

ANHANG I

VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORMEN, DER STÄRKEN DER ARZNEIMITTEL, DER ARTEN DER ANWENDUNG, DER TIERARTEN UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN BETROFFENEN MITGLIEDSTAATEN

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Handelsname des Arzneimittels	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Häufigkeit der Verabreichung	Empfohlene Dosis Arten der Anwendung
Österreich	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Straße 173 55216 Ingelheim Deutschland	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder (Kälber und Färsen)	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht subkutane Anwendung
Belgien	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brüssel Belgien	Micotil	300 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder, Schafe	Einmaldosis	10 mg/kg Körpergewicht subkutane Anwendung
Tschechische Republik	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Österreich	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Injektions- lösung	Jungrinder Nicht anzuwenden bei Kühen, die Milch für den menschlichen Verzehr produzieren	Einmaldosis	1 ml/30 kg Körpergewicht (10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht) subkutane Anwendung
Frankreich	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Frankreich	Micotil 300	300 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder	Einmaldosis	10 mg/kg Körpergewicht subkutane Anwendung
Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Deutschland	Micotil 300	300 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder (nicht anzuwenden bei laktierenden Kühen)	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht (1 ml Micotil 300/30 kg Körpergewicht) subkutane Anwendung
Griechenland	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athen Griechenland	Micotil 300	300 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder, Schafe	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht subkutane Anwendung
Ungarn	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Österreich	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Injektions- lösung	Rinder (Kälber)	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht subkutane Anwendung

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Handelsname des Arzneimittels	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Häufigkeit der Verabreichung	Empfohlene Dosis Arten der Anwendung
Irland	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Vereinigtes Königreich	Micotil Injection	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder und Schafe	Einmaldosis	Alle Indikationen bei Schafen und Pneumonie bei Rindern: 1ml Micotil/30 kg Körpergewicht (10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht) Interdigitale Necrobacillose bei Rindern: 0,5-1 ml Micotil/30 kg Körpergewicht (5-10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht) subkutane Anwendung
Italien	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Florenz Italien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe und Kaninchen	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht (1 ml/30 kg Körpergewicht) subkutane Anwendung
Niederlande	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Niederlande	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder und Kälber bis zum Alter von 2 Jahren Nicht laktierende Schafe	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht subkutane Anwendung
Polen	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warschau Polen	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Einmaldosis	1 ml/30 kg Körpergewicht subkutane Anwendung
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Injektionslösung	Kälber	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht (1 ml/30 kg Körpergewicht) subkutane Anwendung
Slowakische Republik	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova Slowakische Republik	Micotil	300 mg/ml	Injektionslösung	Jungrinder	Einmaldosis	10 mg Tilmicosinum/ kg Körpergewicht (1 ml/30 kg Körpergewicht) an 3-4 Tagen subkutane Anwendung

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Handelsname des Arzneimittels	Stärke	Darreichungsform	Tierarten	Häufigkeit der Verabreichung	Empfohlene Dosis Arten der Anwendung
Slowenien	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slowenien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Einmaldosis	1 mg Micotil/30 kg Körpergewicht (10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht) subkutane Anwendung
Spanien	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Einmaldosis	10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht subkutane Anwendung
Vereinigtes Königreich	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Vereinigtes Königreich	Micotil	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder Schafe (über 15 kg)	Einmaldosis	Schafe: 10 mg/kg Körpergewicht Rinder: Pneumonie: 10 mg/kg Körpergewicht Interdigitale Necrobacillose: 5 mg/kg Körpergewicht subkutane Anwendung

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ERFORDERLICHE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER ARZNEIMITTELMERKMALE

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON MICOTIL (siehe Anhang I)

Einführung

Tilmicosin ist ein aus tylosin synthetisiertes Makrolidantibiotikum mit einem ähnlichen antibakteriellen Wirkungsspektrum wie tylosin und ausgeprägter Wirkung gegen *Pasteurella multocida* und *Pasteurella haemolytica*.

Tilmicosin kann nach Injektion von hohen Dosen der Substanz bei Menschen zu Todesfällen führen.

Es wurden Bedenken bezüglich der Angemessenheit der bestehenden Sicherheitshinweise und Anwendungsbedingungen des Produkts zum Schutz der Anwender vor einer Selbstinjektion und deren potenziellen schwerwiegenden Folgen sowie der Notwendigkeit der Bereitstellung ausreichender Informationen über medizinische Maßnahmen in einem solchen Fall oder im Falle der missbräuchlichen Anwendung des Produkts (Suizid) vorgebracht.

In den Vereinigten Staaten wurden zwei Todesfälle nach versehentlicher Injektion von Micotil berichtet, während in Europa seit der Einführung von Micotil zwar keine menschlichen Todesfälle, jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen durch versehentliche Injektion gemeldet wurden. In einigen dieser Fälle war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich.

Bewertung des Gesamtrisikos

Die Risiko-Nutzen-Analyse für Micotil ist relativ komplex, und die verschiedenen Vorschläge für das Risikomanagement müssen sorgfältig geprüft werden.

Nutzen

Micotil ist ein Arzneimittel, das in geringer Menge einmalig injiziert wird und daher die Vorteile einer einfachen Anwendung, Schonung des Tiers und ordnungsgemäßen Dosierung mit sich bringt. Der Umstand, dass das Produkt subkutan verabreicht wird, kann im Hinblick auf die Qualität der Nahrungsmittel (Muskeln) ebenfalls als positiv gewertet werden, wenn man es mit bestimmten so genannten Langzeit-Arzneimitteln wie Tetracyclinen vergleicht. Eine Therapie mit Micotil hat außerdem den Vorteil, dass das Tier mit einem wirksamen Antibiotikum behandelt wird. Insbesondere liegen Berichte vor, dass die therapeutische Wirksamkeit des Antibiotikums Tilmicosin bei Tieren innerhalb von einer Stunde nach der Verabreichung von Micotil in der Lunge einsetzt. Das Produkt hat eine relativ lange Anwendungsgeschichte, in der seine Wirksamkeit in der Praxis kaum angezweifelt wurde. Es liegen jedoch keine objektiven Daten vor, welche die Vorteile von Micotil gegenüber anderen zugelassenen Antibiotika belegen.

Tilmicosin ist eine antimikrobiell wirksame Substanz, die in der Humanmedizin nicht verwendet wird, und die Resistenz menschlicher Bakterien gegenüber Tilmicosin ist sehr gering (Quelle: DANMAP). Tilmicosin wirkt vor allem nicht gegen die Bakterienstämme *Salmonella spp.* oder *E. coli*, mit denen durch Lebensmittel verursachte Erkrankungen beim Menschen häufig in Verbindung gebracht werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass diese Pathogene durch Tiere, die mit Tilmicosin behandelt wurden, eine Resistenz entwickeln, dürfte zu vernachlässigen sein.

Risiken

Nach einer Injektion führt Tilmicosin bei mehreren Tierarten, einschließlich Primaten, zum Tod (bei Affen wurde eine tödliche Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht nachgewiesen), was hauptsächlich auf die kardiotoxischen Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Diese kardiotoxischen Nebenwirkungen wurden auch beim Menschen beobachtet (vorwiegend nach absichtlicher Injektion, in zwei bekannten Fällen außerhalb der EU jedoch auch nach versehentlicher Injektion von Micotil). Das Risiko schwerer Toxizitätssymptome und das Todesrisiko beim Menschen scheint mit Plasmakonzentrationen von ca. 5 µg/ml in Zusammenhang zu stehen, während Plasmakonzentrationen von 1-2 µg/ml ohne Todesfolge blieben. Untersuchungen von 13 Fällen absichtlicher intramuskulärer Injektion haben ergeben, dass eine Dosis von 10 bis 12 ml Micotil bei 60 % der Personen zum Tod führt.

Ausgehend von einem durchschnittlichen Körpergewicht von 60 kg entspricht dies 50-60 mg/kg Körpergewicht. Die Überlebenschancen werden durch richtige medizinische Intervention deutlich verbessert. Es ist jedoch nicht möglich, auf Grundlage der verfügbaren Daten eine Dosis ohne unerwünschte Nebenwirkungen auf den Menschen zu bestimmen. Berichten zufolge treten Nebenwirkungen bei einer Dosis von 2-3 ml ein.

Es ist offensichtlich, dass es zu versehentlichen Injektionen kommen kann, wobei jedoch die injizierte Menge normalerweise gering ist. Nur in sehr seltenen Fällen ist die Menge größer als 1-2 ml, und es ist unwahrscheinlich, dass ein Todesfall eintritt. Dennoch müssen Maßnahmen zur Minderung der Gefahr einer versehentlichen Selbstinjektion getroffen werden.

Es wurden zusätzliche Daten zu 4 Studien über den wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus von tilmicosin auf die Herzfunktion und mögliche Abhilfemaßnahmen vorgelegt. In einem Versuch wurden isolierte menschliche Herzvorhofmuskelzellen verwendet, um das Profil der Blockade der Calciumkanäle vom L-Typ zu untersuchen. Es hat sich gezeigt, dass Tilmicosin dosisabhängig die ICa-Amplitude mit einem IC₅₀-Wert von 26,75 µM verringert. Die Blockade dieses Herzstroms ist ein möglicher Mechanismus für die negativen inotropen Wirkungen, die nach Verabreichung der Substanz an Hunde, die bei Bewusstsein waren, beobachtet wurden. Es wurden weitere Studien durchgeführt, um festzustellen, ob die intravenöse Gabe von Calciumchlorid diese toxische kardiovaskuläre Wirkung von Tilmicosin verringert. Die CaCl₂-Behandlung zeigte nach Verabreichung von Tilmicosin an Beagle-Hunde eine positive inotrope Wirkung auf den linksventrikulären inotropen Zustand.

Der Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab außerdem einen Bericht über eine versehentliche Injektion beim Menschen an, bei der CaCl₂ im Rahmen der Notfallbehandlung des Patienten verwendet wurde.

Obwohl die tatsächliche Bedeutung der CaCl₂-Infusion nach Tilmicosin-Exposition beim Menschen aufgrund der wenigen vorliegenden Daten noch unklar ist, wird vorgeschlagen, dass eine CaCl₂-Infusion helfen könnte, die ausgelösten Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim Menschen rückgängig zu machen.

Ein damit zusammenhängendes Risiko besteht darin, dass bestimmte Wirkstoffe, die zur Standardbehandlung in der Notfallmedizin gehören – insbesondere Adrenalin (Epinephrin) – die Wirkungen von Tilmicosin noch verstärken können. In Tierexperimenten (mit Schweinen und Hunden) wurde die kardiotoxische Wirkung von Tilmicosin durch bestimmte andere Substanzen (z. B. Dobutamin) teilweise aufgehoben.

Die Ergebnisse einer weiteren Studie mit Verabreichung von Adrenalin zur Bekämpfung der Toxizität von intravenösem Tilmicosin bei Schweinen zeigen, dass die intravenöse Gabe von Adrenalin aufgrund der Rate der Todesfälle in der behandelten Gruppe kontraindiziert sein könnte.

Expositionsbewertung

Bevor der Versuch einer quantitativen Risikobewertung der Nebenwirkungen von Micotil auf den Menschen unternommen wird, muss betont werden, dass alle in der Tierarzneimittelüberwachung (Pharmakovigilanz) durchgeführten Berechnungen der Inzidenz von unerwünschten Reaktionen nur als grobe Schätzungen zu betrachten sind, die von zahlreichen Variablen bestimmt werden, darunter nicht zuletzt Unsicherheiten bezüglich der tatsächlichen Dosen, die zur Schätzung der Anzahl von Tierbehandlungen verwendet wurden, und der nicht vollständigen Erfassung („Underreporting“) aller Nebenreaktionen.

Unter Berücksichtigung des Vorstehenden kann das Risiko menschlicher Todesfälle durch versehentliche Injektion basierend auf den vom Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten über den weltweiten Verkauf von Micotil seit 1999 und den zwei versehentlichen Injektionen mit tödlichem Ausgang, die bisher in den USA gemeldet wurden, auf weniger als 1 pro 60 Millionen Verabreichungen geschätzt werden¹. Diese Schätzung wurde nicht von

¹ Die Berechnung der Anzahl von Verabreichungen (Dosen) in den USA basiert auf einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht bei durchschnittlich 250 kg schweren Rindern (90 %) und 30 kg schweren Schafen (10 %). Für

unabhängiger Stelle überprüft. Da die Dosis des Arzneimittels bei einem ausgewachsenen Schaf normalerweise 1-5 ml und bei einem ausgewachsenen Rind normalerweise 15-20 ml beträgt, ist eine genaue Schätzung des Auftretens schädlicher oder tödlicher Wirkungen beim Menschen schwierig. Bei den beiden Todesfällen durch versehentliche Injektion handelte es sich um Landwirte, und in beiden Fällen wurde zur Behandlung der Nebenwirkungen Adrenalin (Epinephrin) eingesetzt, das bei einer Humanexposition gegenüber Tilmicosin kontraindikativ wirkt. In der EU sind bisher keine Todesfälle durch versehentliche Injektion von Micotil bekannt.

Das Auftreten einer versehentlichen Injektion oder versehentlichen Selbstinjektion von Micotil wurde vom Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ebenfalls auf 1,6 pro 1 Million Verabreichungen geschätzt, wobei das Gesamtrisiko einer versehentlichen Humanexposition mit 3 Expositionen pro 1 Million Verabreichungen angegeben wurde. Seit 1999 wurden insgesamt 520 Humanexpositionen, davon 509 versehentliche, gemeldet. Von diesen 509 gemeldeten Fällen entfielen 214 auf Expositionen ohne Injektion und 295 Expositionen durch Injektion, wobei kleinere Nadelkratzer am häufigsten waren.

Es sei darauf hingewiesen, dass möglicherweise nicht in jedem Land, in dem das Produkt vertrieben wird, ein System zur ordnungsgemäßen Erfassung vermuteter Nebenwirkungen vorhanden sind. Außerdem ist die Situation dynamisch und kann sich beim Auftreten neuer Fälle jederzeit ändern.

Qualitative Risikobewertung

Der CVMP stimmt mit dem Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen darin überein, dass „das Risiko eines tödlichen Ausgangs nach einer versehentlichen Injektion/Selbstinjektion von den folgenden Faktoren abhängen kann: Dosis, nicht festgebundene Tiere, ungeschützte Nadeln auf einer gefüllten Spritze, isoliertes Arbeiten, keine schnell verfügbaren Produktinformationen für Notfälle oder medizinischen Fachkräfte zur Bestimmung geeigneter Behandlungsmethoden“.

Angesichts der vielfältigen landwirtschaftlichen Bedingungen in den verschiedenen EU-Mitgliedstaaten, die von dem Verfahren betroffen sind, der verschiedenen Fähigkeiten der Landwirte in den betroffenen EU-Mitgliedstaaten sowie der jüngsten Trends hin zu mehr Jungtieren und wenig Personal, der sich in einigen EU-Mitgliedstaaten abzeichnet, teilt der CVMP nicht die Ansicht des Vertreters der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass **alle** „erwerbsmäßigen“ Landwirte als erfahren und kompetent angesehen werden können.

Da sich die landwirtschaftlichen Praktiken in den USA, wo die Todesfälle durch versehentliche Injektion gemeldet wurden, ganz erheblich von denen in der EU abweichen, sind möglicherweise unterschiedliche Risikomanagement-Konzepte für die USA und die EU erforderlich.

Bei der Risikobewertung ist außerdem zu berücksichtigen, dass die Anwendung beim Rind mit einem höheren Risiko unerwünschter Nebenwirkungen beim Menschen verbunden ist als die Anwendung beim Schaf, weil ein ausgewachsenes Rind eine größere körperliche Bedrohung darstellt und das Produkt in höheren Dosierungen verabreicht wird. Im Gegensatz dazu scheint es wahrscheinlich, dass das Risiko nicht tödlicher Auswirkungen auf den Menschen nach einer Anwendung beim Schaf höher ist als beim Rind, da Schafe eine geringere Dosis benötigen und das Arzneimittel bei diesen Tieren in großem Umfang eingesetzt werden kann. Eine Verbesserung der Aufklärung und Beratung der Ärzte sowie ein besserer Zugang zu angemessenen medizinischen Informationen nach einer Vergiftung können ebenfalls dazu beitragen, das Risiko schädlicher Nebenwirkungen zu verringern, wenn eine wirksamere Krankenhausversorgung zur Verfügung stünde. Solche Verbesserungen hätten allerdings einen nur akademischen Nutzen, wenn das Arzneimittel weiterhin von unsachkundigen Personen verabreicht wird, denn dann könnte jede medizinische Hilfe zu spät kommen.

die EU wurde bei Rindern ein Durchschnittsgewicht von 150 kg (90 % des Verkaufs) und bei Schafen von 30 kg angenommen.

Erörterung der Risikomanagement-Optionen

Eine Reihe von Risikomanagement-Optionen, die vom CVMP geprüft wurden, werden im Folgenden näher erläutert. Theoretisch wären noch andere Maßnahmenkombinationen möglich, die jedoch keinen wesentlichen zusätzlichen Beitrag zum Risikomanagement leisten würden und daher nicht behandelt werden.

1. Marktrücknahme des Arzneimittels in der EU

Die Marktrücknahme von Micotil in der EU wurde bei der vom CVMP durchgeführten Risikoanalyse in Betracht gezogen und würde das Risiko tödlicher oder schädlicher Nebenwirkungen beim Menschen auf Null reduzieren.

Angesichts der weiter oben beschriebenen Vorteile des Arzneimittels und der vom Vertreter der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Belege hält der CVMP diese Vorgehensweise jedoch nicht für angemessen. Es wird anerkannt, dass mit dieser Maßnahme die therapeutischen Mittel für eine wirksame Behandlung von Tiererkrankungen beschnitten würden.

2. Erhalt des Status quo

Eine theoretische Möglichkeit des Risikomanagements bestünde darin, die derzeitigen Abweichungen in den verschiedenen EU-Mitgliedstaaten in Bezug auf Sicherheitshinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, wie Begrenzung der Dosiermenge pro Spritze oder Beschränkung der Verabreichung auf Veterinärmediziner, unverändert zu lassen.

Nach Auffassung des CVMP stellt dies angesichts des potenziellen Risikos menschlicher Todesfälle durch versehentliche Injektion keine Lösung dar.

3. Empfehlung von EU-weit einheitlichen strengen Sicherheitshinweisen für Anwender, einschließlich Information der Ärzte über geeignete Behandlungsmethoden und angemessene Aufklärung der Anwender ohne weitere Einschränkungen

Die einheitlichen strengen Sicherheitshinweise für Anwender würden Folgendes beinhalten:

- Klare Warnung, dass die Injektion des Produkts beim Menschen zum Tod führen kann;
- Anleitung für die sichere Handhabung des Produkts (Verwendung gesonderter Nadeln zum Aufziehen der Spritze und Injizieren des Arzneimittels beim Tier, Lösen der Spritze von der Nadel während des Transports);
- Anweisung zum sicheren Festbinden der Tiere (sowohl der behandelten Tiere als auch der anderen Tiere in der Umgebung);
- Anweisung, nie allein zu arbeiten;
- Empfehlung, dem Arzt bei einer versehentlichen Injektion die Ampulle oder Packungsbeilage auszuhändigen;
- Hinweis an den Arzt auf der Packungsbeilage und in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in dem die bekannten Wirkungen von Micotil auf den Menschen, zu vermeidende Behandlungen und Substanzen, die bestimmte Wirkungen von Micotil teilweise aufheben, sowie die Telefonnummern der nationalen Giftzentralen angegeben sind.

Außerdem müsste der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geeignete Aufklärungsmaßnahmen für Anwender (hauptsächlich in der Landwirtschaft tätige Personen) durchführen.

Diese Option birgt die folgenden Risiken:

- Die Aufklärungsmaßnahmen für Anwender sind eine Grundvoraussetzung, um eine ordnungsgemäße Beachtung der Sicherheitshinweise sicherzustellen. Der CVMP ist sich bewusst, dass Aufklärungsmaßnahmen die beabsichtigte Zielgruppe, nämlich die Anwender, wahrscheinlich nicht zu 100 % erreichen und in regelmäßigen Abständen wiederholt werden müssen, um einen hohen Aufklärungsgrad zu erreichen. Das Risiko eines Misserfolgs der vorgeschlagenen Maßnahme wird als sehr real eingeschätzt;

- Auch wenn einige Anwender hoch qualifiziert und versiert in der Haltung landwirtschaftlicher Nutztiere sind, ist damit zu rechnen, dass die Anwender insgesamt extrem unterschiedliche Erfahrungen in der Handhabung und Verabreichung von Arzneimitteln mit hohem toxischen Potenzial aufweisen. Eine beträchtliche Anzahl von ihnen wird die Tragweite der Warnhinweise nicht in vollem Umfang erfassen und könnte:
 - o die für ihre persönliche Sicherheit empfohlenen Maßnahmen nicht vollständig beachten (z. B. wird der Warnhinweis, nicht allein zu arbeiten, wahrscheinlich ignoriert; die Nadel könnte nicht von der Spritze mit dem Arzneimittel gelöst und die Risiken einer versehentlichen Injektion nicht vollständig verstanden werden);
 - o das Produkt unsachgemäß lagern, was es für eine falsche und missbräuchliche Verwendung leichter verfügbar machen könnte;
 - o Produktreste, die nach der Behandlung der ursprünglichen Tiere übrig geblieben sind, fälschlicherweise zu einem späteren Zeitpunkt wieder verwenden – mit den entsprechenden Folgerisiken.

4. Empfehlung von EU-weit einheitlichen strengen Sicherheitshinweisen für Anwender, einschließlich Information der Ärzte über geeignete Behandlungsmethoden, Beschränkung der Anwendung auf Tierchirurgen und andere (nach dem Urteil der Tierchirurgen) ausreichend qualifizierte Personen und angemessene Aufklärungsmaßnahmen für Anwender

Die einheitlichen strengen Sicherheitshinweise für Anwender würden Folgendes beinhalten:

- Klare Warnung, dass die Injektion des Produkts beim Menschen zum Tod führen kann;
- Anleitung für die sichere Handhabung des Produkts (Verwendung gesonderter Nadeln zum Aufziehen der Spritze und Injizieren des Arzneimittels beim Tier, Lösen der Spritze von der Nadel während des Transports);
- Anweisung zum sicheren Festbinden der Tiere (sowohl der behandelten Tiere als auch der anderen Tiere in der Umgebung);
- Anweisung, nie allein zu arbeiten;
- Empfehlung, dem Arzt bei einer versehentlichen Injektion die Ampulle oder Packungsbeilage auszuhändigen;
- Hinweis an den Arzt auf der Packungsbeilage und in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in dem die bekannten Wirkungen von Micotil auf den Menschen, zu vermeidende Behandlungen und Substanzen, die bestimmte Wirkungen von Micotil teilweise aufheben, sowie die Telefonnummern der nationalen Giftzentralen angegeben sind.

Außerdem wäre ein Dokument erforderlich, aus dem die Entscheidung des verabreichenden Tierchirurgs hervorgeht, dass er eine Person für ausreichend qualifiziert hält. In diesem Fall müsste diese Person ebenfalls bestätigen, dass sie die mit dem Produkt verbundenen Risiken, die Auswirkungen im Hinblick auf die persönliche Sicherheit und die sichere Aufbewahrung verstanden hat.

Außerdem müsste der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen geeignete Aufklärungsmaßnahmen für Anwender (Tierchirurgen und in der Landwirtschaft tätige Personen) durchführen.

Diese Option birgt die folgenden Risiken:

- Der CVMP ist sich bewusst, dass Aufklärungsmaßnahmen wahrscheinlich nicht alle beabsichtigten Zielgruppen zu 100 % erreichen und in regelmäßigen Abständen wiederholt werden müssen, um einen hohen Aufklärungsgrad zu erreichen. Durch den Umstand, dass der zuständige Tierchirurg die Kompetenz des Anwenders bestätigen muss und von beiden Parteien ein entsprechendes Formular zu unterzeichnen ist, dürfte das Risiko eines Misserfolgs dieses Teils der Maßnahmen jedoch minimiert werden;
- Auch wenn die Anwender von Micotil bei dieser Option die Auswirkungen der empfohlenen Warnhinweise wahrscheinlich eher verstehen werden, bleibt ein, wenn auch wohl geringeres Risiko als bei Option 3, bestehen dass:

- die für ihre persönliche Sicherheit empfohlenen Maßnahmen nicht vollständig beachtet werden (z. B. wird der Warnhinweis, nicht allein zu arbeiten, wahrscheinlich ignoriert; die Nadel könnte nicht von der Spritze mit dem Arzneimittel gelöst und die Risiken einer versehentlichen Injektion nicht vollständig verstanden werden);
- das Produkt nicht ordnungsgemäß gelagert wird, was es für eine falsche und missbräuchliche Verwendung leichter verfügbar machen könnte;
- Produktreste, die nach der Behandlung der ursprünglichen Tiere übrig geblieben sind, fälschlicherweise zu einem späteren Zeitpunkt wieder verwendet werden – mit den entsprechenden Folgerisiken.

5. Empfehlung von EU-weit einheitlichen strengen Sicherheitshinweisen für Anwender, einschließlich Information der Ärzte über geeignete Behandlungsmethoden, Beschränkung der Anwendung nur auf Tierchirurgen und angemessene Aufklärungsmaßnahmen für Anwender

Die einheitlichen strengen Sicherheitshinweise für Anwender würden Folgendes beinhalten:

- Klare Warnung, dass die Injektion des Produkts beim Menschen zum Tod führen kann;
- Anleitung für die sichere Handhabung des Produkts (Verwendung gesonderter Nadeln zum Aufziehen der Spritze und Injizieren des Arzneimittels beim Tier, Lösen der Spritze von der Nadel während des Transports);
- Anweisung zum sicheren Festbinden der Tiere (sowohl der behandelten Tiere als auch der anderen Tieren in der Umgebung);
- Anweisung, nie allein zu arbeiten;
- Empfehlung, dem Arzt bei einer versehentlichen Injektion die Ampulle oder Packungsbeilage auszuhändigen;
- Hinweis an den Arzt auf der Packungsbeilage und in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, in dem die bekannten Wirkungen von Micotil auf den Menschen, zu vermeidende Behandlungen und Substanzen, die bestimmte Wirkungen von Micotil teilweise aufheben, sowie die Telefonnummern der nationalen Giftzentralen angegeben sind.

Die Anwendung des Produkts wäre nur auf Tierchirurgen beschränkt.

Vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen würden angemessene Aufklärungsmaßnahmen für Tierchirurgen verlangt werden, um zu gewährleisten, dass sie über die geänderte Beurteilung des Produkts informiert sind.

Diese Option birgt das folgende Risiko:

- Es bleibt ein Restrisiko bestehen, dass der Tierchirurg die für seine persönliche Sicherheit empfohlenen Maßnahmen nicht vollständig beachtet (z. B. könnte die Nadel nicht von der Spritze mit dem Arzneimittel gelöst werden).

Insgesamt schätzt der CVMP die mit dieser Option verbundenen Risiken am geringsten ein. Tierchirurgen verfügen über eine spezielle Ausbildung auf den Gebieten Arzneimittelsicherheit, klinische Medizin, Tierhaltung, Ruhigstellung und Behandlung von Tieren. Sie sind meist körperlich aktiv und haben jeden Tag Umgang mit Tieren. Sie besitzen die notwendigen fachlichen Kenntnisse für eine sachgemäße Lagerung potenziell tödlicher Arzneimittel und sind deren Handhabung gewohnt.

6. Zusätzliche Empfehlungen für die Optionen 3 bis 5 in Bezug auf die Beschränkung der Micotil-Füllmenge pro Spritze oder der maximalen Packungsgröße oder der Neuformulierung des Produkts

Der CVMP hielt es nicht für notwendig, eine Beschränkung der Micotil-Füllmenge pro Spritze zu empfehlen. Bei einer derartigen Mengenbeschränkung müsste das Arzneimittel demselben Tier mehrmals verabreicht werden. Dadurch wäre zwar die Höchstmenge geringer, die einem Anwender bei einer versehentlichen Injektion zugeführt würde, gleichzeitig würde aber auch die Wahrscheinlichkeit einer versehentlichen Exposition von Menschen zunehmen. Außerdem wären die behandelten Tiere durch die längere Ruhigstellung und Mehrfachinjektionen einer höheren Belastung ausgesetzt, und die Vorteile des Produkts würden durch die höhere Anzahl an Injektionsstellen beeinträchtigt. Darüber hinaus besteht das hohe Risiko, dass diese Maßnahme ignoriert würde.

In Anbetracht der Empfehlung des Ausschusses, die Anwendung ausschließlich auf Tierchirurgen zu beschränken, ist eine Beschränkung der maximalen Packungsgröße irrelevant, da das Produkt unter der Obhut des Tierchirurgen bleibt.

Der CVMP hielt es nicht für durchführbar oder angemessen, eine Neuformulierung des Produkts auf eine geringere Stärke zu empfehlen. Er wies darauf hin, dass ein Produkt mit geringerer Stärke erstens mehr Verabreichungen notwendig machen würde, um eine therapeutische Dosis zu erreichen. Zweitens würde eine Neuformulierung neue Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien erfordern, was unter Umständen nicht praktikabel ist. Drittens führt die Neuformulierung auf eine geringere Stärke nicht unbedingt zu einer deutlichen Risikoreduzierung, da die Dosis, die schädliche Nebenwirkungen beim Menschen hervorruft, nicht bekannt ist und erwartungsgemäß je nach körperlichem Zustand der betreffenden Person unterschiedlich sein wird.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS:

In Erwägung folgender Gründe:

- der Ausschuss hat das Verfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG in Bezug auf die die Anwendersicherheit bei den einzelstaatlichen Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Micotil bzw. den in Anhang I des Gutachtens aufgeführten Varianten dieser Bezeichnung im Interesse der Gemeinschaft erörtert;
- der Ausschuss hat die Informationen, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen als Antwort auf den vom Ausschuss am 16. Juni 2004 vereinbarten Fragenkatalog vorgelegt wurden, sowie die am 12. Juli 2005 vorgelegten zusätzlichen Informationen ausgewertet;
- bei der Erörterung der Frage, ob der Wortlaut bezüglich der Anwendersicherheit in der Produktliteratur von Micotil vereinheitlicht werden sollte, hielt es der Ausschuss einstimmig für notwendig, die Sicherheitshinweise für Anwender bei den betroffenen Arzneimitteln EU-weit zu harmonisieren, um deren ausreichende Sicherheit zu gewährleisten.
- nach Erörterung der Frage, ob der Wortlaut bezüglich der Anwendersicherheit in der Produktliteratur von Micotil einheitlich eine Beschränkung der Anwendung ausschließlich auf Tierchirurgen enthalten sollte, kam der Ausschuss zu der mehrheitlichen Auffassung, dass die Anwendungsbedingungen einheitlich auf „Nur zur Anwendung durch Tierchirurgen“ harmonisiert werden müssen; diese Bedingung wurde als wesentlich für die sichere Anwendung des Tierarzneimittels erachtet;
- nach Erörterung der Frage, ob der Wortlaut bezüglich der pro Spritze zu verabreichenden Menge zur Sicherheit der Anwender in der Produktliteratur von Micotil vereinheitlicht werden sollte, stimmte der Ausschuss überein, dass eine derartige Beschränkung keine angemessene Maßnahme zur Gewährleistung der Sicherheit der Anwendung in der gesamten EU darstellt;

empfiehlt der CVMP mit einer Mehrheit von 18 von 27 Stimmen, dass die Warnhinweise bezüglich der Anwendersicherheit der einzelstaatlich erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen harmonisiert und die Anwendungsbedingungen einheitlich auf „Nur zur Anwendung durch Tierchirurgen“ geändert werden müssen; die geänderten Aspekte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind in Anhang III und die Bedingungen, die gemäß Artikel 36 Absatz 4 der geänderten Richtlinie 2001/82/EG für die sichere Anwendung des Arzneimittels für wesentlich erachtet werden, sind in Anhang IV aufgeführt.

ANHANG III

ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart“

Schafe

Keine Injektionen an Lämmern mit einem Körpergewicht unter 15 kg vornehmen, da ein reales Toxizitätsrisiko durch Überdosierung besteht. Zur Vermeidung von Überdosierungen müssen die Lämmer genau gewogen werden. Die Verwendung von 2-ml- oder kleineren Spritzen erleichtert eine genaue Dosierung.

Unter Abschnitt 4.5 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

„Besondere Vorsichtsmaßnahmen, die von der Person zu beachten sind, die dem Tier das Arzneimittel verabreicht“

Sicherheitshinweise für Anwender:

Erklärung in einem Kasten mit gelbem Hintergrund und folgendem Wortlaut:

DIE INJEKTION DIESES ARZNEIMITTELS KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN – GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND BEACHTEN SIE DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND INSBESONDERE DIE FOLGENDEN HINWEISE

- Dieses Arzneimittel darf nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Eine mit Micotil gefüllte Spritze darf nur ohne Nadel transportiert werden. Die Nadel darf nur beim Aufziehen der Spritze oder Verabreichen der Injektion mit der Spritze verbunden sein. Ansonsten sind Spritze und Nadel stets getrennt zu halten.
- Keine automatischen Injektionsgeräte verwenden.
- Es ist sicherzustellen, dass die Tiere, auch die in der näheren Umgebung, sicher festgebunden sind.
- Bei der Anwendung von Micotil sollten Sie nicht allein arbeiten.
- Im Falle einer Injektion beim Menschen **SOFORT EINEN ARZT AUFSUCHEN** und die Ampulle oder die Packungsbeilage mitnehmen. Die Injektionsstelle mit einer Kühlpackung kühlen (kein Eis direkt auf der Haut verwenden).

Weitere Sicherheitshinweise für Anwender:

- Augenkontakt vermeiden
- Kann bei Hautkontakt Reizungen verursachen. Nach Gebrauch Hände waschen.

HINWEISE FÜR DEN ARZT

DIE INJEKTION DIESES ARZNEIMITTELS KANN BEIM MENSCHEN ZUM TOD FÜHREN.

Das kardiovaskuläre System ist der Angriffspunkt der Toxizität, und diese Toxizität kann durch die Blockade der Calciumkanäle bedingt sein. Die Verabreichung von intravenösem Calciumchlorid sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine Exposition gegenüber Tilmicosin eindeutig bestätigt ist.

In Studien an Hunden verursachte Tilmicosin eine negative inotrope Wirkung mit resultierender Tachykardie sowie eine Senkung des arteriellen Blutdrucks und des arteriellen Pulsdrucks.

VERABREICHEN SIE KEIN ADRENALIN ODER BETAREZEPTORENBLOCKER WIE Z. B. PROPRANOLOL.

Bei Schweinen wird die durch Tilmicosin verursachte Letalität durch Adrenalin verstärkt.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit intravenösem Calciumchlorid eine positive Wirkung auf den linksventrikulären inotropen Zustand sowie eine leichte Besserung des Blutdrucks und der Tachykardie.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass eine Infusion von Calciumchlorid helfen könnte, den durch Tilmicosin verursachten Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim Menschen entgegenzuwirken.

Auch die Gabe von Dobutamin sollte wegen seiner positiven inotropen Wirkungen in Betracht gezogen werden, obwohl es keinen Einfluss auf die Tachykardie hat.

Da Tilmicosin mehrere Tage im Gewebe verbleibt, sollte das kardiovaskuläre System engmaschig überwacht und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Behandelnden Ärzten von Patienten, die diesem Wirkstoff ausgesetzt waren, wird empfohlen, die klinische Vorgehensweise mit der nationalen Giftinformationszentrale abzusprechen. Telefon: *(hier die Telefonnummer der Zentrale angeben).*

Unter Abschnitt 4.9 „Zu verabreichende Mengen und Art der Anwendung“

Art der Anwendung:

Ziehen Sie die benötigte Dosis aus der Ampulle auf und lösen Sie die Spritze von der Nadel. Wenn mehrere Tiere behandelt werden sollen, lassen Sie die Nadel als Entnahmenadel für weitere Dosen in der Ampulle. Machen Sie das Tier so fest, dass es sich nicht bewegen kann, und führen Sie eine neue Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein. Es wird empfohlen, die Injektion in einer Hautfalte oberhalb des Brustkorbs hinter der Schulter vorzunehmen. Verbinden Sie die Spritze mit der Nadel und injizieren Sie das Arzneimittel in den unteren Teil der Hautfalte. Es sollten nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle verabreicht werden.

Unter Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“

Nach oraler oder parenteraler Verabreichung von Tilmicosin ist das Herz das Hauptzielorgan der Toxizität. Die wichtigsten kardialen Wirkungen sind erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie) und herabgesetzte Kontraktilität (negative Inotropie). Die kardiovaskuläre Toxizität ist möglicherweise auf eine Blockade von Calciumkanälen zurückzuführen.

Bei Hunden zeigte die CaCl₂-Behandlung eine positive Wirkung auf den linksventrikulären inotropen Zustand nach Verabreichung von Tilmicosin sowie leichte Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Dobutamin kompensierte teilweise die durch Tilmicosin bei Hunden verursachten negativen inotropen Wirkungen. Betablocker wie Propranolol verschlimmerten die negative Inotropie von Tilmicosin bei Hunden.

Bei Schweinen bewirkte die intramuskuläre Injektion von 10 mg Tilmicosin/kg eine verstärkte Atmung, Emesis und Krämpfe; 20 mg/kg führten bei 3 von 4 Schweinen zum Tod, und 30 mg/kg führten bei allen 4 untersuchten Schweinen zum Tod. Die intravenöse Injektion von 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg mit anschließender 2- bis 6-maliger Injektion von 1 ml Adrenalin (1/1000) führte zum Tod aller 6 behandelten Schweine. Schweine, die 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg intravenös ohne anschließendes Adrenalin erhielten, überlebten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass intravenöses Adrenalin möglicherweise kontraindiziert ist.

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Nur zur Anwendung durch Tierärzte.

Weiterhin sind die geänderten Aspekte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wie unten angegeben in die Kennzeichnung und Packungsbeilage des Produkts aufzunehmen.

KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

VORGESCHRIEBENE ANGABEN AUF DER AUSSENVERPACKUNG

AUSSENKARTON – ALLE ZUGELASSENEN PACKUNGSGRÖSSEN

7. ART DER ANWENDUNG

Art der Anwendung:

Ziehen Sie die benötigte Dosis aus der Ampulle auf und lösen Sie die Spritze von der Nadel. Wenn mehrere Tiere behandelt werden sollen, lassen Sie die Nadel als Entnahmenadel für weitere Dosen in der Ampulle. Machen Sie das Tier so fest, dass es sich nicht bewegen kann, und führen Sie eine neue Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein. Es wird empfohlen, die Injektion in einer Hautfalte oberhalb des Brustkorbs hinter der Schulter vorzunehmen. Verbinden Sie die Spritze mit der Nadel und injizieren Sie das Arzneimittel in den unteren Teil der Hautfalte. Es sollten nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle verabreicht werden.

Schafe

Es sind keine Injektionen bei Lämmern mit einem Körpergewicht unter 15 kg vorzunehmen, da in diesem Fall ein reales Toxizitätsrisiko durch Überdosierung besteht. Zur Vermeidung von Überdosierungen müssen die Lämmer genau gewogen werden. Die Verwendung von 2-ml- oder kleineren Spritzen erleichtert eine genaue Dosierung.

9. BESONDERE WARNHINWEISE

Sicherheitshinweise für Anwender:

Erklärung in einem Kasten mit gelbem Hintergrund und folgendem Wortlaut:

DIE INJEKTION DIESES ARZNEIMITTELS KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN – GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND BEACHTEN SIE DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND INSBESONDERE DIE FOLGENDEN HINWEISE

- Dieses Arzneimittel darf nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Eine mit Micotil gefüllte Spritze darf nur ohne Nadel transportiert werden. Die Nadel darf nur beim Aufziehen der Spritze oder Verabreichen der Injektion mit der Spritze verbunden sein. Ansonsten sind Spritze und Nadel stets getrennt zu halten.
- Keine automatischen Injektionsgeräte verwenden.
- Es ist sicherzustellen, dass die Tiere, auch die in der näheren Umgebung, sicher festgebunden sind.
- Bei der Anwendung von Micotil sollten Sie nicht allein arbeiten.
- Im Falle einer Injektion beim Menschen **SOFORT EINEN ARZT AUFSUCHEN** und die Ampulle oder die Packungsbeilage mitnehmen. Die Injektionsstelle mit einer Kühlpackung kühlen (kein Eis direkt auf der Haut verwenden).

Weitere Sicherheitshinweise für Anwender:

- Augenkontakt vermeiden
- Kann bei Hautkontakt Reizungen verursachen. Nach Gebrauch Hände waschen.

HINWEIS FÜR DEN ARZT:

Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Innenseite des Kennzeichnungsetiketts oder der Packungsbeilage.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ UND BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Für Tiere. Nur auf tierärztliche Verschreibung abzugeben.

Nur zur Anwendung durch Tierärzte.

VORGESCHRIEBENE ANGABEN AUF DER DIREKTEN VERPACKUNG

KENNZEICHNUNG DER AMPULLE – ALLE ZUGELASSENEN PACKUNGSGRÖSSEN

7. ART DER ANWENDUNG

Lesen Sie vor der Anwendung die Packungsbeilage.

9. BESONDERE WARNHINWEISE

Auf der Außenseite des abziehbaren Etiketts

Sicherheitshinweise für Anwender:

Erklärung in einem Kasten mit gelbem Hintergrund und folgendem Wortlaut:

DIE INJEKTION DIESES ARZNEIMITTELS KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN – GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND BEACHTEN SIE DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND INSBESONDERE DIE FOLGENDEN HINWEISE

- Dieses Arzneimittel darf nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Eine mit Micotil gefüllte Spritze darf nur ohne Nadel transportiert werden. Die Nadel darf nur beim Aufziehen der Spritze oder Verabreichen der Injektion mit der Spritze verbunden sein. Ansonsten sind Spritze und Nadel stets getrennt zu halten.
- Keine automatischen Injektionsgeräte verwenden.
- Es ist sicherzustellen, dass die Tiere, auch die in der näheren Umgebung, sicher festgebunden sind.
- Bei der Anwendung von Micotil sollten Sie nicht allein arbeiten.
- Im Falle einer Injektion beim Menschen **SOFORT EINEN ARZT AUFSUCHEN** und diese Ampulle oder die Packungsbeilage mitnehmen. Die Injektionsstelle mit einer Kühlpackung kühlen (kein Eis direkt auf der Haut verwenden).

Weitere Sicherheitshinweise für Anwender:

- Augenkontakt vermeiden
- Kann bei Hautkontakt Reizungen verursachen. Nach Gebrauch Hände waschen.

HINWEIS FÜR DEN ARZT:

Einzelheiten entnehmen Sie bitte der Innenseite des Kennzeichnungsetiketts oder der Packungsbeilage.

HINWEISE FÜR DEN ARZT

DIE INJEKTION DIESES ARZNEIMITTELS KANN BEIM MENSCHEN ZUM TOD FÜHREN.

Das kardiovaskuläre System ist der Angriffspunkt der Toxizität, und diese Toxizität kann durch die Blockade der Calciumkanäle bedingt sein. Die Verabreichung von intravenösem Calciumchlorid sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine Exposition gegenüber Tilmicosin eindeutig bestätigt ist.

In Studien an Hunden verursachte Tilmicosin eine negative inotrope Wirkung mit resultierender Tachykardie sowie eine Senkung des arteriellen Blutdrucks und des arteriellen Pulsdrucks.

VERABREICHEN SIE KEIN ADRENALIN ODER BETAREZEPTORENBLOCKER WIE Z.B. PROPRANOLOL.

Bei Schweinen wird die durch Tilmicosin verursachte Letalität durch Adrenalin verstärkt.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit intravenösem Calciumchlorid eine positive Wirkung auf den linksventrikulären inotropen Zustand sowie eine leichte Besserung des Blutdrucks und der Tachykardie.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass eine Infusion von Calciumchlorid helfen könnte, den durch Tilmicosin verursachten Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim Menschen entgegenzuwirken.

Auch die Gabe von Dobutamin sollte wegen seiner positiven inotropen Wirkungen in Betracht gezogen werden, obwohl es keinen Einfluss auf die Tachykardie hat.

Da Tilmicosin mehrere Tage im Gewebe verbleibt, sollte das kardiovaskuläre System engmaschig überwacht und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Behandelnden Ärzten von Patienten, die diesem Wirkstoff ausgesetzt waren, wird empfohlen, die klinische Vorgehensweise mit der nationalen Giftinformationszentrale abzusprechen. Telefon: *(hier die Telefonnummer der Zentrale angeben).*

13. VERMERK „FÜR TIERE“ UND „BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH“

Für Tiere. Nur auf tierärztliche Verschreibung abzugeben.

Nur zur Anwendung durch Tierärzte.

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

8. DOSIERUNG FÜR JEDE ZIELTIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Art der Anwendung:

Ziehen Sie die benötigte Dosis aus der Ampulle auf und lösen Sie die Spritze von der Nadel. Wenn mehrere Tiere behandelt werden sollen, lassen Sie die Nadel als Entnahmenadel für weitere Dosen in der Ampulle. Machen Sie das Tier so fest, dass es sich nicht bewegen kann, und führen Sie eine neue Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein. Es wird empfohlen, die Injektion in einer Hautfalte oberhalb des Brustkorbs hinter der Schulter vorzunehmen. Verbinden Sie die Spritze mit der Nadel und injizieren Sie das Arzneimittel in den unteren Teil der Hautfalte. Es sollten nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle verabreicht werden.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Schafe

Es sind keine Injektionen bei Lämmern mit einem Körpergewicht unter 15 kg vorzunehmen, da in diesem Fall ein reales Toxizitätsrisiko durch Überdosierung besteht. Zur Vermeidung von Überdosierungen müssen die Lämmer genau gewogen werden. Die Verwendung von 2-ml- oder kleineren Spritzen erleichtert eine genaue Dosierung.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Sicherheitshinweise für Anwender:

Erklärung in einem Kasten mit gelbem Hintergrund und folgendem Wortlaut:

DIE INJEKTION DIESES ARZNEIMITTELS KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN – GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND BEACHTEN SIE DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND INSBESONDERE DIE FOLGENDEN HINWEISE

- Dieses Arzneimittel darf nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Eine mit Micotil gefüllte Spritze darf nur ohne Nadel transportiert werden. Die Nadel darf nur beim Aufziehen der Spritze oder Verabreichen der Injektion mit der Spritze verbunden sein. Ansonsten sind Spritze und Nadel stets getrennt zu halten.
- Keine automatischen Injektionsgeräte verwenden.
- Es ist sicherzustellen, dass die Tiere, auch die in der näheren Umgebung, sicher festgebunden sind.
- Bei der Anwendung von Micotil sollten Sie nicht allein arbeiten.
- Im Falle einer Injektion beim Menschen **SOFORT EINEN ARZT AUFsuchen** und diese Packungsbeilage oder die Ampulle mitnehmen. Die Injektionsstelle mit einer Kühlpackung kühlen (kein Eis direkt auf der Haut verwenden).

Weitere Sicherheitshinweise für Anwender:

- Augenkontakt vermeiden
- Kann bei Hautkontakt Reizungen verursachen. Nach Gebrauch Hände waschen.

HINWEISE FÜR DEN ARZT

DIE INJEKTION DIESES ARZNEIMITTELS KANN BEIM MENSCHEN ZUM TOD FÜHREN.

Das kardiovaskuläre System ist der Angriffspunkt der Toxizität, und diese Toxizität kann durch die Blockade der Calciumkanäle bedingt sein. Die Verabreichung von intravenösem Calciumchlorid sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn eine Exposition gegenüber Tilmicosin eindeutig bestätigt ist.

In Studien an Hunden verursachte Tilmicosin eine negative inotrope Wirkung mit resultierender Tachykardie sowie eine Senkung des arteriellen Blutdrucks und des arteriellen Pulsdrucks.

VERABREICHEN SIE KEIN ADRENALIN ODER BETAREZEPTORENBLOCKER WIE Z.B. PROPRANOLOL.

Bei Schweinen wird die durch Tilmicosin verursachte Letalität durch Adrenalin verstärkt.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit intravenösem Calciumchlorid eine positive Wirkung auf den linksventrikulären inotropen Zustand sowie eine leichte Besserung des Blutdrucks und der Tachykardie.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass eine Infusion von Calciumchlorid helfen könnte, den durch Tilmicosin verursachten Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim Menschen entgegenzuwirken.

Auch die Gabe von Dobutamin sollte wegen seiner positiven inotropen Wirkungen in Betracht gezogen werden, obwohl es keinen Einfluss auf die Tachykardie hat.

Da Tilmicosin mehrere Tage im Gewebe verbleibt, sollte das kardiovaskuläre System engmaschig überwacht und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

Behandelnden Ärzten von Patienten, die diesem Wirkstoff ausgesetzt waren, wird empfohlen, die klinische Vorgehensweise mit der nationalen Giftinformationszentrale abzusprechen.
Telefon: *(hier die Telefonnummer der Zentrale angeben).*

15. WEITERE ANGABEN

Nach oraler oder parenteraler Verabreichung von Tilmicosin ist das Herz das Hauptzielorgan der Toxizität. Die wichtigsten kardialen Wirkungen sind erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie) und herabgesetzte Kontraktilität (negative Inotropie). Die kardiovaskuläre Toxizität ist möglicherweise auf eine Blockade von Calciumkanälen zurückzuführen.

Bei Hunden zeigte die CaCl₂-Behandlung eine positive Wirkung auf den linksventrikulären inotropen Zustand nach Verabreichung von Tilmicosin sowie leichte Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Dobutamin kompensierte teilweise die durch Tilmicosin bei Hunden verursachten negativen inotropen Wirkungen. Betablocker wie Propranolol verschlimmerten die negative Inotropie von Tilmicosin bei Hunden.

Bei Schweinen bewirkte die intramuskuläre Injektion von 10 mg Tilmicosin/kg eine verstärkte Atmung, Emesis und Krämpfe; 20 mg/kg führten bei 3 von 4 Schweinen zum Tod, und 30 mg/kg führten bei allen 4 untersuchten Schweinen zum Tod. Die intravenöse Injektion von 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg mit anschließender 2- bis 6-maliger Injektion von 1 ml Adrenalin (1/1000) führte zum Tod aller 6 behandelten Schweine. Schweine, die 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg intravenös ohne anschließendes Adrenalin erhielten, überlebten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass intravenöses Adrenalin möglicherweise kontraindiziert ist.