhoršili negativní inotropii tilmicosinu u psů.

U prasat vyvolala intramuskulární injekce 10 mg tilmicosinu /kg urychlení dýchání, zvracení a křeče; 20 mg/kg mělo za následek uhynutí 3 ze 4 prasat a 30 mg/kg způsobilo smrt všech 4 testovaných prasat. Intravenózní injekce 4,5 a 5,6 mg tilmicosinu/kg, po které následovala 2 až 6 krát intravenózní injekce 1 ml adrenalinu (1/1000), měla za následek uhynutí všech 6 prasat. Všechna prasata, která dostala 4,5 a 5,6 mg tilmicosinu/kg bez adrenalinu, přežila. Tyto výsledky naznačují, že intravenózní podání adrenalinu může být kontraindikované.