

## **I LISA**

**RAVIMITE NIMEDE, FARMATSEUTILISE VORMI, TOIMEAINE SISALDUSE,  
MANUSTAMISTEEDE, LOOMALIHKIDE LOETELU NING MÜÜGILOA HOIDJATE  
LOETELU ASJASSEPUUTUVATES LIIKMESRIIKIDES**

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote kaubanduslik nimetus	Toimeaine sisaldus	Farmatseutiline vorm	Loomaliik	Manustamis-sagedus	Soovitav annus Manustamistee
Austria	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Saksamaa	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Süstelahus	Veised (vasikad ja mullikad)	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon
Belgia	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brüssel Belgia	Micotil	300 mg/ml	Süstelahus	Veised, lambad	Üksikannus	10 mg kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon
Tšehhi Vabariik	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Viin Austria	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Süstelahus	Mullikad Kasutamine keelatud lüksil lehmadel, kelle piim läheb inimitarbens	Üksikannus	1 ml 30 kg kehakaalu kohta (ehk 10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta) Subkutaanne injektsioon
Prantsusmaa	Lilly Prantsusmaa 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Pariis Prantsusmaa	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised	Üksikannus	10 mg kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon
Saksamaa	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Saksamaa	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised (kasutamine keelatud lakteerivatel lehmadel)	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta, mis vastab 1 ml Micotil 300 30 kg kehakaalu kohta Subkutaanne injektsioon
Kreeka	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Ateena Kreeka	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised, lambad	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon
Ungari	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Viin Austria	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Süstelahus	Veised (vasikad)	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote kaubanduslik nimetus	Toimeaine sisaldus	Farmatseutiline vorm	Loomaliik	Manustamis-sagedus	Soovitav annus Manustamistee
Iirimaa	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Ühendkuningriik	Micotil Injection	300 mg/ml	Süstelahus	Veised ja lambad	Üksikannus	Lammastele kõikidel näidustustel ning veistele kopsupõletiku korral: 1ml Micotili 30 kg kehakaalu kohta (ehk 10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta). Veiste interdigitaalne nekrobatsilloos: 0,5–1 ml Micotili 30 kg kehakaalu kohta (ehk 5–10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta) Subkutaanne injektsioon
Itaalia	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Itaalia	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised, lambad ja küülikud	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta (1 ml/30 kg kehakaalu kohta) Subkutaanne injektsioon
Madalmaad	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Madalmaad	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised ja kuni 2 a vanused vasikad; Mittelakteerivad lambad	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon
Poola	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Varssavi Poola	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised	Üksikannus	1 ml/30 kg kehakaalu kohta Subkutaanne injektsioon
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Süstelahus	Vasikad	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta (1 ml 30 kg kehakaalu kohta) Subkutaanne injektsioon
Slovakkia	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Slovakkia	Micotil	300 mg/ml	Süstelahus	Mullikad	Üksikannus	3–4 päeva jooksul 10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta ehk 1 ml 30 kg kehakaalu kohta Subkutaanne injektsioon.

Liikmesriik	Müügiloa hoidja	Toote kaubanduslik nimetus	Toimeaine sisaldus	Farmatseutiline vorm	Loomaliik	Manustamis-sagedus	Soovitav annus Manustamistee
Sloveenia	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Sloveenia	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised	Üksikannus	1 ml Micotil 300 30 kg kehakaalu kohta (ehk 10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta) Subkutaanne injektsioon
Hispaania	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Hispaania	Micotil 300	300 mg/ml	Süstelahus	Veised	Üksikannus	10 mg tilmikosiini kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon
Ühendkuningriik	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Ühendkuningriik	Micotil	300 mg/ml	Süstelahus	Veised Lambad (üle 15kg)	Üksikannus	Lambad: 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta Veised: Kopsupõletik: 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta Interdigitaalne nekrobatsilloos: 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta Subkutaanne injektsioon

## **II LISA**

### **EUROOPA RAVIMIHINDAMISAMETI (EMEA) ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISE ALUSED**

## TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

### MICOTILI TEADUSLIKU HINDAMISE KOKKUVÕTE (vt I lisa)

#### Sissejuhatus

Tilmikosiin on makroliidide rühma kuuluv antibiootikum, mida sünteesitakse tülosiinist ja mille antibakteriaalne spekter sarnaneb tülosiiniga, kuid millel on suurem aktiivsus *Pasteurella multocida* ja *Pasteurella haemolytica* suhtes.

Tilmikosiini suurtes annustes inimestele süstimine võib surmaga lõppeda.

On väljendatud muret seoses olemasolevate ohutuslaste hoiatuste ja ravimi kasutamistingimuste piisavusega kasutajate kaitsmiseks enesesüstimise ja selle potentsiaalselt tõsiste tagajärgede eest, samuti seoses vajadusega esitada piisavat teavet meditsiinilise sekkumise kohta sellisel juhul või ravimi kuritarvitamise korral (enesetapuks).

Ameerika Ühendriikides esines pärast Micotili juhuslikku süstimist kaks surmajuhtumit, kuid vaatamata tõsiste, mõningatel juhtudel haiglaravi vajanud kõrvaltoimete esinemisele pärast juhuslikku süstimist inimesele, ei ole Micotili kasutuselevõtmisest alates Euroopas esinenud toote tarbimisega seotud inimsurmajuhtumeid.

#### Üldine riski hindamine

Micotili riski/kasulikkuse analüüs on üsna keerukas ning erinevaid riski vähendamise ettepanekuid tuleb hoolikalt kaaluda.

#### Kasu

Micotil on üksikannuse ning väikeste kogustena tarbitav ravim, mistõttu on preparaati tänu käsitlemise lihtsusele, soodsatele efektidele looma tervisele ning korrektse annustamisskeemi kergele järgimisele mugav kasutada. Ravimi subkutaanse manustamise asjaolu võib pidada teatavate niinimetatud pikatoimeliste ravimite, näiteks tetratsükliinide tarvitamisega võrreldes söögiks tarbitava liha (lihaste) kvaliteedi seisukohalt samuti soodsaks. Micotili ravi soodsaks toimeks võib pidada ka teadmist, et looma ravitakse efektiivse antibakteriaalse ravimiga. Täpsemalt, antibiootikum tilmikosiini terapeutiline tase saavutatakse looma kopsudes juba esimese manustamisjärgse tunni jooksul. Toote üsna pika tarbimisaja jooksul on tekkinud vaid üksikud ravimi efektiivsust puudutavad küsimused. Siiski ei ole veel tõendus põhised leitud Micotili paremust võrreldes teiste lubatud antibiootikumidega.

Tilmikosiin on antibiootikum, mida inimmeditsiinis ei kasutata ning inimpatogeenide tilmikosiiniresistentsus on väga madal (allikas: DANMAP). Tilmikosiinil ei ole toimet kahe sagedasima inimeste toidutoksikoinfektsiooni tekitaja, *Salmonella spp.* ja *E. coli* suhtes. Nende patogeenide tilmikosiiniresistentsuse tekke tõenäosust loomade ravi käigus peetakse kaduvväikeseks.

#### Riskid

Süstides on tilmikosiin osutunud surmavaks ravimiks mitmetel liikidel, sealhulgas ka primaatidel (ahvidel on letaalne annus 30 mg kehakaalu kilogrammi kohta), peamiselt oma kardiotoksiliste efektide tõttu. Selliseid kardiotoksilisi efekte on täheldatud ka inimestel (peamiselt pärast etteavatsetud süstimist, kuid ka kahel juhul väljaspool Euroopa Liitu juhuslikul Micotili süstides). Tõsiste toksiliste reaktsioonide teket inimesel ning surma seostatakse ravimi ligikaudu 5 µg/ml plasmakontsentratsioonidega, plasmakontsentratsioonid 1–2 µg/ml ei põhjustanud surmajuhtumeid. 13 tahtliku intramuskulaarse süstimise juhu uurimisel saadud tõendusmaterjal näitab, et 60% neist patsientidest, kes said Micotili 10–12 ml, suri.

Inimese standardse kehamassi (60 kg) põhjal arvutades teeb see annuseks 50–60 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Ellujäämise tõenäosust parandab märkimisväärselt õige arstiabi. Siiski ei ole olemasoleva informatsiooni põhjal võimalik välja tuua inimesel kõrvaltoimeid mittepõhjustavat doosi. Kõrvaltoimete teket on leitud juba 2–3 ml suuruste annuste manustamisel.

On ilmne, et süstida võidakse juhuslikult, kuid süstitav kogus on tavaliselt väike. Väga harva on kogus üle 1–2 ml ja surmajuhtumid on ebatõenäolised. Sellest hoolimata on praktikas vajalik rakendada mõningaid meetmeid juhusliku enesesüstimise ohu vähendamiseks.

Täiendavaid andmeid esitati seoses 4 uuringuga tilmikosiini tõenäolise toimemehhanismi kohta südame funktsioonile ja võimalike ravimeetmete kohta. Ühes katses kasutati inimese isoleeritud südamekodade müotsüüte L-tüüpi kaltsiumikanali blokeerimise profiili uurimiseks. Leiti, et tilmikosiin vähendab annusest sõltuvalt ICa amplituudi IC<sub>50</sub> väärtust 26,75 µM võrra. Selle südamevoolu blokeerimine on ühendi manustamise järel teadvusel koertele täheldatud negatiivsete inotroopsete mõjude võimalik mehhanism. Edasistes uuringutes määrati kindlaks, kas kaltsiumkloriidi intravenoosne manustamine vähendab seda tilmikosiini südamele ja veresoonkonnale avalduvat toksilist mõju. Ravi CaCl<sub>2</sub>-ga leiti avaldavat vasaku vatsakese inotroopsele seisundile positiivset inotroopset toimet pärast tilmikosiini manustamist jahikoertele.

Müügiloa hoidjate esindaja teatas ka ühest inimese juhusliku süstimise juhust, mille puhul CaCl<sub>2</sub> oli kasutatud ühe osana patsiendi ravimiseks hädaolukorras.

Kuigi CaCl<sub>2</sub> infusiooni tegelik roll inimestele pärast tilmikosiiniga kokkupuutumist ei ole kättesaadavate andmete piiratuse tõttu lõplikult kindlaks määratud, arvatakse, et CaCl<sub>2</sub> infusioon võib aidata inimeste vererõhus ja pulsisageduses esilekutsutud muutusi tagasi pöörata.

Sellega seotud riskiks võib pidada asjaolu, et teatud standardsed erakorralises inimmeditsiinis kasutusel olevad ravimid, eriti adrenaliin (epinefriin), võivad süvendada tilmikosiini toimet. Teised (nt dobutamiin) on koos tilmikosiiniga manustatuna põhjustanud kardiaalseid toimeid loomkatsetes (sead ja koerad).

Täiendava uuringu tulemused epinefriini manustamisega tilmikosiini intravenoosse manustamise tagajärjel tekkinud toksilisuse raviks sigadel näitavad kindlalt, et epinefriini intravenoosne manustamine võib olla surmajuhtumite sageduse tõttu ravitud rühmas vastunäidustatud.

### **Ekspositsiooni hindamine**

Enne kvantitatiivse riski hindamist Micotili kõrvaltoimete tekkeks inimestel peab märkima, et reaktsioonide esinemissageduste kalkulatsioon tuleb veterinaarses ravimjärelevalves võtta kui umbkaudseid hinnanguid, mida mõjutavad paljud erinevad tegurid, mille hulgas ei ole mitte viimasel kohal tegelikult loomade ravimisel kasutatud täpsete annuste mitteteadmised ning kõigist kõrvaltoimete juhtudest mitteteatamine.

Arvestades eespool mainitud ning tuginedes müügiloa hoidjate esindaja poolt esitatud Micotili ülemaailmset müüki puudutavale statistikale alates 1999. aastast ning võttes arvesse ka kahte surmavat juhuslikku süstimisjuhtu inimestel, millest teatati Ameerika Ühendriikidest, on risk juhusliku surmajuhtumi tekkeks inimesel väiksem kui üks 60 miljoni manustamise kohta<sup>1</sup>. See hinnang ei ole seni teist, sõltumatut kinnitust leidnud. Arvestades seda, et täiskasvanud lammaste annus on tavaliselt 1–5 ml ning täiskasvanud veistel 15–20 ml, on raske täpselt hinnata kõrvaltoimete või surmajuhtude esinemist inimestel. Mõlema tuvastatud juhusliku surmajuhtumi korral oli tegemist farmeritega, kelle mõlema ravis kasutati adrenaliini (epinefriini), mida peetakse inimesele tilmikosiini manustamise korral vastunäidustatuks. Juhuslikule Micotili süstimisele järgnenud inimeste surmajuhtumitest ei ole Euroopa Liidus seni teateid olnud.

Micotili juhuslike süstimiste või juhusliku enesesüstimise kordade arvu on müügiloa hoidjate esindaja hinnanud 1,6 juhule miljoni manustamiskorra kohta ning inimese keskmist juhuslikku ekspositsiooni tilmikosiinile kolmele juhule miljoni manustamiskorra kohta. Kokku on alates 1999. aastast teatatud 520 inimese ekspositsioonijuhust ravimile, neist 509 on olnud juhuslikud. Neist 509 teatatud juhust 214 ei olnud seotud süstimisest tekkinud ekspositsiooniga ja 295 olid süstimisest tulenenud ekspositsioonid, millest kõige sagedasemad olid kerged nõelatorked.

---

<sup>1</sup> Manustamiskordade (dooside) hulga arvutamisel toetuti annusele 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta keskmiselt 250 kg raskustel veistel (90%) ning 30 kg raskustel lammastel (10%) Ameerika Ühendriikide puhul. Euroopa Liidu puhul arvestati veise keskmiseks kaaluks 150 kg (90% müügist) ning lamba keskmiseks kaaluks 30 kg.

Peab märkima, et kõikides riikides, kus Micotili turustatakse, ei pruugi olla täpseid arvatavate kõrvaltoimete registreerimise süsteeme. Situatsioon on dünaamiline ja võib muutuda uute juhtude ilmnemisel.

### **Kvalitatiivse riski hindamine**

Veterinaarravimite komitee nõustub müügiloa hoidjate esindajaga, et “letaalse juhtumi tekke risk juhulikul süstimisel oleneb järgmistest faktoritest: annus, mitteohjeldatud loomad, kaitsmeta nõelad ravimit täis süstla küljes, töötamine eraldatuses, kättesaadava tooteinfo vähesus esmaabi osutava tervishoiutöötaja jaoks, mis aitaks viimasel valida sobiva ravi”.

Arvestades Euroopa Liidu liikmesriigiti erinevaid loomakasvatustingimusi, loomakasvatajate erinevaid võimalusi asjassepuutuvates liikmesriikides ning viimasel ajal suurenenud imetavate loomade hulka ning põllumajandustööjõu puudust mõnes liikmesriigis, ei nõustu veterinaarravimite komitee müügiloa hoidjate esindaja arvamusega, et **kõik** loomakasvatajad on kogenud ning kompetentsed.

Teades seda, et eespool nimetatud letaalsete juhtude toimumiskohas, Ameerika Ühendriikides, erinevad loomakasvatustavad märkimisväärselt Euroopa Liidu riikide loomakasvatustavadest, oleks ilmselt vaja rakendada erinevat lähenemist riskijuhtimisele Ameerika Ühendriikide ning Euroopa Liidu puhul.

Oluline moment riski hindamisel on ka fakt, et ravimi tarvitamine veistel sisaldab endas suuremat riski tõsiste kõrvaltoimete tekkeks inimesel võrreldes sama ravimi kasutamisega lammastel, sest täiskasvanud veised on füüsiliselt hirmutavamad ning vajaminev ravimikogus suurem. Vastukaaluks näib tõenäoline, et mitteletaalsete kõrvaltoimete tekke risk inimestel on suurem ravimi manustamisel lammastele, sest lambad vajavad väiksemaid annuseid ning toode on lammaste ravimisel laialdaselt kasutusel. Tõsiste kõrvaltoimete riski vähendamaks ilmselt ka meditsiinitöötajate parem informeerimine ning tilmikosiini mürgistuse kohta käiva õige meditsiinilise teabe kättesaadavuse parandamine, mis parandaks mürgistuse puhul antava arstiabi kvaliteeti. Siiski on võimalik, et toote võhikliku tarbimise jätkumisel võivad edusammud meditsiinipersonali informeerimises ning haiglaravi parandamises olla puhtteoreetilised sel lihtsal põhjusel, et õige arstiabi osutamine võib hilineda.

### **Riskijuhtimisvõimaluste arutelu**

Allpool kirjeldatakse täpsemalt veterinaarravimite komitee poolt arutatud riskijuhtimisvõimalusi. Teised meetmete kombinatsioonid oleksid teoreetiliselt võimalikud, aga praegu ei annaks nende panus riskijuhtimisse märkimisväärtset lisaväärtust, mistõttu neid siinkohal ei arutata.

#### **1. Toote kõrvaldamine Euroopa Liidu turult**

Veterinaarravimite komitee kaalus riskianalüüsi käigus Micotili Euroopa Liidu turult kõrvaldamist, mis vähendaks Micotiliga seotud inimeste surmajuhtude ning kõrvaltoimete tekke riski nullini.

Arvestades tootest saadavat tulu ning tuginedes müügiloa hoidjate esindaja poolt esitatud tõendusmaterjalile, arvab veterinaarravimite komitee, et mainitud lähenemine ei ole siiski proportsionaalne. Leiti, et ravimi turult eemaldamine vähendaks loomade haiguste raviks kasutatavate efektiivsete ravimeetmete hulka.

#### **2. Status quo säilitamine**

Teoreetiline riskijuhtimisvariant oleks ka seni kehtinud olukorra säilitamine, arvestades liikmesriigiti erinevaid kasutajaohutuse hoiatusi ning lisaohutusmeetmeid, nagu maksimaalse korraga süstlasse võetava koguse piirang ning ravimi tarvitamise õiguse andmine ainult veterinaararstidele.

Veterinaarravimite komitee arvamuse kohaselt ei ole see lahendus võimalike juhulike inimeste surmajuhtude ärahoidmise aspektist lähtudes sobiv.



### **3. Soovitus ühtlustatud, rangete, kogu Euroopa Liidus kehtivate kasutajaohutusnõuete kehtestamiseks, sealhulgas nõuande arstidele asjakohase ravi kohta ning asjakohased nõuanded ravimi kasutajatele, ilma edasiste piiranguteta**

Ühtlustatud, ranged kasutajaohutusnõuded sisaldavad järgmist:

- Selge hoiatus, et toote süstimine inimesele on põhjustanud surmajuhtumeid;
- Toote turvalise kasutamise juhend (kasutada eraldi nõelu süstla täitmiseks ning looma süstimiseks, süstla ning nõela eraldamine transpordi ajaks);
- Juhised loomade (ravitava looma ja läheduses olevate teiste loomade) õigeks ohjamiseks;
- Juhend mitte kunagi töötada üksinda;
- Juhusliku manustamise korral soovitus võtta arsti juurde kaasa ravimipudel või pakendi infoleht;
- Pakendi infolehele ning ravimiinfosse lisada märge Micotili poolt inimestel põhjustatud toimete kohta, ebasobivate ravimeetmete kohta ning ainete kohta, mis toimivad Micotili teatud toimete suhtes antidoodina, ning siseriiklike mürkaineteabekeskuste telefoninumbrid.

Ravimi kasutajatele (valdavalt põllumajandustöötajad) suunatud teavitustöö võtavad enda kanda müügiloa hoidjad.

Selles võimaluses sisalduvad järgmised riskid:

- Kasutajate teavitustöö on ohutusnõuete järgimise tagamise korral hädavajalik eeltingimus. Veterinaarravimite komitee on teadlik, et suure tõenäosusega ei ole sihtgrupile, kasutajatele, suunatud teavitustöö 100% efektiivsusega ning kõrge teadlikkuse taseme tagamiseks tuleb seda teatud regulaarsete intervallide tagant korrata. Pakutud meetme mittetoimimise risk on väga reaalne;
- Toote kasutajad, kellest teatud osa võib olla väga kvalifitseeritud ning kogenud põllumajandusloomadega tegelemisel, on suure toksilise potentsiaaliga ravimite käsitlemise ning manustamise kogemuse osas tõenäoliselt väga heterogeenne rühm. Märkimisväärne osa neist toote kasutajaist ei saa ilmselt ohutusnõuete rakendamise tähtsusest täielikult aru, mistõttu:
  - o Nad ei pruugi täielikult rakendada isikliku kaitse tagamiseks mõeldud ettevaatusabinõusid (nt sageli ignoreeritakse hoiatust mitte töötada üksinda; kasutajad ei pruugi toodet sisaldava süstla küljest nõela eemaldada ega suhtuda juhusliku süstimise riski täie tõsidusega);
  - o Toote säilitamise tingimused ei pruugi vastata nõuetele, mis muudavad toote kättesaadavamaks vale kasutamise ning kuritarvitamise jaoks;
  - o Nad võivad hiljem ebasobivalt tarvitada looma(de) raviks kasutamata jäänud toodet ning põhjustada sellega riski suurenemist.

### **4. Soovitus ühtlustatud, rangete, kogu Euroopa Liidus kehtivate kasutajaohutusnõuete kehtestamiseks, sealhulgas nõuande arstidele asjakohase ravi kohta, kasutamisoskus ainult veterinaaridel ning teistel vastava kvalifikatsiooniga isikutel (vastavalt veterinaararstide hinnangule) ning asjakohased nõuanded ravimi kasutajatele**

Ühtlustatud, ranged kasutajaohutusnõuded sisaldavad järgmist:

- Selge hoiatus, et toote süstimine inimesele on põhjustanud surmajuhtumeid;
- Juhend toote turvaliseks kasutamiseks (kasutada eraldi nõelu süstla täitmiseks ning looma süstimiseks, süstla ning nõela eraldamine transpordi ajaks);
- Juhised loomade (ravitava looma ja läheduses olevate teiste loomade) õigeks ohjamiseks;
- Juhend mitte kunagi töötada üksinda;
- Juhusliku süstimise korral soovitus võtta arsti juurde kaasa ravimipudel või pakendi infoleht;
- Pakendi infolehele ning ravimiinfosse lisada märge Micotili poolt inimestel põhjustatud toimete kohta, ebasobivate ravimeetmete kohta ning ainete kohta, mis toimivad Micotili teatud toimete suhtes antidoodina, ning siseriiklike mürkaineteabekeskuste telefoninumbrid.

Veterinaararsti otsuse kergendamiseks sobivalt kvalifitseeritud isikute selekteerimisel oleks tarvis teatud dokumentatsiooni, millele tuginedes oleks tagatud ka piisavalt kvalifitseerituks peetud inimese

arusaamine tootepoolsetest riskidest, individuaalse ohutuse tagamise ning toote ohutu säilitamise nõuetest.

Ravimi kasutajatele (veterinaararstid ning põllumajandustöötajad) suunatud teavitamistöö võtavad enda kanda müügiloa hoidjad.

Selles võimaluses sisalduvad järgnevad riskid:

- Veterinaarravimite komitee on teadlik, et suure tõenäosusega ei ole sihtgrupile, kasutajatele, suunatud teavitustöö 100% efektiivsusega ning kõrge teadlikkuse taseme tagamiseks tuleb seda teatud regulaarsete intervallide tagant korrata. Siiski vähendab fakt, et raviv veterinaararst peab eelnevalt veenduma kasutaja kompetentsuses sel alal ning mõlemad pooled peavad allkirjastama sellekohase vormi, selle meetme mittetoimimise riski;
- Hoolimata sellest, et selle variandi puhul saavad Micotili kasutajad tõenäoliselt paremini aru soovitatud ohutusnõuete olulisusest, eksisteerib siiski risk, kuigi eeldatult väiksem kui kolmanda variandi puhul, et:
  - o Isikliku kaitse tagamiseks mõeldud ettevaatusabinõusid ei pruugita täielikult rakendada (nt sageli ignoreeritakse hoiatust mitte töötada üksinda; kasutajad ei pruugi toodet sisaldava süstla küljest nõela eemaldada ega suhtuda juhusliku manustamise riskidesse täie tõsidusega);
  - o Toote säilitamise tingimused ei vasta nõuetele, mis muudab toote kättesaadavamaks vale kasutamise ning kuritarvitamise jaoks;
  - o Looma(de) raviks kasutamata jäänud toodet võidakse kasutada vääralt ning põhjustada sellega riski suurenemist.

##### **5. Soovitus ühtlustatud, rangete, kogu Euroopa Liidus kehtivate kasutajaohutusnõuete kehtestamiseks, sealhulgas nõuante arstidele asjakohase ravi kohta, kasutamisoigus ainult veterinaaridel ning asjakohased nõuanded ravimi kasutajatele.**

Ühtlustatud, ranged kasutajaohutusnõuded sisaldavad järgmist:

- Selge hoiatus, et toote süstimine inimesele on põhjustanud surmajuhtumeid;
- Juhend toote turvaliseks kasutamiseks (kasutada eraldi nõelu süstla täitmiseks ning looma süstimiseks, süstla ning nõela eraldamine transpordi ajaks);
- Juhised loomade (ravitava looma ja läheduses olevate teiste loomade) õigeks ohjamiseks;
- Juhend mitte kunagi töötada üksinda;
- Juhusliku süstimise korral soovitus võtta arsti juurde kaasa ravimipudel või pakendi infoleht;
- Pakendi infolehele ning ravimiinfosse lisada märge Micotili poolt inimestel põhjustatud toimete kohta, ebasobivate ravimeetmete kohta ning ainete kohta, mis toimivad Micotili teatud toimete suhtes antidoodina, ning siseriiklike mürkaineteabekeskuste telefoninumbrid.

Toote kasutamine on lubatud vaid veterinaararstidel.

Asjakohase informatsiooni jagamine praktiseerivatele veterinaararstidele ning nende teavitamine muudetud tootehindamisaruandest jääb müügiloa hoidja kohustuseks.

Selles võimaluses sisalduvad järgmised riskid:

- Alati esineb väike risk, et veterinaararst ei pruugi kõiki tema isikliku ohutuse tagamiseks soovitatud meetmeid rakendada (nt ei pruugi ta toodet sisaldava süstla küljest nõela eemaldada).

Üldiselt hindab veterinaarravimite komitee selles variandis sisalduvaid riske teiste võimalustega võrreldes kõige madalamaks. Veterinaararstid on läbinud ravimiohutuse, kliinilise meditsiini, loomapidamise ning loomade ohjamise ning kohtlemise alase erikoolituse. Nad on enamasti füüsiliselt aktiivsed inimesed ning tegelevad loomadega iga päev. Nende koolitus ning praktika sisaldab potentsiaalselt letaalsete toodete õiged säilitusviise.

## **6. Lisasoovitused võimalustele 3 kuni 5 korraga süstlasse võetava Micotili koguse ning maksimaalse lubatud pakendi suuruse või uue tooteretsepti kohta.**

Veterinaaravimite komitee ei pidanud vajalikuks ette kirjutada maksimaalset korraga süstlasse võetavat Micotili kogust. Selline ühekordse manustamiskoguse piiramine tähendaks mitme süsti tegemist ühele ja samale loomale. Vähendades maksimaalset võimalikku juhusliku süstega saadava ravimi kogust, põhjustaks see meede juhusliku inimekspositsiooni võimaluste sagenemise. See põhjustaks ravitavale loomale lisapinget fikstsioonijaja pikenemise ning mitmete süstekohtade tõttu, samuti väheneks süstekohtade arvu suurenemise tõttu ka toote kasutamisest saadav efekt. Lisaks esineb suur risk, et seda meetet tegelikkuses ei rakendataks.

Arvestades komitee soovitusi lubada ravimi kasutamine vaid veterinaararstidel, ei ole maksimaalse pakendi suuruse piirang oluline, sest toode jääb veterinaararsti hoole alla.

Veterinaaravimite komitee ei pidanud mõeldavaks ega kohaseks toote muutmist madalama kontsentratsiooniga lahuseks. Märkiti, et madalama kontsentratsiooniga ravim tähendaks esiteks terapeutilise annuse saavutamiseks vajalike manustamiskordade arvu suurenemist. Teiseks vajaks uus tooteretsept uusi kvaliteedi-, ohutus- ning efektiivsusuuringuid, mille teostamine ei pruugi olla mõeldav. Kolmandaks ei pruugi uus retseptisegu (väiksema kontsentratsiooniga lahus) tähendada reaalselt riski vähenemist inimesel, sest inimestel kõrvaltoimeid põhjustava annuse suurus ei ole teada, kuid arvatakse, et lisaks oleneb see ka veel indiviidi füüsilisest seisundist.

## RAVIMIOMADUSTE KOKKUVÖTTE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- komitee hindas direktiivi 2001/82/EÜ artikli 35 alusel ühenduse huvides tõstatatud probleemi, mis käsitles kasutajaohutust silmas pidades Micotili ning sama nime variatsioonide all, nagu on esitatud arvamuse I lisas, turustatavate toodete siseriiklike müügilubade andmise küsimust;
- komitee hindas müügiloa hoidjate poolt vastusena komitee poolt 16. juunil 2004 koostatud küsimuste nimekirjale esitatud informatsiooni ja 12. juulil 2005 esitatud lisateavet;
- komitee pidas ühehäälselt vajalikuks asjaomaste toodete ohutusnõuete ühtlustamist kogu Euroopa Liidus, et tagada kohane kasutajaohutus vastavalt tõstatatud probleemile, kas Micotili tooteinfo sõnastus tuleks kasutajaohutuse tagamiseks ühtlustada;
- komitee enamus otsustas tõstatatud probleemi suhtes, kas Micotili tooteinfo sõnastus tuleks kasutajaohutuse tagamiseks ühtlustada piiranguga anda ravimi kasutamiseõigus vaid veterinaararstidele, et kõnealune tingimus tuleks ühtlustada järgmiselt: “Kasutusõigus ainult veterinaararstidel”; seda tingimust peeti antud veterinaarmeditsiinitoote ohutu tarbimise põhialuseks;
- tõstatatud probleemi suhtes, kas Micotili tooteinfo sõnastus tuleks kasutajaohutuse tagamiseks ühtlustada maksimaalselt süstlasse võetava annuse osas, pidas komitee ühehäälselt sellise piirangu seadmist kogu Euroopa Liidus toimiva piisava kasutajaohutuse tagamise seisukohalt ebakohaseks meetmeks;

soovib veterinaarravimite komitee 18 häälega 27st ühtlustada siseriiklikult väljastatavate müügilubade tingimuste kasutajaohutust puudutav osa ning kasutustingimused (“Kasutusõigus ainult veterinaararstidel”); ravimiomaduste kokkuvõtte läbivaadatud aspektid on esitatud III lisas ning toote ohutu kasutamise puhul oluliseks peetavad tingimused, nagu on osutatud muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 36 lõikes 4, on esitatud IV lisas.

**III LISA**  
**RAVIMIOMADUSTE KOKKUVÕTE**

#### **Lõige 4.4 “Erihoiatused loomaliigiti”**

##### **Lambad**

Ärge süstige alla 15 kg kaaluvaid lambaid, sest eksisteerib reaalne risk üleannustamisest tingitud toksilisuse tekkeks. Üleannustamise vältimiseks on soovitatav lambad täpselt kaaluda. 2 ml suuruse või väiksema süstla kasutamine kergendab ravimi täpset doseerimist.

#### **Lõige 4.5 “Erihoiatused”**

##### **“Antud veterinaarravimit loomadele manustava isiku poolt rakendatavad spetsiaalsed ettevaatusabinõud”**

Ohutusosalased hoiatused kasutajale:

Raamitud teadaanne kollasel taustal:

**SELLE RAVIMI SÜSTIMINE INIMESELE VÕIB LÕPPEDA SURMAGA – OLGE  
ÄÄRMISELT ETTEVAATLIK, ET VÄLTIDA JUHUSLIKKU ENESESÜSTIMIST,  
NING JÄRGIGE TÄPSELT MANUSTAMISJUHISEID JA ALLPOOL ESITATUD  
JUHISEID**

- Seda toodet tohib loomale manustada ainult veterinaararst.
- Micotiliga täidetud süstlaga käies ei tohi nõel süstla küljes olla. Nõela võib süstla külge ühendada ainult süstla täitmiseks ning süste tegemiseks. Kõikide teiste tegevuste ajal peavad süstal ja nõel eraldi olema.
- Mitte kasutada automaatset süstimisvarustust.
- Loomad peavad olema kindlalt kinnitatud, kaasa arvatud läheduses olevad teised loomad.
- Micotiliga töötades ei tohi olla üksinda.
- Inimese süstimisel PÕÖRDUGE KOHE ARSTI POOLE ja võtke viaal või pakendi infoleht kaasa. Hoidke süstekohal külma kompressi (mitte otseselt jääd).

Täiendavad ohutusosalased hoiatused kasutajale:

- Vältige ravimi sattumist silma.
- Nahale sattumisel võib põhjustada nahaärritust. Kasutamise järel peske käsi.

## MÄRKUS ARSTILE

### **RAVIMI SÜSTIMINE INIMESTELE ON PÕHJUSTANUD SURMAJUHTUMEID.**

Toksilisus avaldub südamele ja veresoonkonnale ning see toksilisus võib tuleneda kaltsiumikanali blokaadist. Kaltsiumkloriidi intravenooset manustamist tuleks kaaluda vaid sel juhul, kui on kinnitust leidnud kokkupuude tilmikosiiniga.

Uuringutes koertega kutsus tilmikosiin esile negatiivset inotroopset toimet koos sellest tuleneva tahhükardiaga ning süsteemset arteriaalse vererõhu langust ja arteriaalse pulsi aeglustumist.

### **MITTE MANUSTADA ADRENALIINI EGA BEETAADRENERGILISI ANTAGONISTE, NÄITEKS PROPANOLOOLI.**

Sigadel suurendab adrenaliin tilmikosiinist põhjustatud surmajuhtumite tõenäosust.

Koertel avaldas ravi intravenoosse kaltsiumkloriidiga positiivset mõju vasaku vatsakese inotroopsele seisundile ja parandas mõningal määral vaskulaarset vererõhku ja tahhükardiat.

Prekliinilised andmed ja üks isoleeritud kliiniline aruanne näitavad, et kaltsiumkloriidi infusioon võib aidata inimesel tilmikosiinist põhjustatud muutusi vererõhus ja pulsisageduses tagasi pöörata.

Dobutamiini manustamist võib samuti kaaluda selle positiivsete inotroopsete mõjude tõttu, kuid tahhükardiat see ei mõjuta.

Kuna tilmikosiin püsib kudedes mitu päeva, tuleb südant ja veresoonkonda hoolikalt jälgida ja kasutada sümptomaatilist ravi.

Selle ühendiga kokkupuutunud patsientide ravimisel on arstil soovitatav pidada kliinilise ravi suhtes nõu oma riigi mürkaineteabeteenistusega: (*märkida siia keskuse telefoninumber*).

## **Lõige 4.9 " Annustatavad kogused ja manustamisviis "**

### **Manustamisviis**

Tõmmata vajalik doos pudelist süstlasse ning eemaldada süstal nõela küljest. Kui ravi vajab rohkem kui üks loom, jätta nõel järgmiste dooside võtmiseks ravimipudelisse. Fikseerida loom ning sisestada teine nõel subkutaanselt süstekohta. Süstimiskohaks soovitatakse valida õla taga rinnakorvi peal paiknev nahavolt. Ühendada süstal nõelaga ning manustada ravim nahavoldi põhja. Ühte süstekohta ei tohi manustada rohkem kui 20 ml ravimit.

## **Lõige 5.1 "Farmakodünaamilised omadused"**

Pärast tilmikosiini peroraalset või parenteraalset manustamist on süda põhiline elund, mida toksilisus ohustab. Südamele avalduvad mõjud on eelkõige pulsisageduse tõus (tahhükardia) ja südame kontraktiilsuse vähenemine (negatiivne inotroopne toime). Südamele ja veresoonkonnale avalduv toksilisus võib tuleneda kaltsiumikanali blokaadist.

Koertel avaldas pärast tilmikosiini manustamist ja mõningate muutuste tekkimist vaskulaarses vererõhus ja südame pulsisageduses CaCl<sub>2</sub> ravi positiivset mõju vasaku vatsakese inotroopsele seisundile.

Dobutamiin osaliselt tasakaalustas tilmikosiini poolt esile kutsutud negatiivseid inotroopseid mõjusid. Beetaadrenergilised antagonistid, näiteks propranolool, süvendasid koertel tilmikosiini negatiivset inotroopiat.

Sigadel põhjustas 10 mg tilmikosiini intramuskulaarne süstimine 1 kg kohta suurenenud higistamist, oksendamist ja krampe; 20 mg/kg põhjustas kolme sea surma neljast ning 30 mg/kg põhjustas kõigi 4

testitud sea surma. Tilmikosiini intravenoosne süstimine 4,5 kuni 5,6 mg 1 kg kohta, millele järgnes 1 ml epinefriini (1/1000) intravenoosne süstimine 2 kuni 6 korda põhjustas kõigi 6 süstitud sea surma. Sead, kellele manustati intravenoosselt 4,5 kuni 5,6 mg tilmikosiini 1 kg kohta ilma epinefriinita, jäid kõik ellu. Need tulemused näitavad, et intravenoosne epinefriin võib olla vastunäidustatud.



**IV LISA**  
**MÜÜGILOA ANDMISE TINGIMUSED**

**Kasutusõigus ainult veterinaararstidel.**

Ravimiomaduste kokkuvõtte läbivaadatud aspektid tuleks välja tuua toote märgistusel ning pakendi infolehel, nagu on sätestatud allpool.

## **MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

## **A. MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND – KÕIK OLEMASOLEVAD PAKENDISUURUSED

#### 7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

##### **Manustamisviis:**

Tõmmata vajalik doos pudelist süstlasse ning eemaldada süstal nõela küljest. Kui ravi vajab rohkem kui 1 loom, jätta nõel järgmiste dooside võtmiseks ravimipudelisse. Fikseerida loom ning sisestada teine nõel subkutaanselt süstekohta. Süstimiskohaks soovitatakse valida õla taga rinnakorvi peal paiknev nahavolt. Ühendada süstal nõelaga ning manustada ravim nahavoldi põhja. Ühte süstekohta ei tohi manustada rohkem kui 20 ml ravimit.

##### **Kasutamine lammastel**

Mitte süstida alla 15 kg kaaluvaid lambaid, sest eksisteerib reaalne risk üleannustamisest tingitud toksilisuse tekkeks. Üleannustamise vältimiseks on soovitatav lambad täpselt kaaluda. 2 ml suuruse või väiksema süstla kasutamine kergendab ravimi täpset doseerimist.

#### 9. ERIHOIATUSED

Ohutusalsed hoiatused kasutajale:

Raamitud teadaanne kollasel taustal:

**RAVIMI SÜSTIMINE INIMESELE VÕIB LÕPPEDA SURMAGA – OLGE  
ÄÄRMISELT ETTEVAATLIK, ET VÄLTIDA JUHUSLIKKU ENESESÜSTIMIST,  
NING JÄRGIGE TÄPSELT MANUSTAMISJUHISEID JA ALLPOOL ESITATUD  
JUHISEID**

- Seda toodet tohib loomale manustada ainult veterinaararst.
- Micotiliga täidetud süstlaga käies ei tohi nõel süstla küljes olla. Nõela võib süstla külge ühendada ainult süstla täitmiseks ning süste tegemiseks. Kõikide teiste tegevuste ajal peavad süstal ja nõel eraldi olema.
- Mitte kasutada automaatset süstimisvarustust.
- Loomad peavad olema kindlalt kinnitatud, kaasa arvatud läheduses olevad teised loomad.
- Micotiliga töötades ei tohi olla üksinda.
- Inimese süstimisel PÕÖRDUGE KOHE ARSTI POOLE ja võtke viaal või pakendi infoleht kaasa. Hoidke süstekohal külma kompressi (mitte otseselt jääd).

Täiendavad ohutusalsed hoiatused kasutajale:

- Vältige ravimi sattumist silma.
- Nahale sattumisel võib põhjustada nahaärritust. Pärast ravimi kasutamist peske käsi.

##### **MÄRKUS ARSTILE:**

Täpsema informatsiooni saamiseks vaadata etiketi tagakülge ning pakendi infolehte.

**13. LAUSE “AINULT LOOMADE RAVIKS” NING RAVIMI VÄLJASTAMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED VÕI -PIIRANGUD**

Ainult loomade raviks — väljastada üksnes veterinaararsti retsepti olemasolul.  
Ainult veterinaararsti poolt kasutamiseks.

## SISEPAKENDI ANDMED

### SISEPAKENDI (VIAALI) ETIKETT – KÕIK LUBATUD PAKENDISUURUSED

#### 7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne tarvitamist lugeda läbi pakendi infoleht.

#### 9. ERIHOIATUSED

##### **Kahepoolse etiketi esiküljel**

Ohutusalsed hoiatused kasutajale:

Raamitud teadaanne kollasel taustal:

**RAVIMI SÜSTIMINE INIMESELE VÕIB LÕPPEDA SURMAGA – OLGE  
ÄÄRMISELT ETTEVAATLIK, ET VÄLTIDA JUHUSLIKKU ENESESÜSTIMIST,  
NING JÄRGIGE TÄPSELT MANUSTAMISJUHISEID JA ALLPOOL ESITATUD  
JUHISEID**

- Seda toodet tohib loomale manustada ainult veterinaararst.
- Micotiliga täidetud süstlaga käies ei tohi nõel süstla küljes olla. Nõela võib süstla külge ühendada ainult süstla täitmiseks ning süste tegemiseks. Kõikide teiste tegevuste ajal peavad süstal ja nõel eraldi olema.
- Mitte kasutada automaatset süstimisvarustust.
- Loomad peavad olema kindlalt kinnitatud, kaasa arvatud läheduses olevad teised loomad.
- Micotiliga töötades ei tohi olla üksinda.
- Inimese süstimisel PÖÖRDUGE KOHE ARSTI POOLE ja võtke see viaal või pakendi infoleht kaasa. Hoidke süstekohal külma kompressi (mitte otseselt jääd).

Täiendavad ohutusalsed hoiatused kasutajale:

- Vältige ravimi sattumist silma.
- Nahale sattumisel võib põhjustada nahaärritust. Pärast ravimi kasutamist peske käsi.

##### **MÄRKUS ARSTILE:**

Täpsema informatsiooni saamiseks vaadata etiketi tagakülge ning pakendi infolehte.

**MÄRKUS ARSTILE**

**RAVIMI SÜSTIMINE INIMESTELE ON PÕHJUSTANUD SURMAJUHTUMEID.**

Toksilisus avaldub südamele ja veresoonkonnale ning see toksilisus võib tuleneda kaltsiumikanali blokaadist. Kaltsiumkloriidi intravenooset manustamist tuleks kaaluda vaid sel juhul, kui on kinnitust leidnud kokkupuude tilmikosiiniga.

Uuringutes koertega kutsus tilmikosiin esile negatiivset inotropset toimet koos sellest tuleneva tahhükardiaga ning süsteemset arteriaalse vererõhu langust ja arteriaalse pulsi aeglustumist.

**MITTE MANUSTADA ADRENALIINI EGA BEETAADRENERGILISI ANTAGONISTE, NÄITEKS PROPANOLOOLI.**

Sigadel suurendab adrenaliin tilmikosiinist põhjustatud surmajuhtumite tõenäosust.

Koertel avaldas ravi intravenoosse kaltsiumkloriidiga positiivset mõju vasaku vatsakese inotropsele seisundile ja parandas mõningal määral vaskulaarset vererõhku ja tahhükardiat.

Prekliinilised andmed ja üks isoleeritud kliiniline aruanne näitavad, et kaltsiumkloriidi infusioon võib aidata inimesel tilmikosiinist põhjustatud muutusi vererõhus ja pulsisageduses tagasi pöörata.

Dobutamiini manustamist võib samuti kaaluda selle positiivsete inotropsete mõjude tõttu, kuid tahhükardiat see ei mõjuta.

Kuna tilmikosiin püsib kudedes mitu päeva, tuleb südant ja veresoonkonda hoolikalt jälgida ja kasutada sümptomaatilist ravi.

Selle ühendiga kokkupuutunud patsientide ravimisel on arstil soovitatav pidada kliinilise ravi suhtes nõu oma riigi mürkaineteabeteenistusega: (*märkida siia keskuse telefoninumber*).

**13. LAUSE “AINULT LOOMADE RAVIKS” NING RAVIMI VÄLJASTAMIS- JA KASUTAMISTINGIMUSED JA PIIRANGUD**

Ainult loomade raviks — väljastada üksnes veterinaararsti retsepti olemasolul.

Kasutamiseõigus ainult veterinaararstidel.



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## PAKENDI INFOLEHT

### 8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISTEE(D) JA –MEETOD

#### Manustamisviis:

Tõmmata vajalik doos pudelist süstlasse ning eemaldada süstal nõela küljest. Kui ravi vajab rohkem kui üks loom, jätta nõel järgmiste dooside võtmiseks ravimipudelisse. Fikseerida loom ning sisestada teine nõel subkutaanselt süstekohta. Süstimiskohaks soovitatakse valida õla taga rinnakorvi peal paiknev nahavolt. Ühendada süstal nõelaga ning manustada ravim nahavoldi põhja. Ühte süstekohta ei tohi manustada rohkem kui 20 ml ravimit.

### 9. NÕUANDED KORREKTSEKS MANUSTAMISEKS

#### Kasutamine lammastel

Mitte süstida alla 15 kg kaaluvaid lambaid, sest eksisteerib reaalne risk üleannustamisest tingitud toksilisuse tekkeks. Üleannustamise vältimiseks on soovitatav lambad täpselt kaaluda. 2 ml suuruse või väiksema süstla kasutamine kergendab ravimi täpset doseerimist.

### 12. ERIHOIATUSED

Ohutusalsed hoiatused kasutajale:

Raamitud teadaanne kollasel taustal:

**RAVIMI SÜSTIMINE INIMESELE VÕIB LÕPPEDA SURMAGA – OLGE  
ÄÄRMISELT ETTEVAATLIK, ET VÄLTIDA JUHUSLIKKU ENESESÜSTIMIST,  
NING JÄRGIGE TÄPSELT MANUSTAMISJUHISEID JA ALLPOOL ESITATUD  
JUHISEID**

- Seda toodet tohib loomale manustada ainult veterinaararst.
- Micotiliga täidetud süstlaga käies ei tohi nõel süstla küljes olla. Nõela võib süstla külge ühendada ainult süstla täitmiseks ning süste tegemiseks. Kõikide teiste tegevuste ajal peavad süstal ja nõel eraldi olema.
- Mitte kasutada automaatset süstimisvarustust.
- Loomad peavad olema kindlalt kinnitatud, kaasa arvatud läheduses olevad teised loomad.
- Micotiliga töötades ei tohi olla üksinda.
- Inimese süstimisel PÕÖRDUGE KOHE ARSTI POOLE ja võtke see pakendi infoleht või viaal kaasa. Hoidke süstekohal külma kompressi (mitte otseselt jääd).

Täiendavad ohutusalsed hoiatused kasutajale:

- Vältige ravimi sattumist silma.
- Nahale sattumisel võib põhjustada nahaärritust. Pärast ravimi kasutamist peske käsi.

## MÄRKUS ARSTILE

### **RAVIMI SÜSTIMINE INIMESTELE ON PÕHJUSTANUD SURMAJUHTUMEID.**

Toksilisus avaldub südamele ja veresoonkonnale ning see toksilisus võib tuleneda kaltsiumikanali blokaadist. Kaltsiumkloriidi intravenooset manustamist tuleks kaaluda vaid sel juhul, kui on kinnitust leidnud kokkupuude tilmikosiiniga.

Uuringutes koertega kutsus tilmikosiin esile negatiivset inotroopset toimet koos sellest tuleneva tahhükardiaga ning süsteemset arteriaalse vererõhu langust ja arteriaalse pulsi aeglustumist.

### **MITTE MANUSTADA ADRENALIINI EGA BEETAADRENERGILISI ANTAGONISTE, NÄITEKS PROPANOLOOLI.**

Sigadel suurendab adrenaliin tilmikosiinist põhjustatud surmajuhtumite tõenäosust.

Koertel avaldas ravi intravenoosse kaltsiumkloriidiga positiivset mõju vasaku vatsakese inotroopsele seisundile ja parandas mõningal määral vaskulaarset vererõhku ja tahhükardiat.

Prekliinilised andmed ja üks isoleeritud kliiniline aruanne näitavad, et kaltsiumkloriidi infusioon võib aidata inimesel tilmikosiinist põhjustatud muutusi vererõhus ja pulsisageduses tagasi pöörata.

Dobutamiini manustamist võib samuti kaaluda selle positiivsete inotroopsete mõjude tõttu, kuid tahhükardiat see ei mõjuta.

Kuna tilmikosiin püsib kudedes mitu päeva, tuleb südant ja veresoonkonda hoolikalt jälgida ja kasutada sümptomaatilist ravi.

Selle ühendiga kokkupuutunud patsientide ravimisel on arstil soovitatav pidada kliinilise ravi suhtes nõu oma riigi mürkaineteabeteenistusega: *(märkida siia keskuse telefoninumber)*.

## 15. LISAINFO

Pärast tilmikosiini peroraalset või parenteraalset manustamist on süda põhiline elund, mida toksilisus ohustab. Südamele avalduvad mõjud on eelkõige pulsisageduse tõus (tahhükardia) ja südame kontraktiilsuse vähenemine (negatiivne inotroopne toime). Südamele ja veresoonkonnale avalduv toksilisus võib tuleneda kaltsiumikanali blokaadist.

Koertel avaldas pärast tilmikosiini manustamist ja mõningate muutuste tekkimist vaskulaarses vererõhus ja südame pulsisageduses CaCl<sub>2</sub> ravi positiivset mõju vasaku vatsakese inotroopsele seisundile.

Dobutamiin tasakaalustas osaliselt tilmikosiini poolt esile kutsutud negatiivseid inotroopseid mõjusid. Beetaadrenergilised antagonistid, näiteks propranolool, süvendasid koertel tilmikosiini negatiivset inotroopiat.

Sigadel põhjustas 10 mg tilmikosiini intramuskulaarne süstimine 1 kg kohta suurenenud higistamist, oksendamist ja krampe; 20 mg/kg põhjustas kolme sea surma neljast ning 30 mg/kg põhjustas kõigi 4 testitud sea surma. Tilmikosiini intravenoosne süstimine 4,5 kuni 5,6 mg 1 kg kohta, millele järgnes 1 ml epinefriini (1/1000) intravenoosne süstimine 2 kuni 6 korda põhjustas kõigi 6 süstitud sea surma. Sead, kellele manustati intravenoosselt 4,5 kuni 5,6 mg tilmikosiini 1 kg kohta ilma epinefriinita, jäid kõik ellu. Need tulemused näitavad, et intravenoosne epinefriin võib olla vastunäidustatud.