

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLETS NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER, STYRKER,
INDGIVELSESVÆJE, DYREARTER OG INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I DE PÅGÆLDENDE MEDLEMSSTATER**

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets handelsnavn	Styrke	Lægemiddel-form	Dyreart	Hypighed	Anbefalet dosis Indgivelsesvej
Østrig	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Tyskland	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg (kalve og kvier)	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin/kg kropsvægt subkutan anvendelse
Belgien	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Belgien	Micotil	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får	Enkelt dosis	10 mg/kg kropsvægt subkutan anvendelse
Den Tjekkiske Republik	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Østrig	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ungkvæg (kvæg) Må ikke anvendes til køer, der producerer konsummælk	Enkelt dosis	1 ml til 30 kg kropsvægt (dvs. 10 mg tilmicosin/kg kropsvægt) subkutan anvendelse
Frankrig	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Frankrig	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Enkelt dosis	10 mg/kg kropsvægt subkutan anvendelse
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Tyskland	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg (må ikke anvendes til lakterende køer)	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin pr. kg kropsvægt, svarende til 1 ml Micotil 300 pr. 30 kg kropsvægt subkutan anvendelse
Grækenland	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Grækenland	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin/kg kropsvægt subkutan anvendelse
Ungarn	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Østrig	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg (kalve)	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin/kg kropsvægt subkutan anvendelse

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets handelsnavn	Styrke	Lægemiddel-form	Dyreart	Hypighed	Anbefalet dosis Indgivelsesvej
Irland	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Det Forenede Kongerige	Micotil Injection	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og får	Enkelt dosis	Alle indikationer for får samt pneumoni hos kvæg: 1 ml Micotil pr. 30 kg kropsvægt (svarende til 10 mg tilmicosin pr. kg kropsvægt) Interdigital necrobacillose hos kvæg: 0,5-1 ml Micotil pr. 30 kg kropsvægt (svarende til 5-10 mg tilmicosin pr. kg kropsvægt) subkutan anvendelse
Italien	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Italien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får og kaniner	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin/kg kropsvægt (1 ml/30 kg kropsvægt) subkutan anvendelse
Nederlandene	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Nederlandene	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg og kalve på op til 2 år; Ikke-lakterende får	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin/kg kropsvægt subkutan anvendelse
Polen	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Polen	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Enkelt dosis	1 ml/30 kg kropsvægt subkutan anvendelse
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kalve	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin pr. kg kropsvægt (1 ml pr. 30 kg kropsvægt) subkutan anvendelse
Den Slovakiske Republik	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Den Slovakiske Republik	Micotil	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Ungkvæg	Enkelt dosis	10 mg Tilmicosinum/kg kropsvægt svarende til 1 ml pr. 30 kg kropsvægt i 3-4 dage subkutan anvendelse

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets handelsnavn	Styrke	Lægemiddel-form	Dyreart	Hypighed	Anbefalet dosis Indgivelsesvej
Slovenien	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovenien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Enkelt dosis	1 ml Micotil 300 pr. 30 kg kropsvægt (10 mg tilmicosin/kg kropsvægt) subkutan anvendelse
Spanien	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Enkelt dosis	10 mg tilmicosin/kg kropsvægt subkutan anvendelse
Det Forenede Kongerige	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Det Forenede Kongerige	Micotil	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg Får (over 15 kg)	Enkelt dosis	Får: 10 mg/kg kropsvægt Kvæg: Pneumoni: 10 mg/kg kropsvægt Interdigital necrobacillose: 5 mg/kg kropsvægt subkutan anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF MICOTIL (se bilag I)

Indledning

Tilmicosin er et makrolid-antibiotikum, der syntetiseres af tylosin og har et antibakterielt spektrum svarende til tylosins med forstærket aktivitet mod *Pasteurella multocida* og *Pasteurella haemolytica*.

Tilmicosin kan være dødeligt for mennesker ved injektion af store doser af stoffet.

Der er rejst betænkeligheder vedrørende tilstrækkeligheden af de gældende sikkerhedsadvarsler og betingelser for produktets anvendelse, dels med henblik på at beskytte brugerne mod selvinjektion og de mulige alvorlige konsekvenser heraf, dels nødvendigheden af at give tilstrækkelige oplysninger om den lægelige behandling ved sådanne hændelser eller ved misbrug af præparatet (selvmord).

I USA er der indberettet to dødsfald efter uforsætlig injektion af Micotil siden introduktionen af præparatet, hvorimod der aldrig er indberettet dødsfald i Europa. Der er imidlertid indberettet svære, og i nogle tilfælde indlæggelseskrævende, bivirkninger efter uforsætlig injektion,

Samlet risikovurdering

Risk-benefit-analysen for Micotil er kompleks, og en række forslag til risikostyring må nøje overvejes.

Fordele

Micotil er en lavdosisbehandling bestående af en enkelt injektion og giver derfor fordele i form af brugervenlighed, dyrevelfærd og overholdelse af dosis. Det, at produktet indgives subkutant, kan også ses som en fordel ud fra et fødevarekvalitetssynspunkt (muskler) sammenlignet med såkaldte langtidsvirkende formuleringer som tetracycliner. Fordelene ved behandling med Micotil er blandt andet, at dyret behandles med et effektivt antibakterielt middel. Især rapporteres det, at terapeutiske niveauer af det antibakterielle middel tilmicosin forekommer i lungen inden for én time fra indgivelse af Micotil hos dyr. Produktet har været brugt relativt længe, og der er stillet få spørgsmål om dets effektivitet i marken. Der er dog ikke fremlagt evidensbaserede data, der påviser fordelene ved Micotil i forhold til andre godkendte antibakterielle midler.

Tilmicosin er et antimikrobielt stof, der ikke anvendes i humanmedicin, og resistensen over for tilmicosin er meget lav hos humane bakterier (kilde: DANMAP). Især har tilmicosin ingen virkning mod *Salmonella spp.* eller *E.coli*, to bakterier, der ofte er i fokus i forbindelse med fødevarebetingede sygdomme hos mennesker. Sandsynligheden for, at disse patogener udvikler resistens via eksponering for tilmicosin, når det anvendes til behandling af dyr, forventes at være ubetydelig.

Risici

Når det indgives ved injektion, har tilmicosin vist sig at være dødeligt hos forskellige dyrearter, herunder primater (hos aber er det påvist, at en dosis på 30 mg/kg kropsvægt er dødelig), hovedsageligt som følge af dets kardiotoxiske virkninger. Sådanne kardiotoxiske virkninger er også observeret hos mennesker (hovedsageligt efter bevidst injektion, men i to kendte tilfælde uden for EU efter uforsætlig injektion af Micotil). Risikoen for alvorlige tegn på toksicitet og død hos mennesker synes at være forbundet med plasmakoncentrationer på omkring 5 µg/ml, hvorimod plasmakoncentrationer på 1-2 µg/ml ikke medførte dødsfald. Dokumentation fra undersøgelser af 13 forekomster af forsætlig intramuskulær injektion tyder på, at 60 % af de personer, der modtog 10-12 ml Micotil, døde.

På grundlag af en standardkropsvægt hos mennesker på 60 kg svarer dette til 50-60 mg/kg kropsvægt. Overlevelseshøjden er væsentligt højere efter korrekt medicinsk intervention. På grundlag af den foreliggende dokumentation er det imidlertid ikke muligt at anslå en dosis, der ikke har nogen bivirkning på mennesker. Der er rapporteret om bivirkninger efter doser på 2-3 ml.

Det er indlysende, at uforsætlig injektion kan forekomme, men sædvanligvis er det injicerede volumen meget lille. Et volumen på over 1-2 ml forekommer meget sjældent, og optræden af dødsfald er

usandsynlig. Det er dog nødvendigt at træffe visse foranstaltninger, der kan reducere risikoen for uforsættelig selvinjektion.

Der er forelagt supplerende oplysninger i forbindelse med fire undersøgelser vedrørende den formodede mekanisme bag tilmicosins påvirkning af hjertefunktionen og eventuelle afhjælpende foranstaltninger. I det ene forsøg anvendtes isolerede myocytter fra humant atrium til undersøgelse af stoffets profil for blokade af Ca-kanaler af L-typen. Tilmicosin fandtes at forårsage en dosisafhængig reduktion af ICa-amplituden med en IC₅₀-værdi på 26,75 µM. Blokade af denne elektriske strøm i hjertet er en mulig mekanisme ved den negative inotrope virkning, der er iagttaget efter administration af stoffet til ikke-bedøvede hunde. Efterfølgende undersøgelser blev udført for at fastlægge, om intravenøs administration af calciumchlorid formindsker denne toksiske kardiovaskulære virkning af tilmicosin. CaCl₂-behandling viste sig at have positiv inotrop virkning på venstre ventrikels inotrope tilstand efter administration af tilmicosin til beaglehunde.

Repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen fremhævede endvidere en rapport om uforsættelig injektion hos mennesker, hvor CaCl₂ havde været anvendt i den akutte behandling af patienten.

Skønt der ud fra de begrænsede foreliggende oplysninger ikke kan drages konklusioner om den faktiske betydning af CaCl₂-infusion efter tilmicosin eksponering hos mennesker, formodes CaCl₂-infusion at kunne modvirke de påførte ændringer i blodtryk og hjertefrekvens hos mennesker.

En beslægtet risiko er, at visse stoffer, især adrenalin (epinephrin), der anvendes i standard akutbehandling, i humanmedicin kan forværre virkningerne af tilmicosin. Visse andre (f.eks. dobutamin) har i dyreforsøg (svin og hunde) delvis modvirket effekten af tilmicosin på hjertet.

Resultaterne af endnu en undersøgelse, hvor der blev givet epinephrin som behandling for at modvirke den toksiske virkning af intravenøs tilmicosin hos svin, tyder stærkt på, at intravenøs indgivelse af epinephrin kan være kontraindiceret på grund af dødeligheden i den behandlede gruppe.

Eksponeringsvurdering

Inden man forsøger at foretage en kvantitativ risikovurdering vedrørende bivirkninger af Micotil hos mennesker, skal det påpeges, at eventuelle beregninger af forekomster af reaktioner i veterinær lægemiddelovervågning kun kan betragtes som grove skøn, der er påvirket af mange variabler, ikke mindst usikkerhed vedrørende de faktiske doser, der anvendes til at anslå antallet af dyrebehandlinger, samt underrapportering af faktiske forekomster af bivirkninger.

Med ovenstående in mente og på grundlag af de data, repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen har leveret om det globale salg af Micotil siden 1999, og de to tilfælde af uforsættelig dødelig injektion hos mennesker, som hidtil er rapporteret i USA, kan risikoen for en uforsættelig hændelse, som medfører dødsfald hos mennesker, vurderes som værende lavere end 1 pr. 60 millioner indgivelser¹. Dette skøn er ikke blevet verificeret uafhængigt. Da doseringen af produktet hos fuldt udvoksede får typisk er 1-5 ml og hos fuldt udvokset kvæg typisk 15-20 ml, er det svært at foretage en nøjagtig vurdering af forekomsten af reaktioner eller dødsfald hos mennesker. Ved de to hidtil registrerede dødsulykker var ofrene landmænd, og i begge tilfælde omfattede behandlingen af bivirkningerne brugen af adrenalin (epinephrin), der betragtes som kontraindiceret i tilfælde af human eksponering for tilmicosin. Der er ikke rapporteret om dødsfald som følge af uforsættelig injektion af Micotil i EU.

Forekomsten af uforsættelig injektion eller uforsættelig selvinjektion af Micotil er endvidere af repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen blevet anslået til 1,6 pr. million indgivelser, med en samlet forekomst af uforsættelig human eksponering på tre eksponeringer pr. million indgivelser. I alt er der rapporteret 520 humane eksponeringer siden 1999, 509 af dem

¹ Beregning af antal indgivelser (doser) baseret på en dosis på 10 mg/kg på dyr med en gennemsnitlig vægt på 250 kg hos kvæg (90 %) og 30 kg hos får (10 %) i USA. For EU blev gennemsnitsvægten for kvæg sat til 150 kg (90 % af salget), hvorimod gennemsnitsvægten for får forblev på 30 kg.

uforsætlige. Af disse 509 rapporterede tilfælde vedrørte de 214 ikke-injektionsrelateret eksponering og de 295 injektionsrelateret eksponering, hvoraf størstedelen var overfladiske kanylestik. ,

Det skal bemærkes, at der ikke nødvendigvis findes systemer til korrekt registrering af mistanke om bivirkninger i alle de lande i verden, hvor produktet markedsføres. Desuden er situationen dynamisk og kan ændre sig, hvis der opstår nye tilfælde.

Kvalitativ risikovurdering

CVMP er enig med repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen i, at "risikoen for dødelig udgang ved uforsætlig injektion/selvinjektion kan relateres til følgende faktorer: dosis, ikke-fastholdte dyr, ubeskyttede kanyler i en fyldt sprøjte, arbejde alene og manglende adgang til produktinformation, så redderen eller lægen kan finde frem til egnet behandling".

Da forholdene i landbruget varierer meget i de forskellige EU-medlemsstater, der er omfattet af indbringelsen, landmændene i de berørte EU-medlemsstater har forskellige kompetencer, der på det seneste har været en tendens i landbruget i retning af flere ammedyr, og der er mangel på arbejdskraft i nogle EU-medlemsstater, er CVMP ikke enig med repræsentanten for indehaverne af markedsføringstilladelserne i, at **alle** "erhvervslandmænd" kan anses for erfarne og kompetente.

Idet landbrugspraksis i USA, hvor dødsulykkerne er rapporteret, afviger væsentligt fra landbrugspraksis i EU, kan der være behov for forskellige tilgange til risikostyring i USA og EU.

Andre forhold af betydning for risikovurderingen er, at brugen af produktet til kvæg sandsynligvis medfører en større risiko for alvorlige bivirkninger hos mennesker, end det er tilfældet med får, idet voksent kvæg kan være mere fysisk truende, og de anvendte doser er højere. Omvendt forekommer det sandsynligt, at risikoen for ikke-dødelige virkninger hos mennesker efter brug til får er højere end for kvæg, idet får kræver en lavere dosis, og produktet kan anvendes i vid udstrækning til sådanne dyr. Bedre information til læger og adgang til passende medicinsk information i tilfælde af forgiftning vil sandsynligvis også kunne mindske risikoen for alvorlige virkninger, da der muligvis vil kunne gives mere effektiv hospitalsbehandling. Hvis lægmænd fortsat anvender produktet, er det dog muligt, at eventuelle forbedringer i den medicinske rådgivning og hospitalsplejen er af ringe værdi, idet det nødvendige medicinske indgreb kan komme for sent.

Redegørelse for risikostyringsscenarier

Nedenfor redegøres der for en række risikostyringsscenarier, som CVMP har overvejet. Andre kombinationer af foranstaltninger er i teorien også mulige, men bidrager ikke væsentligt til risikostyringen, og derfor redegøres der ikke for dem.

1. Tilbagetrækning af produktet fra markedet i EU

I forbindelse med CVMP's risikoanalyse har man overvejet en tilbagetrækning af Micotil fra markedet i EU, hvilket ville reducere risikoen for dødsfald eller bivirkninger hos mennesker til nul.

I betragtning af de fordele, produktet giver, jf. ovenfor, og på grundlag af dokumentation fra repræsentanten for indehaveren af markedsføringstilladelsen er CVMP imidlertid af den opfattelse, at denne fremgangsmåde ikke står i rimeligt forhold til problemet. Det erkendes, at denne handling ville indskrænke udbuddet af effektive behandlingsformer til behandling af sygdomme hos dyr.

2. Fastholdelse af status quo

Et teoretisk risikostyringsscenarie er at fastholde status quo med hensyn til divergensen mellem de forskellige EU-medlemsstater hvad angår sikkerhedsadvarsler, samt yderligere sikkerhedstiltag såsom begrænsning af dosen i hver sprøjte eller begrænsning af anvendelsen til dyrlæger.

Efter CVMP's mening er dette ikke en løsning i betragtning af den potentielle risiko for uforsætlige hændelser, der medfører dødsfald.

3. Anbefaling af strenge, harmoniserede EU-brugersikkerhedsadvarsler, herunder råd til lægen om den rette behandling, og passende uddannelsestiltag over for brugere, uden yderligere begrænsninger.

Strenge, harmoniserede brugersikkerhedsadvarsler vil omfatte:

- En tydelig advarsel om, at injektion af produktet hos mennesker har været forbundet med dødsfald;
- Instruktion i sikker brug af produktet (brug forskellige kanyler til at fylde sprøjten og injicere dyret, skil altid sprøjten fra kanylen under transport);
- Instruktion i korrekt fastholdelse af dyr (det behandlede og andre i nærheden);
- Instrukser om aldrig at arbejde alene;
- Anbefaling om at give lægen hætteglasset eller indlægssedlen i tilfælde af uforsætlig injektion;
- Information til lægen på indlægssedlen og i produktresuméet med oplysninger om de kendte virkninger af Micotil, behandlinger, der skal undgås, samt stoffer, der delvis kan modvirke visse effekter af Micotil, herunder telefonnumre på medlemsstaternes forgiftningscentre.

Passende uddannelsestiltag over for brugere (hovedsageligt landbruget) ville skulle varetages af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Dette scenarie indebærer følgende indbyggede risici:

- Uddannelsestiltagene over for brugeren er en forudsætning, der skal medvirke til, at sikkerhedsadvarslerne overholdes. CVMP er opmærksom på, at uddannelsestiltag ikke er 100 % effektive, når det gælder om at nå ud til målgruppen, brugerne, og at der vil være behov for regelmæssig genopfriskning for at sikre et højt opmærksomhedsniveau. Risikoen for, at den foreslåede foranstaltning ikke lykkes, betragtes som meget reel;
- Selv om en del af brugerne af produkterne kan være højt kvalificerede og erfarne med hensyn til håndtering af dyr i landbruget, er det sandsynligt, at de har meget forskellig erfaring i håndtering og anvendelse af medicin med et stærkt toksisk potentiale. Et væsentligt antal sådanne brugere vil sandsynligvis ikke fuldt ud forstå implikationerne af advarslerne og:
 - o vil muligvis ikke træffe alle de nødvendige personlige sikkerhedsforanstaltninger (f.eks. ved at tilsidesætte advarslen om ikke at arbejde alene eller ved ikke at fjerne kanylen fra sprøjten med produktet eller ikke fuldt ud at forstå risikoen ved uforsætlig injektion);
 - o vil opbevare produktet forkert, så det potentielt bliver lettere at anvende det forkert eller misbruge det;
 - o vil måske på et senere tidspunkt bruge eventuelle produktrester efter behandling af de(t) oprindelige dyr på en forkert måde, med de risici det medfører.

4. Anbefaling af strenge, harmoniserede EU-brugersikkerhedsadvarsler, herunder råd til lægen om passende behandling, begrænsning af anvendelsen til dyrlæger og andre efter dyrlægens skøn kvalificerede personer samt passende uddannelsestiltag over for brugere

Strenge, harmoniserede brugersikkerhedsadvarsler vil omfatte:

- En tydelig advarsel om, at injektion af produktet hos mennesker har været forbundet med dødsfald;
- Instruktion i sikker brug af produktet (brug forskellige kanyler til at fylde sprøjten og injicere dyret, skil altid sprøjten fra kanylen under transport);
- Instruktion i korrekt fastholdelse af dyr (det behandlede og andre i nærheden);
- Instrukser om aldrig at arbejde alene;
- Anbefaling om at give lægen hætteglasset eller indlægssedlen i tilfælde af uforsætlig injektion;
- Information til lægen på indlægssedlen og i produktresuméet med oplysninger om de kendte virkninger af Micotil, behandlinger, der skal undgås, samt stoffer, der delvis kan modvirke visse effekter af Micotil, herunder telefonnumre på medlemsstaternes forgiftningscentre.

Det ville være nødvendigt med en eller anden form for dokumentation for den tilsynsførende dyrlæges beslutning om, at en person har de nødvendige kvalifikationer, hvor den kvalificerede person også

erklærer, at han/hun forstår de risici, produktet indebærer, implikationerne for den personlige sikkerhed og behovet for sikker opbevaring.

Passende uddannelsestiltag over for brugere (dyrlæger og landbruget) ville skulle varetages af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Dette scenarie indebærer følgende indbyggede risici:

- CVMP er opmærksom på, at uddannelsestiltag ikke er 100 % effektive, når det gælder om at nå ud til hele målgruppen, og at der vil være behov for regelmæssig genopfriskning for at sikre et højt opmærksomhedsniveau. Det, at den tilsynsførende dyrlæge skal bekræfte brugerens kompetence, og begge parter skal underskrive en formular, vil sandsynligvis minimere risikoen for, at denne del af foranstaltningerne mislykkes;
- Med denne løsning er der større sandsynlighed for, at brugerne af Micotil forstår implikationerne af de anbefalede advarsler. Der består dog stadig en risiko, om end den er lavere end for mulighed 3, for, at:
 - o de anbefalede personlige sikkerhedsforanstaltninger ikke overholdes fuldt ud (f.eks. ved at advarslen om ikke at arbejde alene tilsidesættes, eller ved at kanylen ikke fjernes fra sprøjten med produktet, eller risikoen ved uforsætlig injektion ikke fuldt ud forstås)
 - o produktet opbevares forkert, så det potentielt bliver lettere at anvende det forkert eller misbruge det
 - o eventuelle produktrester efter behandling af de(t) oprindelige dyr måske på det senere tidspunkt bruges på en forkert måde, med de risici det medfører.

5. Anbefaling af strenge, harmoniserede EU-brugersikkerhedsadvarsler, herunder råd til lægen om korrekt behandling, begrænsning af anvendelsen til dyrlæger samt passende uddannelsestiltag over for brugere

Strenge, harmoniserede brugersikkerhedsadvarsler vil omfatte:

- En tydelig advarsel om, at injektion af produktet hos mennesker har været forbundet med dødsfald;
- Instruktion i sikker brug af produktet (brug forskellige kanyler til at fylde sprøjten og injicere dyret, skil altid sprøjten fra kanylen under transport);
- Instruktion i korrekt fastholdelse af dyr (det behandlede og andre i nærheden);
- Instruks om aldrig at arbejde alene;
- Anbefaling om at give lægen hætteglasset eller indlægssedlen i tilfælde af uforsætlig injektion;
- Information til lægen på indlægssedlen og i produktresuméet med oplysninger om de kendte virkninger af Micotil, behandlinger, der skal undgås, samt stoffer, der delvis kan modvirke visse effekter af Micotil, herunder telefonnumre på medlemsstaternes forgiftningscentre.

Anvendelsen af produktet ville blive begrænset til dyrlæger.

Der vil blive stillet krav til indehaveren af markedsføringstilladelsen om passende uddannelsestiltag over for praktiserende dyrlæger for at sikre, at de er opmærksomme på produktets ændrede status.

Dette scenarie indebærer følgende indbyggede risiko:

- Der er stadig en lille risiko for, at dyrlægen ikke fuldt ud efterlever de anbefalede personlige sikkerhedsforanstaltninger (f.eks. ved ikke at fjerne kanylen fra sprøjten med produktet).

Alt i alt anser CVMP de indbyggede risici ved denne løsning for lavest. Dyrlæger har fået konkret uddannelse i lægemiddelsikkerhed, klinisk medicin, husdyrbrug samt fastholdelse og håndtering af dyr. De er gerne fysisk aktive og er dagligt ude for at skulle håndtere dyr. De er uddannet i og vant til passende opbevaring af potentielt dødelige produkter.

6. Yderligere anbefaling i forbindelse med scenarie 3 til 5 vedrørende begrænsning af mængden af Micotil i hver sprøjte eller vedrørende maksimal pakningsstørrelse eller reformulering af produktet

CVMP fandt det ikke nødvendigt at anbefale en begrænsning på mængden af Micotil i hver sprøjte. En sådan begrænsning ville nødvendiggøre flere indgivelser i samme dyr. Ganske vist ville den maksimale dosis, der uforsætligt kunne blive injiceret i brugeren, mindskes, men samtidig ville foranstaltningen øge risikoen for uforsætlig eksponering hos mennesker. Foranstaltningen ville desuden øge stressniveauet hos de behandlede dyr, idet de ville skulle fastholdes i længere tid og injiceres flere gange, og fordelene ved produktet ville mindskes som følge af det større antal injektionssteder. Desuden er der stor risiko for, at foranstaltningen ville blive tilsidesat.

Idet udvalget anbefaler at begrænse anvendelsen til dyrlæger, er det ikke relevant at begrænse den maksimale pakningsstørrelse, da produktet vil blive opbevaret hos dyrlægen.

CVMP anså det ikke for muligt eller relevant at anbefale en reformulering af produktet, så styrken blev nedsat. Det bemærkede, at et produkt med en lavere styrke for det første ville medføre en stigning i det nødvendige antal indgivelser for at opnå en terapeutisk virkning. For det andet ville reformulering kræve nye kvalitets-, sikkerheds- og effektivitetsundersøgelser, hvilket muligvis ikke ville kunne lade sig gøre. For det tredje ville reformulering til en lavere styrke ikke nødvendigvis føre til en mærkbar mindskelse af risikoen, idet den dosis, der giver bivirkninger hos mennesker, ikke kendes og forventes at variere alt efter den pågældendes fysiske tilstand.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen, der i Fællesskabets interesse var indbragt i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF, og som vedrørte brugersikkerhed ved nationale markedsføringstilladelser for Micotil eller variationer af navnet som angivet i bilag I til udtalelsen.
- Udvalget vurderede den information, indehaverne af markedsføringstilladelsen forelagde som svar på den række spørgsmål, udvalget nåede frem til den 16. juni 2004 og de supplerende oplysninger, der blev forelagt den 12. juli 2005.
- Efter at have overvejet det indbragte spørgsmål om, hvorvidt ordlyden vedrørende brugersikkerhed i produktlitteraturen til Micotil skulle harmoniseres, mente et enstemmigt udvalg, at det er nødvendigt at harmonisere brugersikkerhedsadvarslerne på de berørte produkter i hele EU af hensyn til brugersikkerheden..
- Efter at have overvejet det indbragte spørgsmål om, hvorvidt ordlyden med hensyn til brugersikkerhed i produktlitteraturen til Micotil skulle harmoniseres, således at anvendelsen blev begrænset til dyrlæger, mente et flertal i udvalget, at betingelsen skal harmoniseres til "må kun anvendes af dyrlæger". Denne betingelse ansås for afgørende for sikker brug af veterinærlægemidlet.
- Efter at have overvejet det indbragte spørgsmål om, hvorvidt ordlyden af produktlitteraturen til Micotil skulle harmoniseres med hensyn til mængden pr. sprøjte af hensyn til brugersikkerheden, mente et enstemmigt udvalg ikke, at en sådan begrænsning ville være et passende tiltag for at sikre brugersikkerhed i hele EU.

anbefaler CVMP med et flertal på 18 stemmer ud af 27, at advarslerne vedrørende brugersikkerhed i de nationale markedsføringstilladelser harmoniseres, og at betingelserne for anvendelse harmoniseres til "må kun anvendes af dyrlæger". Ændringerne i produktresuméet er angivet i bilag III, og de betingelser, der anses for nødvendige for produktets sikre anvendelse, jf. artikel 36, stk. 4, i direktiv 2001/82/EF med ændringer, er angivet i bilag IV.

BILAG III
ÆNDRINGER I PRODUKTRESUMÉET

Under pkt. 4.4 "Særlige advarsler for de enkelte dyrearter, lægemidlet er beregnet til"

Får

Injicer ikke lam, der vejer mindre end 15 kg, da der er en reel risiko for toksicitet som følge af overdosering. Det er vigtigt at veje lammene præcist for at undgå overdosering. Brug af en sprøjte på 2 ml eller derunder gør det lettere at dosere nøjagtigt.

Under pkt. 4.5 "Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen"

"Særlige forsigtighedsregler, som skal følges af den person, der behandler dyr med lægemidlet"

Brugersikkerhedsadvarsler:

En erklæring i et indrammet felt med gul baggrund, hvor der står:

**INJEKTION AF DETTE LÆGEMIDDEL I MENNESKER KAN MEDFØRE
DØDSFALD – VÆR YDERST FORSIGTIG, SÅ UFORSÆTLIG SELVINJEKTION
UNDGÅS, OG FØLG NØJE ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE SAMT
VEJLEDNINGEN NEDENFOR**

- Produktet bør kun anvendes af en dyrlæge.
- Transporter aldrig en sprøjte fyldt med Micotil med kanylen påsat. Kanylen bør kun sættes på, når sprøjten fyldes, eller injektionen gives. Opbevar sprøjten og kanylen hver for sig på alle andre tidspunkter.
- Anvend ikke automatisk injektionsudstyr.
- Sørg for, at dyrene er ordentligt fastholdt. Det gælder også andre dyr i nærheden.
- Arbejd ikke alene med Micotil.
- Ved injektion i mennesker: **SØG STRAKS LÆGEHJÆLP**, og medbring hætteglasset eller indlægssedlen. Læg et koldt omslag (ikke is direkte) på injektionsstedet.

Supplerende brugersikkerhedsadvarsler:

- Undgå kontakt med øjnene.
- Kan medføre overfølsomhed ved kontakt med huden. Vask hænder efter brug.

INFORMATION TIL LÆGEN

INJEKTION AF DETTE LÆGEMIDDEL HOS MENNESKER HAR VÆRET FORBUNDET MED DØDSFALD.

Målorganet for den toksiske virkning er det kardiovaskulære system, og denne toksicitet kan skyldes calciumkanalblokade. Intravenøs injektion af calciumchlorid bør kun overvejes, når det vides med sikkerhed, at patienten er blevet eksponeret til tilmicosin.

I forsøg med hunde har tilmicosin udvist en negativ inotrop virkning med deraf følgende takykardi og fald i det systemiske arterielle blodtryk og arterielle pulstryk.

DER MÅ IKKE GIVES ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGE ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL.

Adrenalin potentiører den dødelige virkning af tilmicosin hos svin.

Hos hunde har intravenøs injektion af calciumchlorid udvist positiv virkning på den inotrope tilstand af venstre ventrikel og resulteret i nogen bedring i vaskulært blodtryk og takykardi.

Prækliniske data og et indberettet isoleret klinisk tilfælde tyder på, at infusion af calciumchlorid kan modvirke de tilmicosin-inducerede ændringer i blodtryk og hjertefrekvens hos mennesker.

Ligeledes bør administration af dobutamin overvejes på grund af dets positive inotrope virkning, om end det er uden virkning på takykardien.

Da tilmicosin persisterer i vævet i flere dage, bør det kardiovaskulære system nøje overvåges og støttende behandling gives.

Læger, som behandler patienter, der har været eksponeret til denne forbindelse, anbefales at drøfte den kliniske behandling med det nationale forgiftningscenter på tlf.: (*centrets telefonnummer angives her*).

Under pkt. 4.9 "Dosering og indgivelsesvej"

Indgivelsesmåde:

Træk den nødvendige dosis ud af hætteglasset, og fjern sprøjten fra kanylen. Skal flere dyr behandles, bør kanylen blive siddende i hætteglasset til brug ved udtrækning af de efterfølgende doser. Fasthold dyret, og indfør en separat kanyle subkutant på injektionsstedet. Det foreslås at injicere i en hudfold over ribbenene bag skulderen. Sæt sprøjten på kanylen, og injicer i bunden af hudfolden. Injicer ikke over 20 ml pr. injektionssted.

Under pkt. 5.1 "Farmakodynamiske egenskaber"

Både ved oral og parenteral indgivelse af tilmicosin er hjertet det vigtigste målorgan for den toksiske virkning. De primære virkninger på hjertet er øget hjertefrekvens (takykardi) og nedsat kontraktilitet (negativ inotrop virkning). Den kardiovaskulære toksicitet kan skyldes calciumkanalblokade.

Hos hunde udviste CaCl₂-behandling positiv virkning på den inotrope tilstand af venstre ventrikel efter administration af tilmicosin, samt nogen virkning på det vaskulære blodtryk og hjertefrekvensen.

Dobutamin ophævede delvis den negative inotrope virkning af tilmicosin hos hunde. Beta-adrenerge antagonist som propranolol forstærkede den negative inotrope virkning af tilmicosin hos hunde.

Hos svin fremkaldte intramuskulær injektion af 10 mg tilmicosin/kg forhøjet respiration, opkastninger og kramper. 20 mg/kg var dødelig hos tre af fire svin, og 30 mg/kg medførte døden hos alle fire svin i forsøget. Intravenøs injektion af 4,5 til 5,6 mg tilmicosin/kg efterfulgt af intravenøs injektion af 1 ml epinephrin (1/1000) 2 til 6 gange medførte døden for alle seks svin, der fik injektionen. Svin, der fik

4,5 til 5,6 mg tilmicosin/kg intravenøst uden epinephrin, overlevede alle. Resultaterne tyder på, at intravenøs adrenalin er kontraindiceret.

BILAG IV

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Må kun anvendes af dyrlæger.

Desuden skal de reviderede aspekter af produktresuméet gennemføres i etiketteringen og på indlægssedlen som anført nedenfor.

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON – ALLE GODKENDTE PAKNINGSTØRRELSER

7. INDGIVELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Indgivelsesmåde:

Træk den nødvendige dosis ud af hætteglasset, og fjern sprøjten fra kanylen. Skal flere dyr behandles, bør kanylen blive siddende i hætteglasset til brug ved udtrækning af de efterfølgende doser. Fasthold dyret, og indfør en separat kanyle subkutant på injektionsstedet. Det foreslås at injicere i en hudfold over ribbenene bag skulderen. Sæt sprøjten på kanylen, og injicer i bunden af hudfolden. Injicer ikke over 20 ml pr. injektionssted.

Får

Injicer ikke lam, der vejer mindre end 15 kg, da der er en reel risiko for toksicitet som følge af overdosering. Det er vigtigt at veje lammene præcist for at undgå overdosering. Brug af en sprøjte på 2 ml eller derunder gør det lettere at dosere nøjagtigt.

9. SÆRLIGE ADVARSLER

Brugersikkerhedsadvarsler:

En erklæring i et indrammet felt med gul baggrund, hvor der står:

INJEKTION AF DETTE LÆGEMIDDEL I MENNESKER KAN MEDFØRE DØDSFALD – VÆR YDERST FORSIGTIG, SÅ UFORSÆTLIG SELVINJEKTION UNDGÅS, OG FØLG NØJE ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE SAMT VEJLEDNINGEN NEDENFOR

- Produktet bør kun anvendes af en dyrlæge.
- Transporter aldrig en sprøjte fyldt med Micotil med kanylen påsat. Kanylen bør kun sættes på, når sprøjten fyldes, eller injektionen gives. Opbevar sprøjten og kanylen hver for sig på alle andre tidspunkter.
- Anvend ikke automatisk injektionsudstyr.
- Sørg for, at dyrene er ordentligt fastholdt. Det gælder også andre dyr i nærheden.
- Arbejd ikke alene med Micotil.
- Ved injektion i mennesker: **SØG STRAKS LÆGEHJÆLP**, og medbring hætteglasset eller indlægssedlen. Læg et koldt omslag (ikke is direkte) på injektionsstedet

Supplerende brugersikkerhedsadvarsler:

- Undgå kontakt med øjnene.
- Kan medføre overfølsomhed ved kontakt med huden. Vask hænder efter brug.

INFORMATION TIL LÆGEN:

Læs oplysningerne på etikettens bagside eller på indlægssedlen.

13. PÅSKRIFTEN "KUN TIL VETERINÆR BRUG" OG BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG
--

Til dyr. Må kun udleveres efter dyrlægeordination.

Må kun anvendes af dyrlæger.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

INDRE (HÆTTEGLAS)EMBALLAGE – ALLE GODKENDTE PAKNINGSSTØRRELSER

7. INDGIVELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej

Læs indlægssedlen, inden produktet anvendes.

9. SÆRLIGE ADVARSLER

På ydersiden af den aftagelige etiket

Brugersikkerhedsadvarsler:

En erklæring i et indrammet felt med gul baggrund, hvor der står:

INJEKTION AF DETTE LÆGEMIDDEL I MENNESKER KAN MEDFØRE DØDSFALD – VÆR YDERST FORSIGTIG, SÅ UFORSÆTLIG SELVINJEKTION UNDGÅS, OG FØLG NØJE ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE OG VEJLEDNINGEN NEDENFOR

- Produktet bør kun anvendes af en dyrlæge.
- Transporter aldrig en sprøjte fyldt med Micotil 300 med kanylen påsat. Kanylen bør kun sættes på, når sprøjten fyldes, eller injektionen gives. Opbevar sprøjten og kanylen hver for sig på alle andre tidspunkter.
- Anvend ikke automatisk injektionsudstyr.
- Sørg for, at dyrene er ordentligt fastholdt. Det gælder også andre dyr i nærheden.
- Arbejd ikke alene med Micotil.
- Ved injektion i mennesker: **SØG STRAKS LÆGEHJÆLP**, og medbring dette hætteglas eller indlægssedlen. Læg et koldt omslag (ikke is direkte) på injektionsstedet

Supplerende brugersikkerhedsadvarsler:

- Undgå kontakt med øjnene.
- Kan medføre overfølsomhed ved kontakt med huden. Vask hænder efter brug.

INFORMATION TIL LÆGEN:

Nærmere information findes på indersiden af etiketten eller indlægssedlen.

På indersiden af den aftagelige etiket

INFORMATION TIL LÆGEN

INJEKTION AF DETTE LÆGEMIDDEL HOS MENNESKER HAR VÆRET FORBUNDET MED DØDSFALD

Målorganet for den toksiske virkning er det kardiovaskulære system, og denne toksicitet kan skyldes calciumkanalblokade. Intravenøs injektion af calciumchlorid bør kun overvejes, når det vides med sikkerhed, at patienten er blevet eksponeret til tilmicosin.

I forsøg med hunde har tilmicosin medført negativ inotrop virkning med deraf følgende takykardi og fald i det systemiske arterielle blodtryk og arterielle pulstryk.

DER MÅ IKKE GIVES ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGE ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL

Adrenalin potentiører den dødelige virkning af tilmicosin hos svin.

Hos hunde har intravenøs injektion af calciumchlorid udvist positiv virkning på den inotrope tilstand af venstre ventrikel og resulteret i nogen bedring i vaskulært blodtryk og takykardi.

Prækliniske data og indberetning om et isoleret klinisk tilfælde tyder på, at infusion af calciumchlorid kan modvirke de tilmicosin-inducerede ændringer i blodtryk og hjerterefrekvens hos mennesker.

Ligeledes bør administration af dobutamin overvejes på grund af dets positive inotrope virkning, om end det er uden virkning på takykardien.

Da tilmicosin persisterer i vævet i flere dage, bør det kardiovaskulære system nøje overvåges og støttende behandling gives.

Læger, som behandler patienter, der har været eksponeret til denne forbindelse, anbefales at drøfte den kliniske behandling med det nationale forgiftningscenter på tlf.: (*centrets telefonnummer angives her*).

13. PÅSKRIFTEN "KUN TIL VETERINÆR BRUG" OG BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG

Til dyr. Må kun udleveres efter dyrlægeordination.

Må kun anvendes af dyrlæger

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL

8. DOSERING FOR HVER DYREART, INDGIVELSESVej(E) OG INDGIVELSESMÅDE

Indgivelsesmåde:

Træk den nødvendige dosis ud af hætteglasset, og fjern sprøjten fra kanylen. Skal flere dyr behandles, bør kanylen blive siddende i hætteglasset til brug ved udtrækning af de efterfølgende doser. Fasthold dyret, og indfør en separat kanyle subkutant på injektionsstedet. Det foreslås at injicere i en hudfold over ribbenene bag skulderen. Sæt sprøjten på kanylen, og injicere i bunden af hudfolden. Injicere ikke over 20 ml pr. injektionssted.

9. RÅD OM KORREKT ANVENDELSE

Får

Injicere ikke lam, der vejer mindre end 15 kg, da der er en reel risiko for toksicitet som følge af overdosering. Det er vigtigt at veje lammene præcist for at undgå overdosering. Brug af en sprøjte på 2 ml eller derunder gør det lettere at dosere nøjagtigt.

12. SÆRLIGE ADVARSLER

Brugersikkerhedsadvarsler:

En erklæring i et indrammet felt med gul baggrund, hvor der står:

**INJEKTION AF DETTE LÆGEMIDDEL I MENNESKER KAN MEDFØRE
DØDSFALD – VÆR YDERST FORSIGTIG, SÅ UFORSÆTLIG SELVINJEKTION
UNDGÅS, OG FØLG NØJE ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE OG
VEJLEDNINGEN NEDENFOR**

- Produktet bør kun anvendes af en dyrlæge.
- Transporter aldrig en sprøjte fyldt med Micotil med kanylen påsat. Kanylen bør kun sættes på, når sprøjten fyldes, eller injektionen gives. Opbevar sprøjten og kanylen hver for sig på alle andre tidspunkter.
- Anvend ikke automatisk injektionsudstyr.
- Sørg for, at dyrene er ordentligt fastholdt. Det gælder også andre dyr i nærheden.
- Arbejd ikke alene med Micotil.
- Ved injektion i mennesker: **SØG STRAKS LÆGEHJÆLP**, og medbring denne indlægsseddel eller hætteglasset. Læg et koldt omslag (ikke is direkte) på injektionsstedet.

Supplerende brugersikkerhedsadvarsler:

- Undgå kontakt med øjnene.
- Kan medføre overfølsomhed ved kontakt med huden. Vask hænder efter brug.

INFORMATION TIL LÆGEN

INJEKTION AF DETTE LÆGEMIDDEL HOS MENNESKER HAR VÆRET FORBUNDET MED DØDSFALD

Målorganet for den toksiske virkning er det kardiovaskulære system, og denne toksicitet kan skyldes calciumkanalblokade. Intravenøs injektion af calciumchlorid bør kun overvejes, når det vides med sikkerhed, at patienten er blevet eksponeret til tilmicosin.

I forsøg med hunde har tilmicosin medført en negativ inotrop virkning med deraf følgende takykardi og fald i det systemiske arterielle blodtryk og arterielle pulstryk.

DER MÅ IKKE GIVES ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGE ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL.

Adrenalin potentiører den dødelige virkning af tilmicosin hos svin.

Hos hunde har intravenøs injektion af calciumchlorid udvist positiv virkning på den inotrope tilstand af venstre ventrikel og resulteret i nogen bedring i vaskulært blodtryk og takykardi.

Prækliniske data og indberetning om et isoleret klinisk tilfælde tyder på, at infusion af calciumchlorid kan modvirke de tilmicosin-inducerede ændringer i blodtryk og hjertefrekvens hos mennesker.

Ligeledes bør administration af dobutamin overvejes på grund af dets positive inotrope virkning, om end det er uden virkning på takykardien.

Da tilmicosin persisterer i vævet i flere dage, bør det kardiovaskulære system nøje overvåges og støttende behandling gives.

Læger, som behandler patienter, der har været eksponeret til denne forbindelse, anbefales at drøfte den kliniske behandling med det nationale forgiftningscenter på tlf.: (*centrets telefonnummer angives her*).

15. ANDRE OPLYSNINGER

Både ved oral og parenteral indgivelse af tilmicosin er hjertet det vigtigste målorgan for den toksiske virkning. De primære virkninger på hjertet er øget hjertefrekvens (takykardi) og nedsat kontraktilitet (negativ inotrop virkning). Den kardiovaskulære toksicitet kan skyldes calciumkanalblokade.

Hos hunde udviste CaCl₂-behandling positiv virkning på den inotrope tilstand af venstre ventrikel efter administration af tilmicosin, samt nogen virkning på det vaskulære blodtryk og hjertefrekvensen.

Dobutamin ophævede delvis den negative inotrope virkning af tilmicosin hos hunde. Beta-adrenerge antagonist som propranolol forstærkede den negative inotrope virkning af tilmicosin hos hunde.

Hos svin medførte intramuskulær injektion af 10 mg tilmicosin/kg forhøjet respiration, opkastninger og kramper. 20 mg/kg var dødelig hos tre af fire svin, og 30 mg/kg medførte døden hos alle fire svin i forsøget. Intravenøs injektion af 4,5 til 5,6 mg tilmicosin/kg efterfulgt af intravenøs injektion af 1 ml adrenalin (1/1000) 2 til 6 gange medførte døden for alle seks svin, der fik injektionen. Svin, der fik 4,5 til 5,6 mg tilmicosin/kg intravenøst uden adrenalin, overlevede alle. Resultaterne tyder på, at intravenøs adrenalin er kontraindiceret.