

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΤΙΣ ΟΔΟΥΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΑ ΖΩΙΚΑ ΕΙΔΗ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Εμπορική ονομασία προϊόντος	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Συχνότητα	Συνιστώμενη δόση Οδός χορήγησης
Αυστρία	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Γερμανία	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι και δαμάλες)	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Βέλγιο	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Βέλγιο	Micotil	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα	Εφάπαξ δόση	10 mg/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Αυστρία	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Νεαρά βοοειδή (βοοειδή) Δεν προορίζεται για χρήση σε αγελάδες που παράγουν γάλα για κατανάλωση από τον άνθρωπο	Εφάπαξ δόση	1 ml για 30 kg Σ.Β. (δηλ. 10 mg tilmicosin/kg Σ.Β.) υποδόρια χρήση
Γαλλία	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Γαλλία	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Εφάπαξ δόση	10 mg/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Γερμανία	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Γερμανία	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (δεν προορίζεται για χρήση σε γαλακτοπαραγωγές αγελάδες)	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin ανά kg Σ.Β., που αντιστοιχεί σε 1 ml Micotil 300 ανά 30 kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Ελλάδα	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Ελλάδα	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Ουγγαρία	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Αυστρία	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή (μόσχοι)	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση

Κράτος μέλος	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Εμπορική ονομασία προϊόντος	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Συχνότητα	Συνιστώμενη δόση Οδός χορήγησης
Ιρλανδία	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Ηνωμένο Βασίλειο	Micotil Injection	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή και πρόβατα	Εφάπαξ δόση	Όλες οι ενδείξεις για πρόβατα και για πνευμονία σε βοοειδή: 1ml Micotil ανά 30 kg Σ.Β. (ισοδυναμεί με 10mg tilmicosin ανά kg Σ.Β.). Μεσοδακτύλια νεκροβακίλλωση σε βοοειδή. 0,5 – 1ml Micotil ανά 30 kg Σ.Β. (ισοδυναμεί με 5-10mg tilmicosin ανά kg Σ.Β. ) υποδόρια χρήση
Ιταλία	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Ιταλία	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή, πρόβατα και κόνικλοι	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin/kg Σ.Β. (1 ml/30 kg Σ.Β.) υποδόρια χρήση
Κάτω Χώρες	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Κάτω Χώρες	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή και μόσχοι ηλικίας έως 2 ετών. Μη γαλακτοπαραγωγά πρόβατα	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Πολωνία	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Πολωνία	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Εφάπαξ δόση	1 ml/30 kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Πορτογαλία	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Πορτογαλία	Micotil	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Μόσχοι	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin ανά kg Σ.Β.(1ml ανά 30 kg Σ.Β.) υποδόρια χρήση
Δημοκρατία της Σλοβακίας	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Δημοκρατία της Σλοβακίας	Micotil	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Νεαρά βοοειδή	Εφάπαξ δόση	10 mg Tilmicosinum/ kg Σ.Β. ισοδυναμεί με 1 ml ανά 30 kg Σ.Β. κατά τη διάρκεια 3-4 ημερών υποδόρια χρήση.

Κράτος μέλος	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Εμπορική ονομασία προϊόντος	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Συχνότητα	Συνιστώμενη δόση Οδός χορήγησης
Σλοβενία	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Σλοβενία	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Εφάπαξ δόση	1 ml Micotil 300 ανά 30 kg Σ.Β. (10 mg tilmicosin/kg Σ.Β.) υποδόρια χρήση
Ισπανία	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Ισπανία	Micotil 300	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή	Εφάπαξ δόση	10 mg tilmicosin/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Ηνωμένο Βασίλειο	Micotil	300 mg/ml	Ενέσιμο διάλυμα	Βοοειδή Πρόβατα (άνω των 15kg)	Εφάπαξ δόση	Πρόβατα: 10 mg/kg Σ.Β. Βοοειδή: Πνευμονία: 10 mg/kg Σ.Β. Μεσοδακτύλια νεκροβακίλλωση: 5 mg/kg Σ.Β. υποδόρια χρήση

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ  
ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ  
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

### ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ MICOTIL (βλέπε Παράρτημα Ι)

#### Εισαγωγή

Η tilmicosin είναι ένα μακρολιδικό αντιβιοτικό από τυλοζίνη, το οποίο παρουσιάζει φάσμα αντιβακτηριακής δράσης παρόμοιο με αυτό της τυλοζίνης και είναι ιδιαίτερα δραστικό κατά των *Pasteurella multocida* και *Pasteurella haemolytica*.

Η tilmicosin μπορεί να είναι θανατηφόρα στον άνθρωπο ύστερα από έγχυση μεγάλων δόσεων της ουσίας.

Εκφράστηκαν ανησυχίες όσον αφορά την επάρκεια των υφιστάμενων προειδοποιήσεων ασφαλείας και των όρων χρήσης του προϊόντος σχετικά με την προστασία των χρηστών από αυτοένεση και τις ενδεχόμενες σοβαρές συνέπειές της καθώς και αναγκαιότητα παροχής επαρκών πληροφοριών για ιατρική δράση σε παρόμοια περίπτωση ή σε ενδεχόμενο κατάχρησης του προϊόντος (αυτοκτονία).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες αναφέρθηκαν δύο θανατηφόρα κρούσματα μετά από ακούσια (τυχαία) ένεση Micotil, αλλά επισημάνθηκε ότι δεν έχουν αναφερθεί ανθρώπινοι θάνατοι εξ ατυχήματος στην Ευρώπη από την κυκλοφορία του Micotil. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά από ακούσια ένεση. Για ορισμένες από τις περιπτώσεις αυτές χρειάστηκε νοσηλεία.

#### Συνολική αξιολόγηση κινδύνου

Η ανάλυση κινδύνου/οφέλους για το Micotil είναι σχετικά περίπλοκη και πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά διάφορες προτάσεις διαχείρισης κινδύνου.

#### Οφέλη

Το Micotil χρησιμοποιείται για θεραπεία με εφάπαξ χορήγηση ένεσης μικρού όγκου και συνεπώς παρουσιάζει οφέλη ως προς την ευκολία στη χρήση, την εξασφάλιση της ευεξίας των ζώων καθώς και τη συμμόρφωση με το καθεστώς δοσολογίας. Το γεγονός ότι το προϊόν χορηγείται υποδορίως μπορεί επίσης να θεωρηθεί θετικό όσον αφορά την ποιότητα των τροφών (μύες), σε σύγκριση με ορισμένα σκευάσματα μακράς δράσης, όπως οι τετρακυκλίνες. Στα οφέλη της θεραπείας με Micotil συγκαταλέγεται το γεγονός ότι το ζώο υποβάλλεται σε θεραπεία με ένα αποτελεσματικό αντιβακτηριακό. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί ότι παρατηρούνται θεραπευτικά επίπεδα της αντιβακτηριακής δράσης της tilmicosin στον πνεύμονα εντός μίας ώρας από τη χορήγηση του Micotil σε ζώα. Το προϊόν εμφανίζει ένα σχετικά μακροχρόνιο ιστορικό χρήσης με ελάχιστες περιπτώσεις αμφισβήτησης της αποτελεσματικότητάς του στον τομέα αυτό. Ωστόσο, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένα δεδομένα που να καταδεικνύουν τα οφέλη του Micotil σε σχέση με άλλα εγκεκριμένα αντιβακτηριακά.

Η tilmicosin είναι μια αντιμικροβιακή ουσία που δεν χρησιμοποιείται στην ανθρώπινη ιατρική και η ανθρώπινη αντίσταση κατά των βακτηρίων λόγω χρήσης της tilmicosin είναι πολύ μικρή (πηγή: DANMAP). Συγκεκριμένα, η tilmicosin δεν είναι δραστική κατά των βακτηρίων *Salmonella spp.* ή *E. coli*, δύο από τα πλέον συνήθη βακτήρια των ανθρώπινων ασθενειών που μεταδίδονται από τα τρόφιμα. Η πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης σε αυτά τα παθογόνα μέσω της έκθεσης στην tilmicosin κατά τη χρήση της για θεραπεία ζώων αναμένεται αμελητέα.

#### Κίνδυνοι

Όταν η tilmicosin χορηγείται με ένεση έχει αποδειχτεί θανατηφόρα για διάφορα είδη, συμπεριλαμβανομένων των πρωτευόντων θηλαστικών (σε πιθήκους 30 mg/kg Σ.Β.), κυρίως λόγω της καρδιοτοξικής της δράσης. Καρδιοτοξική δράση έχει επίσης παρατηρηθεί και στον άνθρωπο (κυρίως μετά από εκούσια ένεση, αλλά και σε δύο γνωστές περιπτώσεις εκτός ΕΕ, μετά από ακούσια ένεση με Micotil). Ο κίνδυνος σοβαρών ενδείξεων τοξικότητας και θανάτου στον άνθρωπο φαίνεται να συνδέεται με συγκεντρώσεις πλάσματος 5 µg/ml περίπου, ενώ οι περιπτώσεις συγκεντρώσεων πλάσματος 1-2 µg/ml δεν είχαν μοιραία έκβαση. Έρευνες έδειξαν ότι σε 13 περιπτώσεις εκούσιας

ενδομυϊκής χορήγησης, το 60% των ανθρώπων που έλαβαν 10 έως 12 ml Micotil απεβίωσαν. Με βάση το σύνηθες ανθρώπινο σωματικό βάρος των 60 kg αυτό αντιστοιχεί με 50-60 mg/kg Σ.Β.. Τα ποσοστά επιβίωσης βελτιώνονται σημαντικά με τη σωστή ιατρική παρέμβαση. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί μια δόση χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο. Έχει αναφερθεί ότι οι δόσεις των 2-3 ml προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Είναι προφανές ότι ενδέχεται να υπάρξουν ακούσιες ενέσεις, αλλά συνήθως ο ενέσιμος όγκος είναι μικρός. Πολύ σπάνια ο χορηγούμενος όγκος είναι μεγαλύτερος από 1-2 ml, επομένως είναι απίθανο να υπάρξει θανατηφόρο κρούσμα. Ωστόσο, είναι αναγκαίο να ληφθούν ορισμένα μέτρα που θα μειώνουν τους κινδύνους ακούσιας αυτοένεσης.

Παρασχέθηκαν πρόσθετα δεδομένα που σχετίζονται με 4 μελέτες για τον πιθανό μηχανισμό δράσης της tilmicosin στην καρδιακή λειτουργία και για πιθανά θεραπευτικά μέτρα. Σε ένα πείραμα χρησιμοποιήθηκαν μεμονωμένα ανθρώπινα μυοκύτταρα καρδιακού κόλπου για να μελετηθεί το προφίλ αποκλεισμού διαύλων ιόντων ασβεστίου Ca τύπου L. Η tilmicosin βρέθηκε να μειώνει, ανάλογα με τη δόση, το εύρος συγκέντρωσης ιόντων ιονισμένου ασβεστίου ICa με τιμή IC<sub>50</sub> στα 26,75 μM. Αυτή η περίπτωση καρδιακού αποκλεισμού συνιστά πιθανό μηχανισμό για την αρνητική ινότροπη δράση που παρατηρήθηκε μετά τη χορήγηση του σκευάσματος σε σκύλους που είχαν τις αισθήσεις τους. Πραγματοποιήθηκαν επακόλουθες μελέτες για να προσδιοριστεί εάν η ενδοφλέβια χορήγηση γλωριούχου ασβεστίου μειώνει ή εξαλείφει την τοξική δράση της tilmicosin στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η θεραπεία με CaCl<sub>2</sub> σε σκύλους ράτσας beagle κατέδειξε θετική ινότροπη δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας μετά από χορήγηση tilmicosin.

Ο αντιπρόσωπος των κατόχων άδειας κυκλοφορίας εντόπισε επίσης μια έκθεση σχετικά με την ακούσια ένεση σε ανθρώπους όπου είχε χρησιμοποιηθεί CaCl<sub>2</sub> στο πλαίσιο αγωγής αντιμετώπισης έκτακτων περιστατικών.

Αν και δεν έχει εξαχθεί οριστικό συμπέρασμα σχετικά με τον πραγματικό ρόλο της έγχυσης CaCl<sub>2</sub> μετά από έκθεση ανθρώπων σε tilmicosin λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων δεδομένων, θεωρείται ότι η έγχυση CaCl<sub>2</sub> στον άνθρωπο μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τις μεταβολές που προκαλούνται στην αρτηριακή πίεση και στον καρδιακό ρυθμό.

Ένας σχετικός κίνδυνος είναι ότι ορισμένες ουσίες, ιδιαίτερα η αδρεναλίνη (επινεφρίνη), που χρησιμοποιείται σε συνήθεις περιπτώσεις επείγουσας περίθαλψης στην ανθρώπινη ιατρική ενδέχεται να αυξήσουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες της tilmicosin. Ορισμένες άλλες (π.χ. η δοβουταμίνη) αντισταθμίζουν μερικώς τις καρδιακές επιδράσεις της tilmicosin σε πειράματα ζώων (χοίροι και σκύλοι).

Από τα αποτελέσματα μιας πρόσθετης μελέτης με ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης ως θεραπεία για την αντιμετώπιση της τοξικότητας της tilmicosin σε χοίρους προκύπτει ότι, λόγω του ποσοστού των θανάτων στην ομάδα που υποβλήθηκε σε θεραπεία, αντενδείκνυται η ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης.

### **Αξιολόγηση έκθεσης**

Προτού επιχειρηθεί μια ποσοτική αξιολόγηση του κινδύνου των ανεπιθύμητων αντιδράσεων του Micotil στον άνθρωπο, πρέπει να επισημανθεί ότι οι υπολογισμοί των εμφανιζόμενων αντιδράσεων στην κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνηση μπορούν να θεωρηθούν απλώς γενικές εκτιμήσεις που επηρεάζονται από πολλές μεταβλητές, καθώς επίσης και ότι οι πραγματικές δόσεις που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του αριθμού θεραπειών των ζώων δεν είναι επιβεβαιωμένες και ότι δεν έχουν αναφερθεί όλες οι διαπιστωμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Λαμβάνοντας υπόψη τα προαναφερθέντα και τα δεδομένα που κατατέθηκαν από τον αντιπρόσωπο των ΚΑΚ αναφορικά με τις παγκόσμιες πωλήσεις του Micotil από το 1999, καθώς και τις 2 περιπτώσεις θανατηφόρας ακούσιας ένεσης σε άνθρωπο που έχουν αναφερθεί έως σήμερα στις ΗΠΑ, ο κίνδυνος της ανθρώπινης θνησιμότητας εξ ατυχήματος εκτιμάται μικρότερος από 1 ανά 60

εκατομμύρια χορηγήσεις<sup>1</sup>. Η παρούσα εκτίμηση δεν έχει επιβεβαιωθεί ανεξάρτητα. Εφόσον η δοσολογία του προϊόντος σε ενήλικα πρόβατα είναι συνήθως 1-5 ml και σε ενήλικα βοοειδή 15-20 ml, είναι δύσκολο να υπολογιστεί με ακρίβεια το ποσοστό εμφάνισης αντιδράσεων ή θνησιμότητας στον άνθρωπο. Στα δύο θανατηφόρα κρούσματα εξ ατυχήματος που έχουν αναφερθεί έως σήμερα, τα θύματα ήταν γεωργοί και η θεραπεία των ανεπιθύμητων αντιδράσεων και στις δύο περιπτώσεις περιελάμβανε χρήση αδρεναλίνης (επινεφρίνη), η οποία αντενδείκνυται για περιπτώσεις ανθρώπινης έκθεσης στην tilmicosin. Στην ΕΕ δεν έχουν αναφερθεί θανατηφόρα κρούσματα εξ ατυχήματος λόγω ακούσιας ένεσης με Micotil.

Το ποσοστό περιστατικών ακούσιας ένεσης ή αυτοένεσης Micotil εκτιμάται από τον αντιπρόσωπο των ΚΑΚ σε 1,6 ανά ένα εκατομμύριο χορηγήσεις, με συνολικό ποσοστό ανθρώπινης τυχαίας έκθεσης 3 περιπτώσεις έκθεσης ανά ένα εκατομμύριο χορηγήσεις. Συνολικά έχουν αναφερθεί 520 ανθρώπινες περιπτώσεις έκθεσης από το 1999, εκ των οποίων οι 509 ήταν ακούσιες. Από αυτές τις 509 αναφορές, 214 περιπτώσεις σχετιζόνταν με έκθεση χωρίς έγχυση και 295 με εκθέσεις στην ένεση, με πιο συνηθισμένο πρόβλημα ελάχιστες αμυχές από τη βελόνα.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ενδέχεται να μην υπάρχουν συστήματα για τη σωστή καταγραφή της πιθανότητας ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε όλες τις χώρες του κόσμου. Επίσης, η κατάσταση θεωρείται δυναμική και ενδέχεται να μεταβληθεί με την εμφάνιση νέων περιπτώσεων.

### Ποιοτική αξιολόγηση κινδύνου

Η CVMP συντάσσεται με τον αντιπρόσωπο των ΚΑΚ ότι «ο κίνδυνος μοιραίας έκβασης ως αποτέλεσμα ακούσιας ένεσης/αυτοένεσης μπορεί να σχετίζεται με τους ακόλουθους παράγοντες: δόση, μη ακινητοποιημένα ζώα, ακάλυπτες βελόνες σε γεμάτη σύριγγα, εργασία σε συνθήκες απομόνωσης, έλλειψη προσβάσιμων πληροφοριών προϊόντος για την αντιμετώπιση έκτακτης ανάγκης ή έλλειψη ειδικού ιατρικού προσωπικού για τον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας».

Δεδομένων των διαφορετικών γεωργικών συνθηκών στα διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ, τα οποία αφορά το παραπεμπτικό, των διαφεκτικών ικανοτήτων των γεωργών στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη της ΕΕ, καθώς και των πρόσφατων πρακτικών εκτροφής περισσότερων θηλαζόντων ζώων και της έλλειψης εργατικού δυναμικού σε ορισμένα κράτη μέλη της ΕΕ, η CVMP δεν συντάσσεται με την άποψη του αντιπροσώπου των ΚΑΚ ότι **όλοι** οι «επαγγελματίες» γεωργοί είναι έμπειροι και καταρτισμένοι.

Αναγνωρίζοντας ότι οι γεωργικές πρακτικές στις ΗΠΑ, όπου αναφέρθηκαν τα θανατηφόρα κρούσματα εξ ατυχήματος, διαφέρουν σημαντικά από τις γεωργικές πρακτικές στην ΕΕ, απαιτούνται ενδεχομένως διαφορετικές προσεγγίσεις διαχείρισης του κινδύνου από ΗΠΑ και ΕΕ.

Άλλες παράμετροι που σχετίζονται με την αξιολόγηση του κινδύνου συνεπάγονται ότι η χρήση του προϊόντος στα βοοειδή ενέχει ενδεχομένως μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στον άνθρωπο σε σύγκριση με τη χρήση του στα πρόβατα, επειδή τα ενήλικα βοοειδή είναι πιο επικίνδυνα λόγω μεγέθους και οι όγκοι του φαρμάκου που χρησιμοποιούνται μεγαλύτεροι. Αντιθέτως, θεωρείται επίσης πιθανό ο κίνδυνος μη θανατηφόρων επιδράσεων στον άνθρωπο μετά τη χρήση του προϊόντος στα πρόβατα να είναι μεγαλύτερος απ'ό,τι στα βοοειδή, επειδή για τα πρόβατα απαιτείται μικρότερη δόση και η χρήση του προϊόντος ενδέχεται να είναι πιο συχνή. Η βελτίωση των συστάσεων προς τους ιατρούς σε συνδυασμό με την αμεσότερη πρόσβαση στις συναφείς ιατρικές πληροφορίες μετά από δηλητηρίαση είναι επίσης πιθανό να μειώσουν τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς θα διατίθεται αποτελεσματικότερη νοσοκομειακή περίθαλψη. Ωστόσο, είναι πιθανό αν συνεχιστεί η χρήση του προϊόντος από άλλα άτομα πέραν του ιατρικού προσωπικού, οι τυχόν βελτιωμένες ιατρικές συστάσεις και η νοσοκομειακή περίθαλψη να παραμείνουν σε θεωρητικό επίπεδο, εφόσον η κατάλληλη ιατρική παρέμβαση δεν θα είναι έγκαιρη.

<sup>1</sup> Υπολογισμός του αριθμού χορηγήσεων (δόσεων) με βάση μια δόση 10 mg/kg Σ.Β. σε ζώα με μέσο βάρος 250 kg σε βοοειδή (90%) και 10% σε πρόβατα (30 kg Σ.Β.) για τις ΗΠΑ. Για την ΕΕ, το μέσο βάρος των βοοειδών ορίστηκε στα 150 kg (90% των πωλήσεων) ενώ το μέσο βάρος των προβάτων διατηρήθηκε στα 30 kg.



## **Συζήτηση των επιλογών διαχείρισης κινδύνου**

Ακολουθούν λεπτομερώς οι επιλογές διαχείρισης κινδύνου που εξέτασε η CVMP. Θα μπορούσαν να ληφθούν θεωρητικά και άλλα συνδυαστικά μέτρα, τα οποία όμως δεν θα παρείχαν σημαντικές πρόσθετες βελτιώσεις στη διαχείριση κινδύνου και συνεπώς δεν θα συμπεριληφθούν στη συζήτηση.

### **1. Απόσυρση του προϊόντος από την αγορά της ΕΕ**

Στο πλαίσιο της ανάλυσης κινδύνου, η CVMP εξέτασε την απόσυρση του Micotil από την αγορά της ΕΕ, γεγονός που θα μηδένιζε τον κίνδυνο ανθρώπινης θνησιμότητας ή τυχόν ανεπιθύμητων αντιδράσεων στον άνθρωπο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα οφέλη που προκύπτουν από τη χρήση του προϊόντος, όπως αναφέρθηκαν παραπάνω και βάσει των αποδεικτικών στοιχείων που παρείχε ο αντιπρόσωπος των ΚΑΚ, η CVMP θεωρεί, ωστόσο, ότι αυτή η προσέγγιση δεν είναι η κατάλληλη. Εκτιμάται ότι η ενέργεια αυτή θα μείωνε τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα για την αποτελεσματική θεραπεία των ζωικών νόσων.

### **2. Διατήρηση της υφιστάμενης κατάστασης**

Μια θεωρητική επιλογή διαχείρισης κινδύνου θα ήταν η διατήρηση της υφιστάμενης κατάστασης, λαμβάνοντας υπόψη τις αποκλίσεις στα διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ, όσον αφορά τις προειδοποιήσεις για την ασφάλεια των χρηστών και τα πρόσθετα μέτρα ασφαλείας, όπως οι περιορισμοί του όγκου ανά σύριγγα ή η αποκλειστική χρήση του προϊόντος από κτηνιάτρους.

Κατά την άποψη της CVMP, αυτό δεν αποτελεί λύση εν όψει του ενδεχόμενου κινδύνου θανατηφόρων ανθρώπινων κρουσμάτων εξ ατυχήματος.

### **3. Σύσταση εναρμονισμένων, αυστηρών προειδοποιήσεων της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τους χρήστες, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων προς τους ιατρούς σχετικά με την κατάλληλη θεραπεία, καθώς και των κατάλληλων εκπαιδευτικών μέτρων για τους χρήστες, χωρίς περαιτέρω περιορισμούς**

Οι εναρμονισμένες και αυστηρές προειδοποιήσεις για την ασφάλεια των χρηστών περιλαμβάνουν τα εξής:

- Σαφή προειδοποίηση ότι η χορήγηση του φαρμάκου με ένεση σε ανθρώπους έχει συσχετιστεί με περιπτώσεις θανάτου;
- Οδηγίες για ασφαλή χρήση του προϊόντος (χρησιμοποιείτε διαφορετικές βελόνες για την πλήρωση της σύριγγας και τη χορήγηση της ένεσης στο ζώο, αποσυνδέετε πάντοτε τη σύριγγα από τη βελόνα κατά τη μεταφορά);
- Οδηγίες σχετικά με τον ορθό τρόπο ακινητοποίησης των ζώων (του ζώου που υποβάλλεται σε θεραπεία, καθώς και όσων βρίσκονται κοντά στον χρήστη);
- Οδηγίες που ορίζουν ότι ο χρήστης δεν πρέπει να χρησιμοποιεί το προϊόν μόνος του;
- Σύσταση για επίδειξη στον ιατρό του φιαλιδίου ή του εσώκλειστου φύλλου οδηγιών χρήσεως σε περίπτωση ακούσιας ένεσης;
- Σημείωση για τον ιατρό στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως και την ΠΧΠ που αναφέρει αναλυτικά τις γνωστές επιδράσεις του Micotil στον άνθρωπο, τις θεραπείες που πρέπει να αποφεύγονται και τις ουσίες που μπορούν να αντισταθμίσουν μερικώς ορισμένες επιδράσεις του Micotil, συμπεριλαμβανομένων των τηλεφωνικών αριθμών των εθνικών κέντρων δηλητηριάσεων.

Οι ΚΑΚ πρόκειται να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα εκπαίδευσης των χρηστών (κυρίως της αγροτικής κοινότητας).

Η επιλογή αυτή ενέχει τους ακόλουθους κινδύνους:

- Τα μέτρα εκπαίδευσης των χρηστών αποτελούν προϋπόθεση για τη διασφάλιση της απαιτούμενης τήρησης των προειδοποιήσεων ασφαλείας. Η CVMP αντιλαμβάνεται ότι θα είναι δύσκολο να εξασφαλιστεί κατά 100% η αποτελεσματικότητα των εκπαιδευτικών μέτρων όσον αφορά το ενδιαφερόμενο κοινό-στόχο, τους χρήστες και ότι απαιτείται η επανάληψή τους ανά

- τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου να επιτευχθεί υψηλό επίπεδο ενημέρωσης. Θεωρείται πολύ πιθανός ο κίνδυνος αποτυχίας του προτεινόμενου μέτρου;
- Οι χρήστες των προϊόντων, παρόλο που ορισμένοι μπορεί να είναι ιδιαίτερα καταρτισμένοι και έμπειροι στον χειρισμό κτηνοτροφικών ζώων, είναι πιθανό να έχουν διαφορετική εμπειρία σε ό,τι αφορά τη χρήση και τη χορήγηση φαρμάκων με υψηλό τοξικό δυναμικό. Σημαντικός αριθμός των χρηστών αυτών είναι πιθανό να μην κατανοεί πλήρως την σπουδαιότητα των προειδοποιήσεων και ενδέχεται:
    - ο να μην εφαρμόζει πλήρως τα ενδεδειγμένα μέτρα που εξασφαλίζουν την προσωπική ασφάλεια (δηλ. ο χρήστης ενδέχεται να αγνοήσει την προειδοποίηση που ορίζει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιεί το προϊόν μόνος του· να μην αφαιρέσει τη βελόνα από τη σύριγγα που περιέχει το προϊόν και να μην κατανοήσει πλήρως τους κινδύνους σε περίπτωση ακούσιας ένεσης);
    - ο να αποθηκεύει εσφαλμένα το προϊόν, διευκολύνοντας πιθανώς την κακή χρήση και κατάχρηση;
    - ο να χρησιμοποιεί μεταγενέστερα και με ακατάλληλο τρόπο τυχόν υπολειπόμενο προϊόν μετά τη θεραπεία του αρχικού(ών) ζώου(ων) με τους επακόλουθους κινδύνους.

#### **4. Σύσταση εναρμονισμένων, αυστηρών προειδοποιήσεων της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τους χρήστες, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων προς τους ιατρούς σχετικά με την κατάλληλη θεραπεία, της αποκλειστικής χρήσης του σκευάσματος από χειρουργούς-κτηνιάτρους και άλλα κατάλληλα καταρτισμένα πρόσωπα (κατά την κρίση των χειρουργών-κτηνιάτρων), καθώς και των κατάλληλων εκπαιδευτικών μέτρων για τους χρήστες**

Οι εναρμονισμένες και αυστηρές προειδοποιήσεις για την ασφάλεια των χρηστών περιλαμβάνουν τα εξής:

- Σαφή προειδοποίηση ότι η χορήγηση του φαρμάκου με ένεση σε ανθρώπους έχει συσχετιστεί με περιπτώσεις θανάτου;
- Οδηγίες για ασφαλή χρήση του προϊόντος (χρησιμοποιείτε διαφορετικές βελόνες για την πλήρωση της σύριγγας και τη χορήγηση της ένεσης στο ζώο, αποσυνδέετε πάντοτε τη σύριγγα από τη βελόνα κατά τη μεταφορά);
- Οδηγίες σχετικά με τον ορθό τρόπο ακινητοποίησης των ζώων (του ζώου που υποβάλλεται σε θεραπεία, καθώς και όσων βρίσκονται κοντά στο χρήστη);
- Οδηγίες που ορίζουν ότι ο χρήστης δεν πρέπει να χρησιμοποιεί το προϊόν μόνος του;
- Σύσταση σχετικά με επίδειξη στον ιατρό του φιαλιδίου ή του εσώκλειστου φύλλου οδηγιών χρήσεως σε περίπτωση ακούσιας ένεσης;
- Σημείωση για τον ιατρό στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως και την ΠΧΠ που αναφέρει αναλυτικά τις γνωστές επιδράσεις του Micozil στον άνθρωπο, τις θεραπείες που πρέπει να αποφεύγονται και τις ουσίες που μπορούν να αντισταθμίσουν μερικώς ορισμένες επιδράσεις του Micozil, συμπεριλαμβανομένων των τηλεφωνικών αριθμών των εθνικών κέντρων δηλητηριάσεων.

Θα χρειαστούν τεκμηριωτικά έγγραφα που θα αναφέρουν την απόφαση του χειρουργού-κτηνιάτρου, σύμφωνα με την οποία ένα άτομο θεωρείται κατάλληλα καταρτισμένο, καθώς επίσης και το γεγονός ότι το εν λόγω άτομο κατανοεί πλήρως τους κινδύνους που ενέχει το προϊόν, τις συνέπειες όσον αφορά την προσωπική ασφάλεια και την ασφαλή φύλαξη.

Οι ΚΑΚ πρόκειται να λάβουν τα κατάλληλα μέτρα εκπαίδευσης των χρηστών (χειρουργοί-κτηνιάτροι και αγροτική κοινότητα).

Η επιλογή αυτή ενέχει τους ακόλουθους κινδύνους:

- Η CVMP αντιλαμβάνεται ότι θα είναι δύσκολο να εξασφαλιστεί κατά 100% η αποτελεσματικότητα των εκπαιδευτικών μέτρων όσον αφορά το ενδιαφερόμενο κοινό-στόχο και ότι απαιτείται η επανάληψή τους ανά τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου να επιτευχθεί υψηλό επίπεδο ενημέρωσης. Ωστόσο, το γεγονός ότι ο θεράπων χειρουργός-κτηνίατρος πρέπει να επιβεβαιώσει την κατάρτιση του χρήστη, ενώ και τα δύο μέρη καλούνται να υπογράψουν το σχετικό έντυπο ενδέχεται να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο της αποτυχίας αυτών των μέτρων;

- Παρόλο που με την επιλογή αυτή οι χρήστες του Micotil είναι πιθανότερο να κατανοήσουν την σπουδαιότητα των συνιστώμενων προειδοποιήσεων, παραμένει ο εξής κίνδυνος για τον χρήστη, αν και θεωρείται μικρότερος σε σύγκριση με τον κίνδυνο που ενέχει η επιλογή 3:
  - o ανεπαρκής εφαρμογή των συνιστώμενων μέτρων που εξασφαλίζουν την προσωπική ασφάλεια (δηλ. ο χρήστης ενδέχεται να αγνοήσει την προειδοποίηση που ορίζει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιεί το προϊόν μόνος του· να μην αφαιρέσει τη βελόνα από τη σύριγγα που περιέχει το προϊόν και να μην κατανοήσει πλήρως τους κινδύνους σε περίπτωση ακούσιας ένεσης);
  - o να αποθηκεύει εσφαλμένα το προϊόν, διευκολύνοντας πιθανώς την κακή χρήση και κατάχρηση;
  - o να χρησιμοποιεί μεταγενέστερα και με ακατάλληλο τρόπο τυχόν υπολειπόμενο προϊόν μετά τη θεραπεία του αρχικού(ών) ζώου(ων) με τους επακόλουθους κινδύνους.

**5. Σύσταση εναρμονισμένων, αυστηρών προειδοποιήσεων της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τους χρήστες, συμπεριλαμβανομένων των συστάσεων προς τους ιατρούς σχετικά με την κατάλληλη θεραπεία, της αποκλειστικής χρήσης του σκευάσματος από χειρουργούς-κτηνιάτρους, καθώς και των κατάλληλων εκπαιδευτικών μέτρων για τους χρήστες**

Οι εναρμονισμένες και αυστηρές προειδοποιήσεις για την ασφάλεια των χρηστών περιλαμβάνουν τα εξής:

- Σαφή προειδοποίηση ότι η χορήγηση του φαρμάκου με ένεση σε ανθρώπους έχει συσχετιστεί με περιπτώσεις θανάτου;
- Οδηγίες για ασφαλή χρήση του προϊόντος (χρησιμοποιείτε διαφορετικές βελόνες για την πλήρωση της σύριγγας και τη χορήγηση της ένεσης στο ζώο, αποσυνδέετε πάντοτε τη σύριγγα από τη βελόνα κατά τη μεταφορά);
- Οδηγίες σχετικά με τον ορθό τρόπο ακινητοποίησης των ζώων (του ζώου που υποβάλλεται σε θεραπεία, καθώς και όσων βρίσκονται κοντά στον χρήστη);
- Οδηγίες που ορίζουν ότι ο χρήστης δεν πρέπει να χρησιμοποιεί το προϊόν μόνος του;
- Σύσταση για επίδειξη στον ιατρό του φιαλιδίου ή του εσώκλειστου φύλλου οδηγιών χρήσεως σε περίπτωση ακούσιας ένεσης;
- Σημείωση για τον ιατρό στο εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως και την ΠΧΠ που αναφέρει αναλυτικά τις γνωστές επιδράσεις του Micotil στον άνθρωπο, τις θεραπείες που πρέπει να αποφεύγονται και τις ουσίες που μπορούν να αντισταθμίσουν μερικώς ορισμένες επιδράσεις του Micotil, συμπεριλαμβανομένων των τηλεφωνικών αριθμών των εθνικών κέντρων δηλητηριάσεων.

Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποκλειστικά από χειρουργούς-κτηνιάτρους.

Από τον ΚΑΚ απαιτούνται τα κατάλληλα εκπαιδευτικά μέτρα για χειρουργούς-κτηνιάτρους, ώστε να ενημερωθούν οι χειρουργοί-κτηνίατροι σχετικά με την τροποποιηθείσα αξιολόγηση του προϊόντος.

Η επιλογή αυτή ενέχει τον παρακάτω κίνδυνο:

- Ο χειρουργός-κτηνίατρος ενδέχεται να μη συμμορφωθεί πλήρως με τα συνιστώμενα μέτρα που προορίζονται για τη διασφάλιση της προσωπικής του ασφάλειας (π.χ. ο χρήστης ενδέχεται να μην αφαιρέσει τη βελόνα από τη σύριγγα που περιέχει το προϊόν)

Συνολικά, η CVMP θεωρεί ότι οι κίνδυνοι που ενέχει η παρούσα επιλογή είναι αμελητέοι. Οι χειρουργοί-κτηνίατροι διαθέτουν ειδική κατάρτιση όσον αφορά την ασφάλεια φαρμάκων, την κλινική ιατρική, τη ζωοτεχνία, τις μεθόδους ακινητοποίησης και χειρισμού των ζώων. Συμμετέχουν ενεργά και σωματικά στο χειρισμό των ζώων σε καθημερινή βάση. Είναι εκπαιδευμένοι και εξοικειωμένοι με τη σωστή αποθήκευση δυνητικώς θανατηφόρων προϊόντων.

**6. Πρόσθετη σύσταση στις επιλογές 3 έως 5 σχετικά με τον περιορισμό του όγκου Micotil που πρέπει να διανέμεται ανά σύριγγα ή το μέγιστο μέγεθος της συσκευασίας ή την εκ νέου παρασκευή του προϊόντος**

Η CVMP δεν θεωρεί απαραίτητο να συστήσει τον περιορισμό του όγκου του Micotil που πρέπει να διανέμεται ανά σύριγγα. Σε περίπτωση περιορισμού του όγκου θα αυξανόταν ο αριθμός χορηγήσεων στο ίδιο ζώο. Παρόλο που θα προκαλούσε μείωση του μέγιστου διαθέσιμου όγκου σε περίπτωση ακούσιας έγχυσης στον χρήστη, το μέτρο αυτό δύναται να αυξήσει τις πιθανότητες ακούσιας έκθεσης των ανθρώπων. Το μέτρο αυτό θα οδηγούσε επιπροσθέτως σε αύξηση της καταπόνησης του ζώου που υποβάλλεται σε θεραπεία λόγω της παρατεταμένης ακινητοποίησης και των πολλαπλών ενέσεων, ενώ θα μείωνε τα οφέλη του προϊόντος λόγω αύξησης των σημείων της ένεσης. Επίσης, θα υπήρχε μεγάλη πιθανότητα παράβλεψης του συγκεκριμένου μέτρου.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της επιτροπής σχετικά με την αποκλειστική χρήση του προϊόντος από χειρουργούς-κτηνιάτρους, δεν ενδείκνυται ο περιορισμός του μέγιστου μεγέθους της συσκευασίας, καθώς το προϊόν θα παραμείνει υπό τη φροντίδα του χειρουργού-κτηνιάτρου.

Η CVMP δεν έκρινε εφικτή ή κατάλληλη τη διατύπωση σύστασης σχετικά με την εκ νέου παρασκευή του προϊόντος με χαμηλότερη περιεκτικότητα. Επεσήμανε ότι ένα προϊόν χαμηλότερης περιεκτικότητας θα οδηγούσε αρχικά σε αύξηση του αριθμού των χορηγήσεων που απαιτούνται για την επίτευξη της θεραπευτικής δόσης. Δεύτερον, σε περίπτωση εκ νέου παρασκευής θα απαιτούνταν νέες μελέτες ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, η διεξαγωγή των οποίων ενδέχεται να μην είναι εφικτή. Τρίτον, η εκ νέου παρασκευή του προϊόντος με χαμηλότερη περιεκτικότητα ενδέχεται να μην οδηγούσε σε αισθητή μείωση του κινδύνου, καθώς δεν είναι γνωστή η δόση που προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο και αναμένεται να ποικίλλει ανάλογα με τη φυσική κατάσταση κάθε ατόμου.

## ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- η Επιτροπή εξέτασε το παραπεμπτικό που υπεβλήθη σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ στο πλαίσιο του κοινοτικού ενδιαφέροντος σχετικά με την ασφάλεια των χρηστών για τις εθνικές άδειες κυκλοφορίας του Micoтил ή παραλλαγές της συγκεκριμένης ονομασίας, όπως αναφέρονται στο παράρτημα I της σχετικής γνώμης·
- η Επιτροπή αξιολόγησε τις πληροφορίες που παρείχαν οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας, σε απάντηση του καταλόγου ερωτημάτων που συμφωνήθηκε από την Επιτροπή στις 16 Ιουνίου 2004 και τις πρόσθετες πληροφορίες που δόθηκαν στις 12 Ιουλίου του 2005,
- η Επιτροπή έκρινε ομόφωνα ότι απαιτείται εναρμόνιση των προειδοποιήσεων για την ασφάλεια των χρηστών για τα συγκεκριμένα προϊόντα σε ολόκληρη την ΕΕ, ώστε να διασφαλιστεί η κατάλληλη ασφάλεια του χρήστη, εν όψει του ερωτήματος παραπομπής σχετικά με την εναρμόνιση της διατύπωσης για την ασφάλεια των χρηστών στη βιβλιογραφία σχετικά με το προϊόν του προϊόντος Micoтил,
- η Επιτροπή, αφού εξέτασε το ερώτημα της παραπομπής σχετικά με την εναρμόνιση της διατύπωσης για την ασφάλεια των χρηστών στη βιβλιογραφία σχετικά με το προϊόν Micoтил όσον αφορά την αποκλειστική χρήση του προϊόντος από χειρουργούς-κτηνιάτρους, έκρινε κατά πλειοψηφία ότι οι όροι χρήσης θα πρέπει να εναρμονιστούν στη διατύπωση «Αποκλειστικά για χρήση από χειρουργούς-κτηνιάτρους»· ο συγκεκριμένος όρος θεωρήθηκε απαραίτητος για την ασφαλή χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος·
- η Επιτροπή, αφού εξέτασε το θέμα της παραπομπής σχετικά με την εναρμόνιση της διατύπωσης της βιβλιογραφίας σχετικά με το προϊόν Micoтил όσον αφορά τον όγκο διανομής ανά σύριγγα και την ασφάλεια των χρηστών, έκρινε ομόφωνα ότι ο περιορισμός αυτός δεν αποτελεί κατάλληλο μέτρο για τη επίτευξη της ασφάλειας του χρήστη σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση·

η CVMP συνιστά με πλειοψηφία 18 στις 27 ψήφους ότι οι προειδοποιήσεις που σχετίζονται με την ασφάλεια του χρήστη στις εθνικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να εναρμονιστούν και ότι οι όροι χρήσης θα πρέπει να εναρμονιστούν στη διατύπωση «Αποκλειστικά για χρήση από χειρουργούς-κτηνιάτρους»· οι αναθεωρημένες ενότητες της Περίληψης των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων παρατίθενται στο Παράρτημα III και οι απαραίτητοι όροι για την ασφαλή χρήση του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 36(4) της οδηγίας 2001/82/ΕΚ όπως τροποποιήθηκε, παρατίθενται στο Παράρτημα IV.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**Στην παράγραφο 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου για το οποίο προορίζεται το προϊόν»**

**Πρόβατα**

Μην κάνετε την ένεση σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg, εφόσον υπάρχει πραγματικός κίνδυνος τοξικότητας λόγω υπερδοσολογίας. Η ακριβής μέτρηση του βάρους των αμνών συμβάλλει σημαντικά στην αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης θα διευκολύνει την ακριβή δοσολογία.

**Στην παράγραφο 4.5 «Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»**

**«Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα»**

Προειδοποιήσεις για την ασφάλεια των χρηστών:

Η παρακάτω ανακοίνωση σε κίτρινο φόντο που περιβάλλεται από πλαίσιο αναφέρει τα εξής:

**Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΥΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ**

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Μην μεταφέρετε τη σύριγγα γεμάτη με Micotil όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα θα πρέπει να είναι συνδεδεμένη στη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντοτε τη σύριγγα και τη βελόνα ξεχωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτόματο εξοπλισμό χορήγησης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε το Micotil μόνοι σας.
- Σε περίπτωση χορήγησης της ένεσης σε άνθρωπο ΖΗΤΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ και επιδείξτε το φιαλίδιο ή το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο ένεσης.

Πρόσθετες προειδοποιήσεις ασφάλειας για το χρήστη:

- Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια.
- Ενδέχεται να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα. Πλύνετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

## ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ

### **Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΥΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΕΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ.**

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ο στόχος της τοξικότητας, η οποία μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό διαύλων ιόντων ασβεστίου. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης χλωριούχου ασβεστίου μόνο εφόσον υπάρχει θετική επιβεβαίωση από την έκθεση σε tilmicosin.

Σε μελέτες που έγιναν σε σκύλους, η tilmicosin προκάλεσε αρνητική ινότροπη δράση με επακόλουθη ταχυκαρδία και μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης καθώς και της σφυγμικής αρτηριακής πίεσης.

### **ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ Ή Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΠΩΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ.**

Η θνησιμότητα των χοίρων που οφείλεται στην tilmicosin ενισχύεται από την αδρεναλίνη.

Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου σε σκύλους κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας και ορισμένες βελτιώσεις στη φλεβική πίεση και στην ταχυκαρδία.

Τα προκλινικά δεδομένα και μια μεμονωμένη κλινική αναφορά υποδεικνύουν ότι η έγχυση χλωριούχου ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τις μεταβολές στη φλεβική πίεση και στον καρδιακό ρυθμό που προκαλούνται από τη χορήγηση tilmicosin στον άνθρωπο.

Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί και το ενδεχόμενο χορήγησης δοβουταμίνης λόγω της θετικής ινότροπης δράσης της, αν και δεν επηρεάζει την ταχυκαρδία.

Καθώς η tilmicosin παραμένει στους ιστούς για αρκετές ημέρες, το καρδιαγγειακό σύστημα θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία.

Συνιστάται στους θεράποντες ιατρούς ασθενών που έχουν εκτεθεί στην ουσία αυτή να επικοινωνούν με την Εθνική Υπηρεσία Πληροφοριών Δηλητηριάσεων για την κλινική αντιμετώπιση της κατάστασης στον παρακάτω αριθμό: *(αναγράψτε εδώ τον αριθμό τηλεφώνου του κέντρου)*.

### **Στην παράγραφο 4.9 «Ποσότητα που θα πρέπει να χορηγείται και οδός χορήγησης»**

#### **Τρόπος χορήγησης:**

Αναρροφήστε την απαιτούμενη δόση από το φιαλίδιο και αφαιρέστε τη σύριγγα από τη βελόνα. Αν πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία μια ομάδα ζώων, αφήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο και χρησιμοποιήστε την ως βελόνα διάτρησης πώματος (draw-off needle) για μεταγενέστερες δόσεις. Ακίνητοποιήστε το ζώο και εισάγετε υποδόρια μία άλλη βελόνα στο σημείο της ένεσης. Συνιστάται η ένεση να γίνεται σε μια πτυχή του δέρματος πάνω από τον πλευρικό κλωβό και πίσω από τον ώμο. Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα και πραγματοποιήστε την ένεση στη βάση της δερματικής πτυχής. Μην εγγύετε όγκο άνω των 20 ml ανά σημείο ένεσης.

### **Στην παράγραφο 5.1 «Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες»**

Μετά από του στόματος ή παρεντερική χορήγηση της tilmicosin το κύριο όργανο-στόχος τοξικότητας είναι η καρδιά. Οι κύριες καρδιακές επιδράσεις είναι αυξημένος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία) και μειωμένη συσταλτικότητα (υποϊνοτροπία). Η καρδιαγγειακή τοξικότητα μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό των διαύλων ιόντων ασβεστίου.



Στους σκύλους, η θεραπεία με  $\text{CaCl}_2$  κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας μετά από χορήγηση tilmicosin, καθώς και ορισμένες μεταβολές στη φλεβική πίεση και τον καρδιακό ρυθμό.

Η δοβουταμίνη αντισταθμίζει μερικώς την αρνητική ινότροπη δράση που προκαλείται από τη χορήγηση tilmicosin σε σκύλους. Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, όπως η προπανολόλη, επιδείνωσαν την κατάσταση της υποϊνοτροπίας που οφείλεται στη χορήγηση tilmicosin σε σκύλους.

Σε χοίρους, η ενδομυϊκή έγχυση 10 mg tilmicosin/kg προκάλεσε αυξημένη αναπνοή, έμετο και σπασμούς, ενώ η χορήγηση 20 mg/kg είχε ως αποτέλεσμα τη θνησιμότητα τριών (3) από τους τέσσερις (4) χοίρους· τέλος, η χορήγηση 30 mg/kg προκάλεσε το θάνατο και των 4 χοίρων που υποβλήθηκαν σε εξέταση. Η ενδοφλέβια χορήγηση 4,5 έως 5,6 mg tilmicosin/kg με επακόλουθη ενδοφλέβια χορήγηση 1 ml επινεφρίνης (1/1000) 2 έως 6 φορές είχε ως αποτέλεσμα το θάνατο και των 6 χοίρων στους οποίους εφαρμόστηκε η ένεση. Οι χοίροι στους οποίους χορηγήθηκαν ενδοφλέβια 4,5 έως 5,6 mg tilmicosin/kg χωρίς επινεφρίνη επιβίωσαν. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης αντενδείκνυται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**  
**ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**Αποκλειστικά για χρήση από χειρουργούς-κτηνιάτρους.**

Οι αναθεωρημένες ενότητες της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος θα πρέπει επιπλέον να εφαρμόζονται στην επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσεως, όπως αναφέρονται παρακάτω.

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΕΣΩΚΛΕΙΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ – ΟΛΑ ΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΜΕΓΕΘΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

**7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**Τρόπος χορήγησης:**

Αναρροφήστε την απαιτούμενη δόση από το φιαλίδιο και αφαιρέστε τη σύριγγα από τη βελόνα. Αν πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία μια ομάδα ζώων, αφήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο και χρησιμοποιήστε την ως βελόνα διάτρησης πώματος για επακόλουθες δόσεις. Ακινητοποιήστε το ζώο και εισάγετε υποδορίως μία άλλη βελόνα στο σημείο ένεσης. Συνιστάται η ένεση να γίνεται σε μια πτυχή του δέρματος πάνω από τον πλευρικό κλωβό και πίσω από τον ώμο. Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα και κάντε την ένεση στη βάση της δερματικής πτυχής. Μην χορηγείτε με ένεση όγκο άνω των 20 ml ανά σημείο ένεσης.

**Πρόβατα**

Μην κάνετε την ένεση σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg καθώς υπάρχει πραγματικός κίνδυνος τοξικότητας λόγω υπερδοσολογίας. Η ακριβής μέτρηση του βάρους των αμνών συμβάλλει σημαντικά στην αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης θα διευκολύνει την ακριβή δοσολογία.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ**

Προειδοποιήσεις ασφάλειας για το χρήστη:

Η παρακάτω ανακοίνωση σε κίτρινο φόντο που περιβάλλεται από πλαίσιο αναφέρει τα εξής:

**Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΥΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ**

- Το προϊόν αυτό πρέπει να χορηγείται αποκλειστικά από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Μην μεταφέρετε τη σύριγγα γεμάτη με Micotil όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα πρέπει να είναι συνδεδεμένη στη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντοτε τη σύριγγα και τη βελόνα ξεχωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτόματο εξοπλισμό χορήγησης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε το Micotil μόνοι σας.
- Σε περίπτωση χορήγησης της ένεσης σε άνθρωπο ΖΗΤΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ και επιδείξτε το φιαλίδιο ή το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο ένεσης.

Πρόσθετες προειδοποιήσεις ασφάλειας για το χρήστη:

- Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια
- Ενδέχεται να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα. Πλύνετε τα χέρια σας μετά τη χρήση

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ:**

Για λεπτομέρειες ανατρέξτε στο εσωτερικό τμήμα της ετικέτας ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως.

<b>13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ</b>
---

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση, να χορηγείται μόνο κατόπιν συνταγής κτηνιάτρου.

Μόνο για χρήση από κτηνιάτρους-χειρουργούς.

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗΣ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ – ΟΛΑ ΤΑ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΑ ΜΕΓΕΘΗ**  
**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ**

**7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσεως πριν από τη χρήση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ**

**Στο εξωτερικό της αυτοκόλλητης ετικέτας**

Προειδοποιήσεις για την ασφάλεια των χρηστών:

Η παρακάτω ανακοίνωση σε κίτρινο φόντο που περιβάλλεται από πλαίσιο αναφέρει τα εξής:

**Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΥΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ**  
**ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ**  
**ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ**  
**ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ**

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται μόνο από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Μην μεταφέρετε τη σύριγγα γεμάτη με Micotil 300 όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα θα πρέπει να είναι συνδεδεμένη με τη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντα τη σύριγγα και τη βελόνα χωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτόματο εξοπλισμό χορήγησης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε το Micotil μόνοι σας.
- Σε περίπτωση χορήγησης της ένεσης σε άνθρωπο **ΖΗΤΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ** και επιδείξτε αυτό το φιαλίδιο ή το εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο ένεσης.

Πρόσθετες προειδοποιήσεις ασφάλειας για το χρήστη:

- Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια.
- Ενδέχεται να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα. Πλύνετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

**ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ:**

Για λεπτομέρειες ανατρέξτε στο εσωτερικό της ετικέτας ή το φύλλο οδηγιών χρήσεως.



**ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ**

**Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΥΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΕΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ.**

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ο στόχος της τοξικότητας, η οποία μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό διαύλων ιόντων ασβεστίου. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης χλωριούχου ασβεστίου μόνο εφόσον υπάρχει θετική επιβεβαίωση από την έκθεση σε tilmicosin.

Σε μελέτες που έγιναν σε σκύλους, η tilmicosin προκάλεσε αρνητική ινότροπη δράση με επακόλουθη ταχυκαρδία και μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης καθώς και της σφυγμικής αρτηριακής πίεσης.

**ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ Ή Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΠΩΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ.**

Η θνησιμότητα των χοίρων που οφείλεται στην tilmicosin ενισχύεται από την αδρεναλίνη.

Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου σε σκύλους κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας και ορισμένες βελτιώσεις στη φλεβική πίεση και στην ταχυκαρδία.

Τα προκλινικά δεδομένα και μια μεμονωμένη κλινική αναφορά υποδεικνύουν ότι η έγχυση χλωριούχου ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τις μεταβολές στη φλεβική πίεση και στον καρδιακό ρυθμό που προκαλούνται από τη χορήγηση tilmicosin στον άνθρωπο.

Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί και το ενδεχόμενο χορήγησης δοβουταμίνης λόγω της θετικής ινότροπης δράσης της, αν και δεν επηρεάζει την ταχυκαρδία.

Καθώς η tilmicosin παραμένει στους ιστούς για αρκετές ημέρες, το καρδιαγγειακό σύστημα θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία.

Συνιστάται στους θεράποντες ιατρούς ασθενών που έχουν εκτεθεί στην ουσία αυτή να επικοινωνούν με την Εθνική Υπηρεσία Πληροφοριών Δηλητηριάσεων για την κλινική αντιμετώπιση της κατάστασης στον παρακάτω αριθμό: *(αναγράψτε εδώ τον αριθμό τηλεφώνου του κέντρου)*.

**13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση, να χορηγείται μόνο κατόπιν συνταγής κτηνιάτρου.

Μόνο για χρήση από κτηνιάτρους-χειρουργούς

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ**

## ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

### 8. ΛΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

#### Τρόπος χορήγησης:

Αναρροφήστε την απαιτούμενη δόση από το φιαλίδιο και αφαιρέστε τη σύριγγα από τη βελόνα. Αν πρέπει να υποβληθεί σε θεραπεία μια ομάδα ζώων, αφήστε τη βελόνα στο φιαλίδιο και χρησιμοποιήστε την ως βελόνα διάτρησης πώματος για επακόλουθες δόσεις. Ακινητοποιήστε το ζώο και εισάγετε υποδορίως μία άλλη βελόνα στο σημείο ένεσης. Συνιστάται η ένεση να γίνεται σε μια πτυχή του δέρματος πάνω από τον πλευρικό κλωβό και πίσω από τον ώμο. Συνδέστε τη σύριγγα με τη βελόνα και κάνετε την ένεση στη βάση της δερματικής πτυχής. Μην χορηγείτε με ένεση όγκο άνω των 20 ml ανά σημείο ένεσης.

### 9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

#### Πρόβατα

Μην κάνετε την ένεση σε αμνούς βάρους κάτω των 15 kg, εφόσον υπάρχει πραγματικός κίνδυνος τοξικότητας λόγω υπερδοσολογίας. Η ακριβής μέτρηση του βάρους των αμνών συμβάλλει σημαντικά στην αποφυγή υπερδοσολογίας. Η χρήση σύριγγας 2 ml ή μικρότερης θα διευκολύνει την ακριβή δοσολογία.

### 12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Προειδοποιήσεις ασφάλειας για τον χρήστη:

Η παρακάτω ανακοίνωση σε κίτρινο φόντο που περιβάλλεται από πλαίσιο αναφέρει τα εξής:

**Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΥΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ – ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΙΣΤΕ ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΦΥΓΗ ΤΗΣ ΑΚΟΥΣΙΑΣ ΑΥΤΟΕΝΕΣΗΣ ΚΑΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΤΗΡΕΙΤΕ ΑΚΡΙΒΩΣ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΘΩΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΠΑΡΑΚΑΤΩ ΟΔΗΓΙΕΣ**

- Το προϊόν αυτό θα πρέπει να χορηγείται μόνο από χειρουργό-κτηνίατρο.
- Μην μεταφέρετε τη σύριγγα γεμάτη με Micotil όταν η βελόνα είναι προσαρτημένη. Η βελόνα θα πρέπει να είναι συνδεδεμένη στη σύριγγα μόνον κατά την πλήρωση της σύριγγας ή τη χορήγηση της ένεσης. Φυλάσσετε πάντοτε τη σύριγγα και τη βελόνα ξεχωριστά.
- Μην χρησιμοποιείτε αυτόματο εξοπλισμό χορήγησης ένεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι τα ζώα είναι επαρκώς ακινητοποιημένα, συμπεριλαμβανομένων όσων βρίσκονται κοντά σας.
- Μην χρησιμοποιείτε το Micotil μόνοι σας.
- Σε περίπτωση χορήγησης της ένεσης σε άνθρωπο ΖΗΤΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΒΟΗΘΕΙΑ και επιδείξτε το παρόν εσώκλειστο φύλλο οδηγιών χρήσεως ή το φιαλίδιο. Εφαρμόστε ένα κρύο επίθεμα (όχι πάγο απευθείας) στο σημείο ένεσης.

Πρόσθετες προειδοποιήσεις ασφάλειας για το χρήστη:

- Αποφεύγετε την επαφή με τα μάτια.
- Ενδέχεται να προκαλέσει ευαισθητοποίηση σε επαφή με το δέρμα. Πλύνετε τα χέρια σας μετά τη χρήση.

## ΣΗΜΕΙΩΣΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟ

### **Η ΕΝΕΣΙΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ ΑΥΤΟΥ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ ΕΧΕΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΤΕΙ ΜΕ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΑ ΚΡΟΥΣΜΑΤΑ.**

Το καρδιαγγειακό σύστημα είναι ο στόχος της τοξικότητας, η οποία μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό διαύλων ιόντων ασβεστίου. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας χορήγησης χλωριούχου ασβεστίου μόνο εφόσον υπάρχει θετική επιβεβαίωση από την έκθεση σε tilmicosin.

Σε μελέτες που έγιναν σε σκύλους, η tilmicosin προκάλεσε αρνητική ινότροπη δράση με επακόλουθη ταχυκαρδία και μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης καθώς και της σφυγμικής αρτηριακής πίεσης.

### **ΜΗΝ ΧΟΡΗΓΕΙΤΕ ΑΔΡΕΝΑΛΙΝΗ Ή Β-ΑΔΡΕΝΕΡΓΙΚΟΥΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΟΠΩΣ ΠΡΟΠΡΑΝΟΛΟΛΗ.**

Η θνησιμότητα των χοίρων που οφείλεται στην tilmicosin ενισχύεται από την αδρεναλίνη.

Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση χλωριούχου ασβεστίου σε σκύλους κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας και ορισμένες βελτιώσεις στη φλεβική πίεση και στην ταχυκαρδία.

Τα προκλινικά δεδομένα και μια μεμονωμένη κλινική αναφορά υποδεικνύουν ότι η έγχυση χλωριούχου ασβεστίου μπορεί να βοηθήσει στην αναστροφή των αποτελεσμάτων σε ό,τι αφορά τις μεταβολές στη φλεβική πίεση και στον καρδιακό ρυθμό που προκαλούνται από τη χορήγηση tilmicosin στον άνθρωπο.

Θα πρέπει επίσης να εξεταστεί και το ενδεχόμενο χορήγησης δοβουταμίνης λόγω της θετικής ινότροπης δράσης της, αν και δεν επηρεάζει την ταχυκαρδία.

Καθώς η tilmicosin παραμένει στους ιστούς για αρκετές ημέρες, το καρδιαγγειακό σύστημα θα πρέπει να βρίσκεται υπό στενή παρακολούθηση και να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία.

Συνιστάται στους θεράποντες ιατρούς ασθενών που έχουν εκτεθεί στην ουσία αυτή να επικοινωνούν με την Εθνική Υπηρεσία Πληροφοριών Δηλητηριάσεων για την κλινική αντιμετώπιση της κατάστασης στον παρακάτω αριθμό: *(αναγράψτε εδώ τον αριθμό τηλεφώνου του κέντρου)*.

## 15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Μετά από του στόματος ή παρεντερική χορήγηση της tilmicosin το κύριο όργανο-στόχος τοξικότητας είναι η καρδιά. Οι κύριες καρδιακές επιδράσεις είναι αυξημένος καρδιακός ρυθμός (ταχυκαρδία) και μειωμένη συσταλτικότητα (υποϊνότροπία). Η καρδιαγγειακή τοξικότητα μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό των διαύλων ιόντων ασβεστίου.

Στους σκύλους, η θεραπεία με  $\text{CaCl}_2$  κατέδειξε θετική δράση στην ινότροπη κατάσταση της αριστερής κοιλίας μετά από χορήγηση tilmicosin, καθώς και ορισμένες μεταβολές στη φλεβική πίεση και τον καρδιακό ρυθμό.

Η δοβουταμίνη αντισταθμίζει μερικώς την αρνητική ινότροπη δράση που προκαλείται από τη χορήγηση tilmicosin σε σκύλους. Οι β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, όπως η προπρανολόλη, επιδείνωσαν την κατάσταση της υποϊνότροπίας που οφείλεται στη χορήγηση tilmicosin σε σκύλους.

Σε χοίρους, η ενδομυϊκή έγχυση 10 mg tilmicosin/kg προκάλεσε αυξημένη αναπνοή, έμετο και σπασμούς, ενώ η χορήγηση 20 mg/kg είχε ως αποτέλεσμα τη θνησιμότητα τριών (3) από τους τέσσερις (4) χοίρους· τέλος, η χορήγηση 30 mg/kg προκάλεσε το θάνατο και των 4 χοίρων που υποβλήθηκαν σε εξέταση. Η ενδοφλέβια χορήγηση 4,5 και 5,6 mg tilmicosin/kg με επακόλουθη ενδοφλέβια χορήγηση 1 ml επινεφρίνης (1/1000) 2 έως 6 φορές είχε ως αποτέλεσμα το θάνατο και των 6 χοίρων στους οποίους έγινε η εξέταση. Οι χοίροι στους οποίους χορηγήθηκε ενδοφλέβια 4,5 και 5,6 mg tilmicosin/kg χωρίς επινεφρίνη επιβίωσαν. Τα αποτελέσματα αυτά καταδεικνύουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης αντενδείκνυται.