

## **I PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, FORMA, KONCENTRĀCIJA, LIETOŠANAS VEIDS, DZĪVNIĒKU  
SUGAS UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS TURĒTĀJI DAŽĀDĀS DALĪBVALSTĪS**

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Zāļu nosaukums	Koncentrācija	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums	Ieteicamā deva Lietošanas veids
Austrija	Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Vācija	<i>Micotil - Injektions- lösung für Rinder</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi (teļi un teles)	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara; subkutāni
Beļģija	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Beļģija	<i>Micotil</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi, aitas	Viena deva	10 mg uz 1 kg ķermeņa svara; subkutāni
Čehija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Austrija	<i>Micotil 300 inj. ad us. vet.</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Jaunlopi (govis) Nav lietojams govīm, no kurām iegūst pienu cilvēku uzturam	Viena deva	1 ml uz 30 kg ķermeņa svara (t.i., 10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara); subkutāni
Francija	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Francija	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi	Viena deva	10 mg uz 1 kg ķermeņa svara; subkutāni
Vācija	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Vācija	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi (nelietot slaucamām govīm)	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara, kas atbilst 1 ml Micotil 300 uz 30 kg ķermeņa svara; subkutāni
Grieķija	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Grieķija	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi, aitas	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara; subkutāni
Ungārija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Austrija	<i>Micotil 300 Injection A.U.V.</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi (teļi)	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara; subkutāni

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Zāļu nosaukums	Koncentrācija	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums	Ieteicamā deva Lietošanas veids
Īrija	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Lielbritānija	<i>Micotil Injection</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi un aitas	Viena deva	Visas aitu indikācijas un govju pneimonija. : 1 ml <i>Micotil</i> uz 30 kg ķermeņa svara (atbilst 10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara). Liellopu starppirkstu nekrobaciloze: 0,5 – 1 ml <i>Micotil</i> uz 30 kg ķermeņa svara (tas atbilst 5 - 10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara); subkutāni
Itālija	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Itālija	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi, aitas un truši	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml uz 30 kg ķermeņa svara); subkutāni
Nīderlande	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Nīderlande	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi un teļi līdz 2 gadu vecumam; aitas ārpus laktācijas perioda	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara; subkutāni
Polija	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pieto 00-193 Warsaw Polija	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi	Viena deva	1 ml uz 30 kg ķermeņa svara; subkutāni
Portugāle	Lilly Farma – Produtos Farmaceuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugāle	<i>Micotil</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Teļi	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara (1 ml uz 30 kg ķermeņa svara); subkutāni
Slovākija	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Slovākijas Republika	<i>Micotil</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Jaunlopi	Viena deva	10 mg <i>Tilmicosinum</i> uz 1 kg ķermeņa svara, kas atbilst 1 ml uz 30 kg ķermeņa svara, 3 - 4 dienas; subkutāni

Dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības turētājs	Zāļu nosaukums	Koncentrācija	Zāļu forma	Dzīvnieku suga	Lietošanas biežums	Ieteicamā deva Lietošanas veids
Slovēnija	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovēnija	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi	Viena deva	10 mg <i>Micotil 300</i> uz 30 kg ķermeņa svara (10 ml tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara); subkutāni
Spānija	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spānija	<i>Micotil 300</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi	Viena deva	10 mg tilmikozīna uz 1 kg ķermeņa svara; subkutāni
Lielbritānija	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Lielbritānija	<i>Micotil</i>	300 mg/ml	Injekcijas šķīdums	Liellopi; aitas (virs 15 kg)	Viena deva	Aitām: 10 mg uz 1 kg ķermeņa svara. Liellopiem: 10 mg uz 1 kg ķermeņa svara (pneimonija); 5 mg uz 1 kg ķermeņa svara (starppirkstu nekrobaciloze); subkutāni

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO  
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMEA)**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### MICOTIL ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

#### Ievads

Tilmikozīns ir makrolīdu rindas antibiotiskā viela, kas sintezēt no tilozīna. Tā antibakteriālais spektrs ir līdzīgs tilozīna spektram ar palielinātu aktivitāti pret *Pasteurella multocida* un *Pasteurella haemolytica*.

Lielas tilmikozīna devas injicēšana cilvēkiem var izraisīt nāvi.

Tika izteiktas bažas par esošajiem drošības brīdinājumiem un noteikumiem par šo zāļu lietošanu, kas pasargā lietotājus no pašinjicēšanās un brīdina par iespējamām nopietnām sekām, kā arī uzsvērta nepieciešamība sniegt vajadzīgo informāciju par medicīnisko palīdzību šādos gadījumos vai zāļu ļaunprātīgas izmantošanas (pašnāvības) gadījumā.

Savienotajās Valstīs tika ziņots par diviem letāliem iznākumiem pēc nejaušas *Micotil* injicēšanas, taču Eiropā kopš *Micotil* ieviešanas nav zināmi nejaušas injicēšanas gadījumi ar letālām sekām. Tomēr ir ziņas par smagām nevēlamām blakusparādībām pēc nejaušas injicēšanas. Dažos šādos gadījumos bija nepieciešama hospitalizācija.

#### Kopējais riska novērtējums

Riska-: ieguvumu analīze *Micotil* gadījumā ir samērā sarežģīta, un ir rūpīgi jāapsver dažādi riska pārvaldīšanas priekšlikumi.

#### Ieguvumi

*Micotil* injicē vienreiz un nelielā daudzumā, tāpēc tā lietošana ir vienkārša, saudzīga pret dzīvniekiem un ļauj viegli ievērot ārstēšanas shēmu. Tas, ka zāles ievada zem ādas, arī var uzskatīt par ieguvumu no pārtikas produktu (muskulu) kvalitātes viedokļa, salīdzinot ar dažām t.s. ilgstošas darbības formām, piemēram, tetraciklīniem. Priekšrocības, ko sniedz ārstēšana ar *Micotil*, ir dzīvnieku ārstēšana ar efektīvu antibakteriālo līdzekli. Turklāt, antibakteriāli iedarbīgā tilmikozīna terapeitiskā koncentrācija plaušās ir novērojama jau vienas stundas laikā pēc *Micotil* ievadīšanas dzīvniekiem. Šīs zāles jau lieto samērā ilgu laiku un par to efektivitāti īpašu šaubu nav. Taču nav iesniegti arī pierādījumi *Micotil* priekšrocībām salīdzinājumā ar citām apstiprinātajām antibakteriālām zālēm.

Tilmikozīns ir antibakteriāla viela, kas nav paredzēta cilvēkiem; cilvēku baktēriju rezistence pret tilmikozīnu ir ļoti zema (augsta) (avots: DANMAP). Piemēram, tilmikozīns ir neaktīvs pret *Salmonella spp.* un *E. coli*, divām baktērijām, kas bieži ir atbildīgas par pārtikas produktu izraisītām cilvēku slimībām. Varbūtība, ka šajos patogēnos var izveidoties rezistence pēc saskares ar tilmikozīnu, kas izmantots dzīvnieku ārstēšanā, tiek uzskatīta par niecīgu.

#### Riska faktori

Tilmikozīna injicēšana ir nāvējoša vairāku sugu dzīvniekiem, ieskaitot primātus (30 mg/kg deva izraisa pērtiķu nāvi), galvenokārt tā kardiotoksicitātes dēļ. Šāda kardiotoksicitāte ir novērota arī cilvēkiem (galvenokārt pēc apzinātas, bet 2 zināmos gadījumos ārpus ES, pēc nejaušas *Micotil* injekcijas). Nopietnas toksicitātes un nāves risks ir saistāms ar aptuveni 5 µg/ml koncentrāciju plazmā, kamēr 1-2 µg/ml koncentrācija plazmā neizraisa nāvi. Dati, kas gūti, izmeklējot apzinātas intramuskulāras injekcijas sekas 13 gadījumos, liecina par to, ka 60% cilvēku, kam ievadīts 10 - 12 ml *Micotil*, iestājas nāve.

Ņemot par pamatu cilvēka standartsvaru 60 kg, atbilstošā deva ir 50 - 60 mg/kg ķermeņa svara. Izzīvošanas iespējas ievērojami palielinās, lietojot pareizus medicīniskos līdzekļus. Tomēr, pamatojoties uz pieejamiem datiem, nav iespējams noteikt devu, kas cilvēkiem neizraisītu nevēlamus efektus. Ir zināms, ka 2 - 3 ml deva izsauc nevēlamus efektus.

Ir acīmredzams, ka var notikt nejaūša injicēšanās, taču parasti ievadītais tilpums ir neliels. Ļoti reti šis tilpums pārsniedz 1-2 ml, tāpēc ir maza varbūtība, ka tam var būt letālas sekas. Tomēr ir jāievieš praksē daži pasākumi, lai samazinātu nejaušas pašinjicēšanās risku.

Tika iesniegti papildu dati no 4 pētījumiem par iespējamo tilmikozīna darbības mehānismu uz sirds funkciju un iespējamiem ārstnieciskiem pasākumiem. Vienā eksperimentā L-tipa Ca kanāla bloķēšanas profila pētīšanai tika izmantoti izolēti cilvēka sirds priekškambara miocīti. Tika konstatēts, ka tilmikozīns proporcionāli devai samazina ICa amplitūdu ar  $IC_{50} = 26.75 \mu M$ . Šis sirds strāvas blokāde ir iespējams negatīvo inotropo efektu mehānisms. Tos novēroja pēc ķīmiskā savienojuma ievadīšanas nenarkotizētiem suņiem. Vēlākie pētījumi tika veikti, lai noteiktu, vai intravenozi ievadīts kalcija hlorīds saīsina vai mazina šo tilmikozīna toksisko efektu.  $CaCl_2$  ievadīšana izraisa pozitīvu inotropo efektu uz kreisā priekškambara inotropijas stāvokli pēc tilmikozīna ievadīšanas bīgliem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieku pārstāvis papildus norādīja uz ziņojumu par nejaūšu injekciju cilvēkiem, kad  $CaCl_2$  bija lietots kā daļa no pacienta neatliekamās ārstēšanas pasākumiem.

Lai gan  $CaCl_2$  infūzijas patiesā nozīme pēc tilmikozīna ievadīšanas cilvēkiem ierobežoto pieejamo datu dēļ nav pārliecinoši pierādīta, tiek norādīts, ka  $CaCl_2$  infūzija var palīdzēt cilvēkiem atjaunot sākotnējo asinsspiedienu un sirds ritmu.

Papildu risks ir saistīts ar to, ka dažas vielas, jo īpaši adrenalīns, ko izmanto kā standartlīdzekli neatliekamajā medicīnā, var pastiprināt tilmikozīna nevēlamos efektus. Dažas citas (piem., dobutamīns) eksperimentos uz dzīvniekiem (cūkas un suņi) daļēji novērš tilmikozīna iedarbību uz sirdi.

Rezultāti, kas iegūti papildu pētījumā, kurā cūkām kā ārstēšanas līdzekli intravenozi ievadīta tilmikozīna toksicitātes novēršanai ievadīja adrenalīnu, pārliecinoši parāda, ka intravenoza adrenalīna ievadīšana var būt kontrindicēta sakarā ar augsto mirstības līmeni ārstētajā grupā.

### **Ekspozīcijas novērtējums**

Pirms nevēlamu cilvēka reakciju uz *Micotil* kvantitatīvā riska novērtējuma ir jānorāda, ka veterinārās farmakovigilances ietvaros reakciju biežuma kalkulācijas var uzskatīt tikai par aptuvenām, kuras ietekmē daudzi mainīgi faktori, kur nebūt ne mazsvarīgi faktori ir neskaidrība par īstenībā izmantotajām devām, kuras ir izmantotas ārstēto dzīvnieku skaita aprēķinos, kā arī ziņojumu par nelabvēlīgo reakciju biežumu neatbilstību reālajam skaitam.

Paturot prātā augstāk minēto, un balstoties uz datiem par *Micotil* pārdošanu visā pasaulē kopš 1999. gada, ko iesniedzis reģistrācijas apliecības īpašnieku pārstāvis, un 2 nejaūšām nāvējošām injekcijām cilvēkiem, kas līdz šim ir reģistrētas ASV, cilvēka nāves gadījumu var novērtēt kā mazāku par 1 gadījumu uz 60 miljoniem injekciju<sup>1</sup>. Šis novērtējums nav saņēmis neatkarīgu apstiprinājumu. Tā kā tipiska zāļu deva pieaugušām aitām ir 1 - 5 ml un pieaugušiem govslomiem 15 - 20 ml, ir grūti precīzi novērtēt cilvēku reakciju vai nāves gadījumu biežumu. Līdz šim divu zināmo nāves gadījumu upuri ir fermeri un abos gadījumos nevēlamo blakusparādību novēršanai lietoja adrenalīnu, kas tiek uzskatīts par kontrindicētu pēc tilmikozīna iedarbības uz cilvēku. ES nav ziņu par nāves gadījumiem pēc nejaūšas *Micotil* injekcijas.

Reģistrācijas apliecības īpašnieku pārstāvis ir novērtējis *Micotil* nejaūšas injekcijas vai nejaūšas pašinjicēšanās biežumu kā vienu uz 1,6 miljoniem ievadīšanas gadījumu, ar kopējo gadījuma rakstura kontakta biežumu cilvēkiem kā 3 uz vienu miljonu ievadīšanas gadījumu. Kopš 1999. g. kopumā ir ziņots par 520 cilvēku eksponēšanas gadījumiem, no tiem 509 bija nejaūši. No šiem 509 gadījumiem, 214 gadījumos saskare ar zālēm nav notikusi injekcijas rezultātā, bet 295 gadījumos - injekcijas rezultātā, turklāt visbiežāk tie ir bijuši nelieli ieskrābājumi ar adatu.

Jāņem vērā, ka visās pasaules valstīs, kurās tirgo zāles, var nebūt sistēmas pienācīgai aizdomīgu nevēlamo blakusreakciju reģistrēšanai. Bez tam, situācija ir dinamiska un var mainīties, kad parādās jauni gadījumi.

---

<sup>1</sup> Injekciju (devu) skaita kalkulācija ASV balstās uz 10 mg/kg devas govslomiem ar vidējo svaru 250 kg (90%) un 10% aitu (ķermeņa svars 30 kg). ES vidējais govsloma svars tika ņemts 150 kg (90% no pārdotā daudzuma), bet vidējais aitu dzīvsvars tika ņemts 30 kg.

## Kvalitatīvs riska novērtējums

Veterināro zāļu komiteja piekrīt reģistrācijas apliecības īpašnieku pārstāvim, ka "letāla iznākuma risks no nejaušas pašinjicēšanas/apzinātas pašinjicēšanās ir atkarīgs no šādiem faktoriem: devas, nepiesietiem dzīvniekiem, pie pilnšļirces pievienotām nenosegtām adatām, darbošanās vienatnē, pieejamas informācijas trūkuma ārkārtas gadījumu vai veselības aprūpes speciālistiem, lai noteiktu piemērotu ārstēšanu".

Ņemot vērā apstākļu dažādību fermās dažādās ES dalībvalstīs, uz kurām attiecas novērtējums, dažādās fermeru iespējas attiecīgajās ES dalībvalstīs, kā arī jaunākās tendences turēt vairāk zīdošu dzīvnieku, un strādājošo trūkumu dažās ES dalībvalstīs, Veterināro zāļu komiteja nepiekrīt reģistrācijas apliecības īpašnieku pārstāvim, ka **visi** "profesionālie" lauksaimnieki ir uzskatāmi par pieredzējušiem un zinošiem.

Atzīstot, ka lauksaimniecības prakse ASV, kur tika ziņots par nejaušiem nāves gadījumiem, ievērojami atšķiras no lauksaimniecības prakses ES, var būt nepieciešamas dažādas pieejas riska novēršanai ASV un ES.

Citi būtiski riska novērtēšanas aspekti ietver faktu, ka zāļu ievadīšana liellopiem, iespējams, ir saistīta ar lielāku nopietnu nevēlamo efektu risku cilvēkiem, nekā aitu gadījumā, tādēļ ka pieauguši liellopi var būt fiziski bīstamāki un lietojamie tilpumi ir lielāki. Pretstatā tam, šķiet iespējams, ka neletālu seku risks cilvēkiem pēc zāļu ievadīšanas aitām būs augstāks nekā liellopiem, jo aitām ir vajadzīga mazāka deva un zāles šiem dzīvniekiem var ievadīt biežāk. Smagu efektu risku varētu samazināt uzlabojumi konsultācijās ārstiem un piemērotas medicīniskās informācijas pieejamība pēc saindēšanās, jo tad būtu pieejama efektīvāka palīdzība slimnīcā. Tomēr ir iespējams, ka, ja zāles turpinās lietot nespeciālisti, jebkādiem uzlabojumiem medicīniskajās konsultācijās un palīdzībā slimnīcā var būt tikai akadēmiska nozīme, jo vajadzīgā medicīniskā palīdzība var nākt par vēlu.

## Riska novēršanas iespēju apspriešana

Tālāk tiek sīkāk apskatītas vairākas Veterināro zāļu komitejas apsvērtās riska samazināšanas iespējas. Teorētiski būtu iespējamas arī citas pasākumu kombinācijas, taču tās nedotu būtiski atšķirīgu ieguldījumu riska novēršanā un tāpēc netiek apspriestas.

### 1. Zāļu izņemšana no ES tirgus

Veterināro zāļu komitejas veiktajā riska novēršanas analīzē tika apsvērta *Micotil* izņemšana no tirgus ES, kas līdz nullei samazinātu letālo gadījumu skaitu un jebkādas nevēlamās reakcijas cilvēkiem.

Ņemot vērā iepriekš izklāstītos ieguvumus, ko dod šīs zāles, kas balstās uz reģistrācijas apliecības īpašnieku pārstāvja sniegtajiem pierādījumiem, Veterināro zāļu komiteja uzskata, ka šāda pieeja tomēr būtu neadekvāta. Tiek ņemts vērā, ka šāda rīcība samazinātu terapeitisko līdzekļu klāstu, kas ir pieejams efektīvai dzīvnieku slimību ārstēšanai.

### 2. Status quo saglabāšana

Teorētiska riska samazināšanas iespēja būtu *status quo* saglabāšana attiecībā pret atšķirībām dažādās ES dalībvalstīs, kas saistītas ar brīdinājumiem lietotājiem par drošību, un par papildu drošības pasākumiem, piemēram, šļircē iepildītā tilpuma ierobežošanu, vai atļauju to lietot tikai veterinārārstiem.

Veterināro zāļu komiteja uzskata, ka tas nav apmierinošs risinājums, ņemot vērā potenciālo nāves risku cilvēkiem.

### 3. Ieteikumi par vienotiem, stingrākiem ES lietotāju drošības brīdinājumiem, ieskaitot padomus ārstiem par piemērotu ārstēšanu, kā arī par piemērotiem apmācības pasākumiem lietotājiem, bez papildu ierobežojumiem

Vienotos, stingrākos drošības brīdinājumos lietotājiem ir jāietver:

- skaidri brīdinājumi, ka produkta injicēšana cilvēkiem var izraisīt nāvi;



- norādījumi par drošu zāļu lietošanu (lietojiet dažādas adatas zāļu iepildīšanai un injicēšanai dzīvniekam, vienmēr atvienojiet šļirci no adatas transportēšanas laikā);
- norādījumi par atbilstošu dzīvnieku savaldīšanu (ārstējamā un citu tuvumā esošo);
- ieteikums nestrādāt vienatnē;
- ieteikums nodot ārstam flakonu vai lietošanas pamācību nejaušas injicēšanas gadījumā;
- norādījumi ārstam lietošanas pamācībā un zāļu aprakstā, kur izklāstīti *Micotil* zināmie efekti uz cilvēkiem, ārstēšanas paņēmieni, no kuriem ir jāizvairās, vielas, kas var daļēji novērst zināmus *Micotil* efektus, kā arī norādīti valsts toksikoloģijas centru tālruņa numuri.

Reģistrācijas apliecību īpašnieki veiks piemērotus apmācības pasākumus lietotājiem (galvenokārt lauku iedzīvotājiem).

Šim variantam piemīt šādi riska faktori:

- ir jāapmāca lietotāji, lai nodrošinātu pienācīgu drošības brīdinājumu ievērošanu. Veterināro zāļu komiteja apzinās, ka apmācības pasākumi nevarēs sasniegt 100% mērķauditorijas - lietotājus, un tie būs jāatkārto ar regulāriem intervāliem, lai sasniegtu augstu izpratnes līmeni. Piedāvāto pasākumu neveiksmes risks tiek uzskatīts par ļoti reālu;
- zāļu lietotāji, lai gan daļa no tiem var būt ar augstu kvalifikāciju un pieredzi rīcībā ar fermu dzīvniekiem, visticamāk ievērojami atšķirsies viens no otra attiecībā uz pieredzi rīcībā ar zālēm, kurām ir augsts toksiskuma potenciāls, un uz to pielietošanu. Ievērojams skaits šādu lietotāju var pilnībā neizprast brīdinājumu nozīmi un:
  - o pilnībā neveikt pasākumus, kas paredzēti viņu personīgai drošībai (t.i., brīdinājumu nestrādāt vienatnē visticamāk ignorēs; lietotāji var nenotemt adatu no šļirces, kas satur zāles un var nepilnīgi saprast nejaušas injicēšanas sekas);
  - o nepareizi glabāt zāles, potenciāli pieļaujot vieglāku pieejamību nepareizai lietošanai un ļaunprātīgai izmantošanai;
  - o var nepiemērotā veidā lietot zāles, kas palikušas pāri pēc sākotnēji ārstētā(o) dzīvnieka(u), vēlākā laikā, ar no tā izrietošu risku.

#### **4. Ieteikumi par vienotiem, stingrākiem ES lietotāju drošības brīdinājumiem, ieskaitot padomus ārstiem par piemērotu ārstēšanu, atļauju lietot tikai veterinārārstiem, kā arī par piemērotiem apmācības pasākumiem lietotājiem**

Vienotos, stingrākos drošības brīdinājumos lietotājiem jāietver:

- skaidru brīdinājumu, ka zāļu injicēšana cilvēkiem var izraisīt nāvi;
- norādījumi par drošu zāļu lietošanu (lietojiet dažādas adatas zāļu iepildīšanai un injicēšanai dzīvniekam, vienmēr atvienojiet šļirci no adatas transportēšanas laikā);
- norādījumi par atbilstošu dzīvnieku savaldīšanu (ārstējamā un citu tuvumā esošo);
- ieteikums nestrādāt vienatnē;
- ieteikums nodot ārstam flakonu vai lietošanas pamācību nejaušas injicēšanas gadījumā;
- norādījumi ārstam lietošanas pamācībā un zāļu aprakstā, kur izklāstīti *Micotil* zināmie efekti uz cilvēkiem, ārstēšanas paņēmieni, no kuriem ir jāizvairās, vielas, kas var daļēji novērst zināmus *Micotil* efektus, kā arī norādīti valsts toksikoloģijas centru tālruņa numuri.

Būtu nepieciešama zināmas formas dokumentācija, kurā tiktu atzīmēts izsniedzošā veterinārārsta atzinums par personas atbilstošu kvalifikāciju, un kurā persona ar atbilstošu kvalifikāciju arī apliecinātu izpratni par riskiem, ko rada šīs zāles, to ietekmi uz personīgo drošību, un izpratni attiecībā uz drošu uzglabāšanu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieki veiks piemērotus apmācības pasākumus lietotājiem (veterinārārstiem un lauku iedzīvotājiem).

Šis variants ietver šādus tam piemītošus riskus:

- Veterināro zāļu komiteja apzinās, ka apmācības pasākumi nevarēs sasniegt 100% mērķauditorijas, un būs nepieciešama atkārtošana ar regulāriem intervāliem, lai sasniegtu augstu izpratnes līmeni.

Tomēr tas, ka ārstējošajam veterinārārstam ir jāapliecina lietotāja kompetence, abām pusēm parakstot veidlapu, vārētu mazināt neveiksmes risku šajā pasākumu daļā;

- Lai gan šajā variantā *Micotil* lietotāji varētu labāk izprast ieteikto brīdinājumu ietekmi, risks, kas, iespējams, būtu mazāks nekā 3. variantā, saglabājas šādos apstākļos:
  - o var pilnībā neveikt pasākumus, kas paredzēti viņu personīgai drošībai (t.i., brīdinājumu nestrādāt vienatnē visticamāk ignorēs; lietotāji var nenoņemt adatu no šļirces, kas satur zāles un var nepilnīgi saprast nejaušas injicēšanas sekas);
  - o zāles netiek pienācīgi uzglabātas, kas potenciāli noved pie vieglākas pieejamības nepareizai un ļaunprātīgai lietošanai;
  - o var nepiemērotā veidā lietot zāles, kas palikušas pāri pēc sākotnēji ārstētā(o) dzīvnieka(u), vēlākā laikā, ar no tā izrietošo risku.

### **5. Ieteikumi par vienotiem, stingrākiem ES lietotāju drošības brīdinājumiem, ieskaitot padomus ārstiem par piemērotu ārstēšanu, atļauju lietot tikai veterinārārstiem, kā arī par piemērotiem apmācības pasākumiem lietotājiem**

Vienotos, stingrākos drošības brīdinājumus lietotājiem jāietver:

- skaidrs brīdinājums, ka zāļu injicēšana cilvēkiem var izraisīt nāvi;
- norādījumi par drošu zāļu lietošanu (lietojiet dažādas adatas zāļu iepildīšanai un injicēšanai dzīvniekam, vienmēr atvienojiet šļirci no adatas transportēšanas laikā);
- norādījumi par atbilstošu dzīvnieku savaldīšanu (ārstējamā un citu tuvumā esošo);
- ieteikums nestrādāt vienatnē;
- ieteikums nodot ārstam flakonu vai lietošanas pamācību nejaušas injicēšanas gadījumā;
- norādījumi ārstam lietošanas pamācībā un zāļu aprakstā, kur izklāstīti *Micotil* zināmie efekti uz cilvēkiem, ārstēšanas paņēmieni, no kuriem ir jāizvairās, vielas, kas var daļēji novērst zināmus *Micotil* efektus, kā arī norādīti valsts toksikoloģijas centru tālruna numuri.

Zāļu lietošana jāatļauj tikai veterinārārstiem.

No reģistrācijas apliecības īpašnieka puses praksē būtu jāveic piemērota apmācība veterinārārstiem, lai nodrošinātu veterinārārstu zināšanas par izmaiņām šo zāļu novērtējumā.

Šim variantam piemīt šāds risks:

- saglabājas risks, ka veterinārārsti var pilnībā neievērot ieteiktos pasākumus, lai pilnībā panāktu personīgo drošību (piem., lietotājs var nenoņemt adatu no zāles saturošās šļirces).

Kopumā Veterināro zāļu komiteja uzskata, ka šim variantam piemīt vismazāk riska. Veterinārārsti ir speciāli apmācīti zāļu drošībā, klīniskajā medicīnā, lopkopībā, dzīvnieku savaldīšanā un darbā ar tiem. Viņi ir fiziski spējīgi un ikdienā iesaistīti darbā ar dzīvniekiem. Viņi ir apmācīti un pieredzējuši potenciāli letālu zāļu uzglabāšanā.

### **6. Papildu ieteikumi 3. - 5. variantā attiecībā uz *Micotil* daudzumu, kas iepildāms šļircē, vai maksimālo iepakojuma lielumu vai zāļu formas maiņu**

Veterināro zāļu komiteja neuzskatīja par vajadzīgu ieteikt ierobežojumu šļircē iepildītā *Micotil* daudzumam. Šāds tilpuma ierobežojums izraisītu nepieciešamību ievadīt zāles vienam dzīvniekam vairākkārt. Lai gan šāds pasākums samazinātu maksimālo daudzumu, kas ir pieejams lietotājam nejaušai injicēšanai, tas palielinātu nejauša kontakta varbūtību ar cilvēkiem. Šis pasākums papildus palielinātu ārstējamo dzīvnieku stresu ar ilgāku savaldīšanas laiku un vairākām injekcijām, kā arī samazinātu ieguvumu no produkta, sakarā ar vairākām injekcijas vietām. Papildus tam, ir liels risks, ka šis pasākums tiktu ignorēts.

Ievērojot Komitejas priekšlikumu atļaut lietošanu tikai veterinārārstiem, maksimālā iepakojuma ierobežojums ir nebūtisks, jo zāles paliks veterinārārsta uzraudzībā.

Veterināro zāļu komiteja neuzskatīja par iespējamu vai piemērotu ieteikt zāļu formas izmaiņas, samazinot to stiprumu. Tā atzīmēja, ka zāles ar mazāku stiprumu vispirms palielinās ievadīšanu skaitu,

kas nepieciešamas, lai sasniegtu terapeitisko devu. Otrkārt, zāļu formas izmaiņas radītu nepieciešamību veikt jaunus kvalitātes, nekaitīguma un efektivitātes pētījumus, kas var nebūt izpildāmi. Treškārt, formas maiņa uz mazāka stipruma zālēm var nedot jūtamu riska samazinājumu, jo cilvēkiem nevēlamos efektus izraisošā deva nav zināma un var mainīties atkarībā no indivīda fiziskā stāvokļa.

## PAMATOJUMS IZMAIŅĀM ZĀĻU APRAKSTĀ:

Ņemot vērā, ka

- Komiteja novērtēja pārskatu, kas iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 35. pantu Kopienas interesēs attiecībā uz lietotāja drošību valsts reģistrācijas atļaujās saistībā ar *Micotil* vai tā nosaukuma variantiem, kas uzskaitīti šā atzinuma I pielikumā;
- Komiteja izskatīja informāciju, ko iesnieguši reģistrācijas apliecību īpašnieki, kā atbildi uz jautājumiem, kurus apstiprinājusi Komiteja 2004. g. 16. jūnijā un papildu informāciju, kas iesniegta 2005. g. 12. jūlijā;
- Komiteja, novērtējot pārskata jautājumu vai ir nepieciešamība zāļu literatūrā saskaņot formulējumu brīdinājumam par *Micotil* lietotāju drošību, vienprātīgi uzskatīja par nepieciešamu, ka brīdinājumi lietotājiem par drošību ir jāsaskaņo visā ES, lai panāktu atbilstošu lietotāju drošību;
- Komiteja, izskatījusi pārskata jautājumu, vai formulējumu par *Micotil* lietotāju drošību zāļu literatūrā būtu jāsaskaņo attiecībā uz atļauju lietot tikai veterinārārstiem, ar balsu vairākumu pieņēma, ka lietošanas atļauja ir jāsaskaņo šādi: "Lietot drīkst tikai veterinārārsti"; šo apstākli uzskatīja par būtisku veterināro zāļu drošai lietošanai;
- Komiteja, izskatījusi pārskata jautājumu, vai *Micotil* zāļu literatūrā būtu jāsaskaņo formulējums par šļircē piegādājamo tilpumu saistībā ar lietotāju drošību, vienprātīgi uzskatīja, ka šāds ierobežojums nav piemērots pasākums, lai panāktu atbilstošu lietotāju drošību ES ietvaros.

veterināro zāļu komiteja iesaka ar 18 balsu no 27 balsīm vairākumu, ka brīdinājumi attiecībā uz lietotāja drošību valstu izsniegtajās reģistrācijas apliecībās ir jāsaskaņo, un ka lietošanas noteikumi ir jāsaskaņo formā: "Lietot drīkst tikai veterinārārsti"; izmaiņas zāļu aprakstā ir izklāstītas III pielikumā, un noteikumi, kas tiek uzskatīti par būtiskiem zāļu drošai lietošanai, atbilstoši Direktīvas 2001/82/EK 36. panta 4. punktam (ar grozījumiem) ir izklāstīti IV pielikumā.

**III PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTA GROZĪJUMI**

#### **4.4. apakšpunkts “Īpaši brīdinājumi par katru mērksugu”**

##### **Aitas**

Neinjicēt jēriem, kas sver mazāk par 15 kg, jo pastāv reāls pārdozēšanas toksicitātes risks. Lai izvairītos no pārdozēšanas, ir svarīgi jērus nosvērt precīzi. Precīzu dozēšanu atvieglos 2 ml vai mazākas šļirces lietošana.

#### **4.5. apakšpunkts “Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā”**

##### **“Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kas ievada zāles dzīvniekiem”**

Piesardzības brīdinājumi lietotājam:

Paziņojums ierāmējumā uz dzeltena fona:

**ŠO ZĀĻU INJICĒŠANA CILVĒKIEM VAR IZRAISĪT NĀVI – IEVĒROJIET VISLIELĀKO PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS PAŠINJICĒŠANĀS, UN PRECĪZI IZPILDIET NORĀDĪJUMUS PAR IEVADĪŠANU UN ŠEIT IETVERTĀS VADLĪNIJAS**

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārsti.
- Nekad nepārnēsājiet ar *Micotil* piepildītu šļirci, kurai pievienota adata. Adatu drīkst pievienot šļircei tikai tad, kad uzpilda šļirci vai izdara injekciju. Visu pārējo laiku turiet šļirci un adatu atsevišķi.
- Nelietojiet automātisko injekciju ierīci.
- Nodrošiniet pareizu dzīvnieku savaldīšanu, ieskaitot arī apkārtējos dzīvniekus.
- Lietojot *Micotil*, nestrādājiet vienatnē.
- Ja notikusi injicēšana cilvēkam, NEKAVĒJOTIES MEKLĒJIET MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU un paņemiet līdz flakonu vai lietošanas instrukciju. Pielieciet injekcijas vietai ledus kompresi (nelieciet klāt ledu tieši).

Papildu brīdinājumi par drošību lietotājam:

- Izvairieties no kontakta ar acīm.
- Kontakts ar ādu var izraisīt sensibilizāciju. Mazgājiet rokas pēc lietošanas.

## PIEZĪME ĀRSTAM

### **ŠO ZĀĻU INJICĒŠANAI CILVĒKIEM IR BIJUŠAS LETĀLAS SEKAS.**

Toksiskās iedarbības mērķorgāni ir sirds un asinsvadu sistēma. Toksicitātes pamatā var būt kalcija kanālu blokāde. Kalcija hlorīda ievadīšanu vēnā var izdarīt tikai tad, ja ir pozitīvi pierādījumi kontaktam ar tilmikozīnu.

Pētījumos ar suņiem tilmikozīns inducēja negatīvu inotropo efektu un tam sekojošu tahikardiju, kā arī sistēmisku asinsspiediena un arteriālā pulsa spiediena samazināšanos.

### **NEIEVADIET ADRENALĪNU VAI BETA ADRENERĢISKOS ANTAGONISTUS, PIENMĒRAM, PROPRANOLOLU.**

Adrenalīns potencē letalitāti, ko tilmikozīns izsauc cūkām.

Suņiem kalcija hlorīda ievadīšana vēnā deva pozitīvu efektu uz kreisā priekškambara inotropo stāvokli un nedaudz uzlaboja spiedienu asinsvados un samazināja tahikardiju.

Pirmsklīniskas dati un atsevišķi klīniskie ziņojumi norāda, ka kalcija hlorīda infūzija var palīdzēt novērst cilvēkiem tilmikozīna izraisītās izmaiņas asinsspiedienā un sirds ritmā.

Jāapsver dobutamīna lietošana, jo tam ir pozitīvs inotropais efekts, lai gan tas neietekmē tahikardiju.

Tā kā tilmikozīns saglabājas audos vairākas dienas, kardiovaskulārā sistēma ir rūpīgi jāmonitore un jānodrošina uzturoša ārstēšana.

Ārstiem, kas ārstē pacientus, kuri nākuši saskarē ar šo savienojumu, ieteicams apspriest klīniskos pasākumus ar Valsts toksikoloģijas informācijas centru pa tālruni: *(šeit norādīt centra tālruni numuru)*.

#### **4.9. apakšpunkts “Devas un lietošanas veids”**

##### **Lietošanas veids**

Ievelciet vajadzīgo devu no flakona un noņemiet adatu no šļirces. Ja ir jāārstē dzīvnieku grupa, atstājiet adatu flakonā kā iesūkšanas adatu tālākajām devām. Savaldiet dzīvnieku un ievadiet atsevišķu adatu zem ādas injekcijas vietā. Ieteicams injicēt ādas krokā virs krūškurvja aiz pleca. Pievienojiet šļirci pie adatas un injicējiet ādas krokas pamatnē. Neievadiet injekcijas vietā vairāk par 20 ml.

#### **5.1. apakšpunkts “Farmakodinamiskās īpašības”**

Pēc tilmikozīna orālas vai parenterālas ievadīšanas galvenais toksiskās iedarbības mērķorgāns ir sirds. Primārie kardioloģiskie efekti ir paātrināta sirdsdarbība (tahikardija) un samazināta kontraktilitāte (negatīvs inotropais efekts). Toksiskās iedarbības pamatā uz sirds un asinsvadu sistēmu var būt kalcija kanālu blokāde.

Suņiem CaCl<sub>2</sub> ievadīšana pēc tilmikozīna ievadīšanas uzrādīja pozitīvu efektu uz kreisā priekškambara inotropo stāvokli un nelielas izmaiņas spiedienā asinsvados un sirds ritmā.

Dobutamīns suņiem daļēji novērsa tilmikozīna izraisītos negatīvos inotropos efektus. Suņiem beta adrenerģiskie antagonisti, piemēram, propranolols, pastiprināja tilmikozīna negatīvo inotropo efektu.

Cūkām 10 mg/kg tilmikozīna injicēšana muskulī izsauc pastiprinātu respirāciju, vemšanu un konvulsijas; 20 mg/kg deva bija letāla 3 no 4 cūkām; 30 mg/kg deva izraisīja visu 4 testēto cūku nāvi. 4,5 līdz 5,6 mg/kg tilmikozīna ievadīšana ar sekojošu 1 ml adrenalīna (1/1000) atkārtotu ievadīšanu vēnā (2 līdz 6 reizes) bija nāvējoša visām 6 cūkām, kam veica injekciju. Visas cūkas, kas saņēma 4,5 līdz 5,6 mg/kg tilmikozīna intravenozi bez adrenalīna ievadīšanas izdzīvoja. Šie rezultāti norāda, ka intravenoza adrenalīna ievadīšana var būt kontrindicēta.

**IV PIELIKUMS**  
**REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**



**Drīkst lietot tikai veterinārārsti.**

Bez tam, labojumi zāļu aprakstā ir jāiekļauj marķējuma tekstā un lietošanas pamācībā, ka tas norādīts tālāk.

## **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS – VISU ATĻAUTO IEPAKOJUMU LIELUMS

## 7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

### Lietošanas paņēmieni

Ievelciet vajadzīgo devu no flakona un noņemiet adatu no šļirces. Ja ir jāārstē dzīvnieku grupa, atstājiet adatu flakonā kā iesūkšanas adatu tālākajām devām. Savaldiet dzīvnieku un ievadiet atsevišķu adatu zem ādas injekcijas vietā. Ieteicams injicēt ādas krokā virs krūškurvja aiz pleca. Ieteicams injicēt ādas krokā virs krūškurvja aiz pleca. Neievadiet injekcijas vietā vairāk par 20 ml.

### Aitas

Neinjicējiet jēriem, kas sver mazāk par 15 kg, jo pastāv reāls pārdozēšanas toksicitātes risks. Lai izvairītos no pārdozēšanas ir svarīgi jērus nosvērt precīzi. Precīzu dozēšanu atvieglos 2 ml vai mazākas šļirces izmantošana.

## 9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Piesardzības brīdinājumi lietotājam:

Paziņojums ierāmējumā uz dzeltena fona:

**ŠO ZĀĻU INJICĒŠANA CILVĒKIEM VAR BŪT AR LETĀLĀM SEKĀM –  
IEVĒROJIET VISLIELĀKO PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS  
PAŠINJICĒŠANĀS, UN PRECĪZI IZPILDIET NORĀDĪJUMUS PAR IEVADĪŠANU  
UN ŠEIT IETVERTĀS VADLĪNIJAS**

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārstam.
- Nekad nepārnēsājiet ar *Micotil* piepildītu šļirci, kurai pievienota adata. Adatu drīkst ievienot šļircei tikai tad, kad uzpilda šļirci vai izdara injekciju. Visu pārējo laiku turiet šļirci un adatu atsevišķi.
- Nelietojiet automātisko injekciju ierīci.
- Nodrošiniet pareizu dzīvnieku savaldīšanu, ieskaitot arī apkārtējos dzīvniekus.
- Lietojot *Micotil*, nestrādājiet vienatnē.
- Ja otikusi injicēšana cilvēkam, **NEKAVĒJOTIES MEKLĒJIET MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU** un paņemiet līdz flakonu vai lietošanas instrukciju. Pielieciet injekcijas vietai ledus kompresi (nelieciet klāt ledu tieši).

Papildu brīdinājumi par drošību lietotājam:

- Izvairieties no kontakta ar acīm.
- Kontakts ar ādu var izraisīt sensibilizāciju. Mazgājiet rokas pēc lietošanas.

### **PIEZĪME ĀRSTAM**

Lūdzu, izlasiet etiķetes iekšpusi vai lietošanas pamācību ar papildu informāciju.

**13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI  
ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU**

Tikai lietošanai dzīvniekiem. Izsniegt tikai pret veterinārārsta recepti.

Drīkst lietot tikai veterinārārsti.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

### TIEŠĀ (FLAKONA) ETIĶETE – VISU ATĻAUTO IEPAKOJUMU LIELUMS

#### 7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms zāļu lietošanas izlasiet lietošanas pamācību.

#### 9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

##### **Uz atlokamās ārējās etiķetes**

Piesardzības brīdinājumi lietotājam:

Paziņojums ierāmējumā uz dzeltena fona:

**ŠO ZĀĻU INJICĒŠANA CILVĒKIEM VAR BŪT AR LETĀLĀM SEKĀM –  
IEVĒROJIET VISLIELĀKO PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS  
PAŠINJICĒŠANĀS, UN PRECĪZI IZPILDIET NORĀDĪJUMUS PAR IEVADĪŠANU  
UN ŠEIT IETVERTĀS VADLĪNIJAS**

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārsts.
- Nekad nepārnēsājiet ar *Micotil* 300 piepildītu šļirci, kurai pievienota adata. Adatu drīkst pievienot šļircei tikai tad, kad uzpilda šļirci vai izdara injekciju. Visu pārējo laiku turiet šļirci un adatu atsevišķi.
- Nelietojiet automātisko injekciju ierīci.
- Nodrošiniet pareizu dzīvnieku savaldīšanu, ieskaitot arī apkārtējos dzīvniekus.
- Lietojot *Micotil*, nestrādājiet vienatnē.
- Ja notikusi injicēšana cilvēkam, **NEKAVĒJOTIES MEKLĒJIET MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU** un paņemiet līdz šo flakonu vai lietošanas instrukciju. Pielieciet injekcijas vietai ledus kompresi (nelieciet klāt ledu tieši).

Papildu brīdinājumi par drošību lietotājam:

- Izvairieties no kontakta ar acīm.
- Kontakts ar ādu var izraisīt sensibilizāciju. Mazgājiet rokas pēc lietošanas.

#### **PIEZĪME ĀRSTAM:**

Lūdzu, iepazīstieties ar sīkākkiem norādījumiem etiķetes iekšpusē vai lietošanas instrukcijā.

**PIEZĪME ĀRSTAM**

**ŠO ZĀĻU INJICĒŠANAI CILVĒKIEM IR BIJUŠAS LETĀLAS SEKAS.**

Toksiskās iedarbības mērķorgāni ir sirds un asinsvadu sistēma. Toksicitātes pamatā var būt kalcija kanālu blokāde. Kalcija hlorīda ievadīšanu vēnā var izdarīt tikai tad, ja ir pozitīvi pierādījumi kontaktam ar tilmikozīnu.

Pētījumos ar suņiem tilmikozīns inducēja negatīvu inotropo efektu un tam sekojošu tahikardiju, kā arī sistēmisku asinsspiediena un arteriālā pulsa spiediena samazināšanos.

**NEIEVADIET ADRENALĪNU VAI BETA ADRENERĢISKOS ANTAGONISTUS, PIEMĒRAM, PROPRANOLOLU.**

Adrenalīns potenciē letalitāti, ko tilmikozīns izsauc cūkām.

Suņiem kalcija hlorīda ievadīšana vēnā deva pozitīvu efektu uz kreisā priekškambara inotropo stāvokli un nedaudz uzlaboja spiedienu asinsvados un samazināja tahikardiju.

Pirmsklīniskas dati un atsevišķi klīniskie ziņojumi norāda, ka kalcija hlorīda infūzija var palīdzēt novērst cilvēkiem tilmikozīna izraisītās izmaiņas asinsspiedienā un sirds ritmā.

Jāapsver dobutamīna pielietošana, jo tam ir pozitīvs inotropais efekts, lai gan tas neietekmē tahikardiju.

Tā kā tilmikozīns saglabājas audos vairākas dienas, kardiovaskulārā sistēma ir rūpīgi jāmonitorē un jānodrošina uzturoša ārstēšana.

Ārstiem, kas ārstē pacientus, kuri nākuši saskarē ar šo savienojumu, ieteicams apspriest klīniskos pasākumus ar Valsts toksikoloģijas informācijas centru pa tālruni: (šeit norādīt centra tālruna numuru).

**13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEMIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU**

Tikai lietošanai dzīvniekiem. Izsniegt tikai pret veterinārārsta recepti.

Drīkst lietot tikai veterinārārsti.

## **B. LIETOŠANAS PAMĀCĪBA**



## LIETOŠANAS PAMĀCĪBA

### 8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIĒKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN PAŅĒMIENA

#### **Ievadišanas paņēmiens:**

Ievelciet vajadzīgo devu no flakona un noņemiet adatu no šļirces. Ja ir jāārstē dzīvnieku grupa, atstājiet adatu flakonā kā iesūkšanas adatu tālākajām devām. Savaldiet dzīvnieku un ievadiet atsevišķu adatu zem ādas injekcijas vietā. Ieteicams injicēt ādas krokā virs krūškurvja aiz pleca. Pievienojiet šļirci pie adatas un injicējiet ādas krokas pamatnē. Neievadiet injekcijas vietā vairāk par 20 ml.

### 9. PADOMI PAREIZAI IEVADIŠANAI

#### **Aitas**

Neinjicējiet jēriem, kas sver mazāk par 15 kg, jo pastāv reāls pārdozēšanas toksicitātes risks. Lai izvairītos no pārdozēšanas, ir svarīgi jērus nosvērt precīzi. Precīzu dozēšanu atvieglos 2 ml vai mazākas šļirces lietošana.

### 12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Piesardzības brīdinājumi lietotājam:

Paziņojums ierāmējumā uz dzeltena fona:

**ŠO ZĀĻU INJICĒŠANA CILVĒKIEM VAR BŪT AR LETĀLĀM SEKĀM –  
IEVĒROJIET VISLIELĀKO PIESARDZĪBU, LAI IZVAIRĪTOS NO NEJAUŠAS  
PAŠINJICĒŠANĀS, UN PRECĪZI IZPILDIET NORĀDĪJUMUS PAR IEVADIŠANU  
UN ŠEIT IETVERTĀS VADLĪNJAS**

- Šīs zāles drīkst ievadīt tikai veterinārārst.
- Nekad nepārnēsājiet ar *Micotil* piepildītu šļirci, kurai pievienota adata. Adatu drīkst pievienot šļircei tikai tad, kad uzpilda šļirci vai izdara injekciju. Visu pārējo laiku turiet šļirci un adatu atsevišķi.
- Nelietojiet automātisko injekciju ierīci.
- Nodrošiniet pareizu dzīvnieku savaldīšanu, ieskaitot arī apkārtējos dzīvniekus.
- Lietojot *Micotil*, nestrādājiet vienatnē.
- Ja notikusi injicēšana cilvēkam, **NEKAVĒJOTIES MEKLĒJIET MEDICĪNISKO PALĪDZĪBU** un paņemiet līdz šo lietošanas instrukciju vai flakonu. Pielieciet injekcijas vietai ledus kompresi (nelieciet klāt ledu tieši).

Papildu brīdinājumi par drošību lietotājam:

- Izvairieties no kontakta ar acīm.
- Kontakts ar ādu var izraisīt sensibilizāciju. Mazgājiet rokas pēc lietošanas.

## PIEZĪME ĀRSTAM

### **ŠO ZĀĻU INJICĒŠANAI CILVĒKIEM IR BIJUŠAS LETĀLAS SEKAS.**

Toksiskās iedarbības mērķorgāni ir sirds un asinsvadu sistēma. Toksicitātes pamatā var būt kalcija kanālu blokāde. Kalcija hlorīda ievadīšanu vēnā var izdarīt tikai tad, ja ir pozitīvi pierādījumi kontaktam ar tilmikozīnu.

Pētījumos ar suņiem tilmikozīns inducēja negatīvu inotropo efektu un tam sekojošu tahikardiju, kā arī sistēmisku asinsspiediena un arteriālā pulsa spiediena samazināšanos.

### **NEIEVADIET ADRENALĪNU VAI BETA ADRENERĢISKOS ANTAGONISTUS, PIENMĒRAM, PROPRANOLOLU.**

Adrenalīns potencē letalitāti, ko tilmikozīns izsauc cūkām.

Suņiem kalcija hlorīda ievadīšana vēnā deva pozitīvu efektu uz kreisā priekškambara inotropo stāvokli un nedaudz uzlaboja spiedienu asinsvados un samazināja tahikardiju.

Pirmsklīnikas dati un atsevišķi klīniskie ziņojumi norāda, ka kalcija hlorīda infūzija var palīdzēt novērst cilvēkiem tilmikozīna izraisītās izmaiņas asinsspiedienā un sirds ritmā.

Jāapsver dobutamīna pielietošana, jo tam ir pozitīvs inotropais efekts, lai gan tas neietekmē tahikardiju.

Tā kā tilmikozīns saglabājas audos vairākas dienas, kardiovaskulārā sistēma ir rūpīgi jāmonitorē un jānodrošina uzturoša ārstēšana.

Ārstiem, kas ārstē pacientus, kuri nākuši saskarē ar šo savienojumu, ieteicams apspriest klīniskos pasākumus ar Valsts toksikoloģijas informācijas centru pa tālruni: (šeit norādīt centra telefona numuru).

## 15. CITA INFORMĀCIJA

Pēc tilmikozīna orālas vai parenterālas ievadīšanas galvenais toksiskās iedarbības mērķorgāns ir sirds. Primārie kardioloģiskie efekti ir paātrināta sirdsdarbība (tahikardija) un samazināta kontraktilitāte (negatīvs inotropais efekts). Toksiskās iedarbības pamatā uz sirds un asinsvadu sistēmu var būt kalcija kanālu blokāde.

Suņiem CaCl<sub>2</sub> ievadīšana pēc tilmikozīna ievadīšanas uzrādīja pozitīvu efektu uz kreisā priekškambara inotropo stāvokli un nelielas izmaiņas spiedienā asinsvados un sirds ritmā.

Dobutamīns suņiem daļēji novērsa tilmikozīna izraisītos negatīvos inotropos efektus. Suņiem beta adrenerģiskie antagonisti, piemēram, propranolols, pastiprināja tilmikozīna negatīvo inotropo efektu.

Cūkām 10 mg/kg tilmikozīna injicēšana muskulī izsauca pastiprinātu respirāciju, vemšanu un konvulsijas; 20 mg/kg deva bija letāla 3 no 4 cūkām; 30 mg/kg deva izraisīja visu 4 testēto cūku nāvi. 4,5 un 5,6 mg/kg tilmikozīna ievadīšana ar sekojošu 1 ml adrenalīna (1/1000) atkārtotu ievadīšanu vēnā (2 līdz 6 reizes) bija nāvējoša visām 6 cūkām, kam veica injekciju. Visas cūkas, kas saņēma 4,5 un 5,6 mg/kg tilmikozīna intravenozi bez adrenalīna ievadīšanas, izdzīvoja. Šie rezultāti norāda, ka intravenoza adrenalīna ievadīšana var būt kontrindicēta.