

BIJLAGE I

**LIJST VAN NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTE VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGWEGEN, DIERSOORTEN EN HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE BETROKKEN LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handelsnaam van het product	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Frequentie	Aanbevolen dosis Toedieningsweg
Oostenrijk	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Duitsland	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee (kalveren en vaarzen)	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
België	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussel België	Micotil	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee, schapen	Eenmalige dosis	10 mg/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
Republiek Tsjechië	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wenen Oostenrijk	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Jong vee (runderen) Niet voor gebruik bij koeien die melk voor menselijke consumptie produceren	Eenmalige dosis	1 ml voor 30 kg lichaamsgewicht (dus 10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht) Subcutaan gebruik
Frankrijk	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Parijs Frankrijk	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Eenmalige dosis	10 mg/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Duitsland	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee (niet te gebruiken bij lacterende koeien)	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht, overeenkomend met 1 ml Micotil 300 per 30 kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
Griekenland	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athene Griekenland	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee, schapen	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
Hongarije	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wenen Oostenrijk	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee (kalveren)	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handelsnaam van het product	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Frequentie	Aanbevolen dosis Toedieningsweg
Ierland	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Verenigd Koninkrijk	Micotil Injection	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee en schapen	Eenmalige dosis	Alle indicaties voor schapen en pneumonie bij vee: 1ml Micotil per 30 kg lichaamsgewicht (equivalent aan 10mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht). Interdigitale necrobacillose bij vee: 0,5 – 1ml Micotil per 30 kg lichaamsgewicht (equivalent aan 5- 10mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht) Subcutaan gebruik
Italië	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Florence Italië	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee, schapen en konijnen	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht (1 ml/30 kg lichaamsgewicht) Subcutaan gebruik
Nederland	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Nederland	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee en kalveren tot 2 jaar oud; Niet-lacterende schapen	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
Polen	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warschau Polen	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Runderen	Eenmalige dosis	1 ml/30 kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalveren	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (1ml per 30 kg lichaamsgewicht) Subcutaan gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Handelsnaam van het product	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Frequentie	Aanbevolen dosis Toedieningsweg
Republiek Slowakije	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova Republiek Slowakije	Micotil	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Jong vee	Eenmalige dosis	10 mg Tilmicosinum/ kg lichaamsgewicht equivalent aan 1 ml per 30 kg lichaamsgewicht, gedurende 3-4 dagen Subcutaan gebruik.
Slovenië	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana Slovenië	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee	Eenmalige dosis	1 ml Micotil 300 per 30 kg lichaamsgewicht (10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht) Subcutaan gebruik
Spanje	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanje	Micotil 300	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee	Eenmalige dosis	10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik
Verenigd Koninkrijk	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Verenigd Koninkrijk	Micotil	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Vee Schapen (meer dan 15kg)	Eenmalige dosis	Schapen: 10 mg/kg lichaamsgewicht Vee: Pneumonie: 10 mg/kg lichaamsgewicht Interdigitale necrobacillose: 5 mg/kg lichaamsgewicht Subcutaan gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN MICOTIL (zie Bijlage I)

Inleiding

Tilmicosine is een macrolide antibioticum gesynthetiseerd uit tylosine met een antibacterieel spectrum vergelijkbaar met tylosine en een versterkte activiteit tegen *Pasteurella multocida* en *Pasteurella haemolytica*.

Tilmicosine kan dodelijke ongevallen veroorzaken bij mensen na injectie van hoge doses van deze stof.

Er is bezorgdheid ontstaan over de vraag of de bestaande veiligheidswaarschuwingen en gebruiksvoorwaarden voor het product afdoende waren om gebruikers te beschermen tegen zelfinjectie en de mogelijke ernstige gevolgen, alsook de noodzaak om afdoende informatie te verschaffen over de medische werking in geval van een dergelijk ongeval of misbruik van het product (zelfmoord).

In de Verenigde Staten werden twee sterfgevallen (van mensen) na accidentele injectie met Micotil gemeld, maar in Europa werd sinds Micotil in de handel werd gebracht nog nooit een dergelijk sterfgeval gemeld. Er zijn echter wel ernstige ongewenste reacties gemeld na accidentele injectie. Sommige van deze gevallen vereisten ziekenhuisopname.

Algehele risicobeoordeling

De baten/risicoanalyse voor Micotil is vrij complex en verschillende voorstellen voor risicobeheer moeten zorgvuldig worden overwogen.

Baten

Micotil is een geneesmiddel dat in een kleine hoeveelheid eenmalig wordt geïnjecteerd en daardoor voordelen biedt in termen van gebruiksgemak, welzijn van de dieren en naleving van het doseringsschema. Het feit dat het product subcutaan wordt toegediend kan ook als een voordeel worden beschouwd voor de kwaliteit van voedingsmiddelen (spieren), wanneer men het met een aantal zogenaamde langwerkende formuleringen als tetracyclines vergelijkt. De therapie met Micotil heeft tevens het voordeel dat het dier wordt behandeld met een doeltreffend antibacterieel middel. Met name werd gemeld dat de therapeutische werkzaamheid van het antibacteriële tilmicosine bij dieren binnen één uur na toediening van Micotil in de longen op gang komt. Het product wordt al zeer lang gebruikt en de werkzaamheid in de praktijk wordt zelden betwijfeld. Er werden echter nog geen gegevens verstrekt die de voordelen van Micotil ten opzichte van andere geregistreerde antibacteriële middelen aantonen.

Tilmicosine is een antimicrobiële stof die niet wordt gebruikt in de humane geneeskunde en de resistentie van humane bacteriën voor tilmicosine is zeer laag (bron: DANMAP). Tilmicosine blijkt met name niet werkzaam te zijn tegen *Salmonella spp.* of *E. coli*, twee bacteriën die vaak in verband worden gebracht met door voedsel veroorzaakte aandoeningen bij mensen. De kans dat deze pathogenen door dieren die met Tilmicosine werden behandeld een resistentie ontwikkelen lijkt verwaarloosbaar.

Risico's

Tilmicosine toegediend per injectie is fataal gebleken bij verschillende diersoorten, waaronder primaten (bij apen bleek 30 mg/kg lichaamsgewicht fataal), voornamelijk door de cardiotoxische effecten. Dergelijke cardiotoxische effecten werden ook waargenomen bij mensen (met name na opzettelijke injectie, maar in twee gevallen buiten de EU ook na accidentele injectie van Micotil). Het risico van ernstige toxiciteitssymptomen en sterfgevallen bij mensen lijkt verband te houden met plasmaconcentraties rond 5 µg/ml, terwijl plasmaconcentraties van 1-2 µg/ml geen fatale afloop tot gevolg hadden. Uit onderzoek naar 13 gevallen van opzettelijke intramusculaire injectie blijkt dat 60% van de mensen die 10 tot 12 ml Micotil toegediend kregen, overleed.

Als het standaard lichaamsgewicht van de mens op 60 kg wordt gesteld, is dit equivalent aan 50-60 mg/kg lichaamsgewicht. De overlevingskansen verbeteren aanzienlijk bij adequaat medisch ingrijpen. Het is echter op basis van de beschikbare gegevens niet mogelijk om te schatten welke dosis zonder schadelijke effecten blijft bij mensen. Uit meldingen blijkt dat doses van 2-3 ml ongewenste effecten veroorzaken.

Het spreekt vanzelf dat accidentele injecties kunnen plaatsvinden, maar normaliter is het geïnjecteerde volume klein. Zeer zelden is het volume groter dan 1-2 ml en het is onwaarschijnlijk dat een dodelijk ongeval zich zou voordoen. Niettemin is het noodzakelijk om enkele maatregelen in te stellen om de risico's van accidentele zelfinjectie te voorkomen.

Aanvullende gegevens werden verschaft in verband met 4 studies over het waarschijnlijke werkingsmechanisme van tilmicosine op het functioneren van het hart en over mogelijke maatregelen voor herstel. In één experiment werden geïsoleerde menselijke myocyten van de hartboezem gebruikt om het profiel te bestuderen van de blokkade van L-type Ca-kanalen. Tilmicosine bleek dosisafhankelijk de amplitude van I_{Ca} te verminderen, met een IC_{50} waarde van 26,75 μ M. De blokkade van deze stroom in het hart is wellicht het mechanisme achter de negatieve inotrope effecten die werden waargenomen na de toediening van het geneesmiddel aan honden die bij bewustzijn waren. Vervolgens werden studies gevoerd om te bepalen of intraveneus toegediend calciumchloride dit toxische cardiovasculaire effect van tilmicosine vermindert. $CaCl_2$ behandeling bleek een positief inotropo effect te hebben op de inotrope status van het linker ventrikel na toediening van tilmicosine aan beagle-honden.

De vertegenwoordiger van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen ontdekte verder nog een melding van een accidentele injectie bij mensen. $CaCl_2$ werd daar gebruikt als onderdeel van de spoedbehandeling van de patiënt.

Hoewel het vanwege de beperkte beschikbare gegevens niet zeker is of infusie van $CaCl_2$ na blootstelling van mensen aan tilmicosine werkelijk een rol speelt, wordt gesuggereerd dat infusie van $CaCl_2$ kan helpen om de geïnduceerde veranderingen in bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

In dit verband is er nog een extra risico, dat erin bestaat dat een aantal werkzame stoffen die onderdeel uitmaken van de standaardbehandeling van mensen in spoedeisende gevallen, met name adrenaline (epinefrine), de effecten van tilmicosine kan versterken. In dierexperimenten (varkens en honden) konden enkele andere middelen (bv. dobutamine) de effecten op het hart van tilmicosine gedeeltelijk tegengaan.

De resultaten van een aanvullende studie met toediening van epinefrine als behandeling om de toxiciteit van intraveneus toegediend tilmicosine bij varkens tegen te gaan, doen wegens het percentage sterfgevallen in de behandelde groep sterk vermoeden dat intraveneuze toediening van epinefrine gecontra-indiceerd is.

Evaluatie van de blootstelling

Alvorens te proberen het risico van schadelijke reacties op Micotil bij mensen kwantitatief te evalueren, moet erop gewezen worden dat de berekening van de incidentie van reacties bij veterinaire geneesmiddelenbewaking slechts als een ruwe schatting kan worden beschouwd. Deze schatting wordt beïnvloed door vele variabelen, niet in het minst de onzekerheid omtrent de werkelijk gebruikte doses om het aantal behandelingen van dieren te schatten, alsook het feit dat schadelijke reacties niet altijd worden gemeld.

Als we hiermee rekening houden en uitgaande van de door de vertegenwoordiger van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens over de wereldwijde verkoop van Micotil sinds 1999 en de twee gevallen van accidentele injectie met dodelijke afloop die tot op heden in de VS werden gemeld, kan het risico dat iemand door accidentele injectie overlijdt worden geschat op minder dan 1 per 60 miljoen toedieningen.¹ Deze schatting werd niet door een onafhankelijke

¹ Berekening van het aantal toedieningen (doses) op basis van een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht bij dieren (vee) die gemiddeld 250 kg wegen (90%) en schapen (10%, lichaamsgewicht 30 kg) voor de VS. Voor de EU werd het gemiddelde

persoon/instantie gecontroleerd. Aangezien de dosering van het product bij volwassen schapen gewoonlijk rond 1-5 ml ligt, en bij volwassen vee rond 15-20 ml, is het moeilijk de frequentie van schadelijke of dodelijke gevolgen voor de mens nauwkeurig te schatten. In de twee sterfgevallen als gevolg van accidentele injectie die tot op heden werden gerapporteerd, waren de slachtoffers veehouders. In beide gevallen werd bij de behandeling van de negatieve reacties adrenaline (epinefrine) gebruikt, dat beschouwd wordt als gecontra-geïndiceerd in geval van blootstelling van mensen aan tilmicosine. In de EU werden geen sterfgevallen door accidentele injectie van Micotil gemeld.

De frequentie van accidentele injectie of accidentele zelfinjectie van Micotil werd door de vertegenwoordiger van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen ook geschat op 1,6 per miljoen toedieningen, met een algehele frequentie voor accidentele blootstelling van mensen van 3 blootstellingen per miljoen toedieningen. In totaal werden er 520 blootstellingen van de mens gemeld sinds 1999, waarvan 509 accidenteel. Van deze 509 meldingen hadden 214 gevallen betrekking op blootstelling zonder injectie, en 295 op blootstellingen aan injectie, waarbij lichte krassen door de naald het meeste voorkwamen.

Er moet worden opgemerkt dat niet elk land van de wereld waar het product wordt verkocht beschikt over systemen voor de juiste registratie van vermoedelijk negatieve reacties. De toestand is bovendien dynamisch en kan veranderen als er nieuwe gevallen optreden.

Evaluatie van het kwalitatieve risico

Het CVMP is het eens met de vertegenwoordiger van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen dat het risico van een dodelijke afloop als gevolg van een accidentele injectie/zelfinjectie afhankelijk kan zijn van de volgende factoren: dosis, niet vastgezette dieren, onbeschermde naalden aan een volle spuit, solitair werken, gebrek aan beschikbare productinformatie voor noodgevallen of aan medisch personeel dat passende behandelingen kan kiezen.

Maar gezien de diversiteit van werkomstandigheden in de verschillende lidstaten van de EU die onder de verwijzing vallen, de uiteenlopende vaardigheden van boeren in de betreffende EU-lidstaten, alsook de recente trends om meer jong vee te houden en het tekort aan arbeidskrachten in sommige EU-lidstaten, is het CVMP het niet eens met het standpunt van de vertegenwoordiger van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen dat **alle** 'professionele' veehouders kunnen worden beschouwd als ervaren en vaardig.

Overwegende dat de veehouderspraktijk in de VS, waar de dodelijke ongevallen werden gemeld, aanzienlijk verschilt van die in de EU, kan het nodig zijn om het risicobeheer in de VS en de EU verschillend aan te pakken.

Andere aspecten die van belang zijn voor de risicobeoordeling omvatten het feit dat het gebruik bij vee waarschijnlijk een hoger risico van ernstige schadelijke gevolgen voor mensen inhoudt dan bij schapen, omdat volwassen vee een grotere fysieke dreiging vormt en de gebruikte volumes groter zijn. Daarentegen lijkt het ook waarschijnlijk dat het risico van niet-dodelijke gevolgen voor de mens na gebruik bij schapen hoger ligt dan bij vee omdat schapen een lagere dosis nodig hebben en het product bij deze dieren veel wordt gebruikt. Beter advies aan de artsen en de beschikbaarheid van de juiste medische informatie bij vergiftiging zouden het risico van ernstige gevolgen waarschijnlijk ook verminderen, doordat ziekenhuizen een doeltreffender verzorging kunnen bieden. Als leken het product echter blijven gebruiken, kan het ook zijn dat beter medisch advies en betere ziekenhuisverzorging slechts in theorie nut hebben, omdat de gepaste medische hulp te laat komt.

Bespreking van opties voor risicobeheer

Hieronder worden een aantal opties besproken voor risicobeheer die het CVMP heeft overwogen. Andere combinaties van maatregelen zouden theoretisch mogelijk zijn, maar leveren geen significant bijkomend voordeel voor het risicobeheer, en worden daarom niet besproken.

gewicht van runderen gesteld op 150 kg (90% van de verkoop) en het gemiddelde gewicht voor schapen werd gehouden op 30 kg.

1. Terugtrekking van het product van de Europese markt

Tijdens de risicoanalyse die het CVMP uitvoerde werd overwogen Micotil in de EU van de markt te halen. Hierdoor zou het risico van dodelijke of schadelijke gevolgen voor mensen tot nul worden gereduceerd.

Met het oog op de hierboven genoemde voordelen die het product biedt en uitgaande van de door de vertegenwoordiger van de houders van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens, meent het CVMP echter dat deze benadering niet in proportie is. Een dergelijke actie zou immers het aantal beschikbare therapeutische middelen voor de doeltreffende behandeling van ziekten bij dieren verminderen.

2. Behoud van status quo

Een theoretische optie voor risicobeheer zou zijn: handhaving van de bestaande toestand in de verschillende EU-lidstaten wat betreft de uiteenlopende waarschuwingen voor de gebruikersveiligheid en aanvullende voorzorgsmaatregelen, zoals beperking van de inhoud per spuit, of beperking van het gebruik tot veeartsen.

Het CVMP meent dat dit geen oplossing is gezien het potentiële risico van dodelijke ongevallen bij mensen.

3. Aanbeveling tot geharmoniseerde, stringente Europese waarschuwingen voor de gebruikersveiligheid, inclusief advies aan artsen over adequate behandeling, en passende voorlichting van de gebruikers, zonder verdere restricties.

Geharmoniseerde, stringente waarschuwingen voor de gebruikersveiligheid houden in:

- een duidelijke waarschuwing dat injectie van het product bij mensen de dood tot gevolg kan hebben;
- instructies voor veilig gebruik van het product (gebruik van verschillende naalden om een spuit te vullen en een dier te injecteren, altijd de naald van de spuit verwijderen tijdens transport)
- instructies om de dieren correct vast te zetten (zowel het behandelde dier als andere dieren in de directe omgeving);
- instructies om nooit alleen te werken;
- aanbeveling om de arts de injectieflacon of de bijsluiter te verstrekken in geval van accidentele injectie;
- voor de arts bestemde mededeling in de bijsluiter en de samenvatting van de productkenmerken over de tot nu toe bekende effecten van Micotil bij mensen, te vermijden behandelingen en stoffen die bepaalde effecten van Micotil gedeeltelijk kunnen tegengaan, met inbegrip van telefoonnummers van nationale antigifcentra.

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen moeten passende maatregelen nemen om de gebruikers (voornamelijk de agrarische sector) voor te lichten over het gebruik.

Aan deze optie kleven de volgende onlosmakelijke risico's:

- voorlichting van de gebruiker is een voorwaarde om te garanderen dat deze zich strikt houdt aan de veiligheidswaarschuwingen. Het CVMP beseft dat voorlichtingmaatregelen waarschijnlijk niet voor 100% de doelgroep, namelijk de gebruikers, zullen bereiken. Deze moeten dus geregeld worden herhaald om de gebruikers zoveel mogelijk bewust te maken van het gevaar. Het risico dat deze maatregel zijn doel mist wordt als zeer reëel beschouwd;
- hoewel een aantal gebruikers van de producten mogelijk zeer vaardig en ervaren is in de behandeling van vee, varieert hun ervaring met het omgaan en toedienen van zeer toxische geneesmiddelen waarschijnlijk sterk. Een grote groep van deze gebruikers begrijpt de implicaties van de waarschuwingen vermoedelijk niet voldoende en zal:
 - o de maatregelen om de persoonlijke veiligheid te garanderen wellicht niet altijd strikt toepassen (de waarschuwing om nooit alleen te werken loopt kans te worden genegeerd);

- gebruikers laten wellicht na de naald van de spuit met het product te verwijderen en overzien misschien de risico's van accidentele injectie niet);
- o het product misschien verkeerd bewaren, waardoor het makkelijker toegankelijk is voor verkeerd gebruik en misbruik;
 - o resten van het product na behandeling van het (de) eerste dier(en) op een later tijdstip wellicht verkeerd gebruiken met de daaruit volgende risico's.

4. Aanbeveling tot geharmoniseerde, stringente Europese veiligheidswaarschuwingen, inclusief advies aan artsen over adequate behandeling, beperking van het gebruik tot veeartsen en andere (naar het oordeel van de veearts) daartoe gekwalificeerde personen, en passende voorlichtingsmaatregelen voor de gebruikers

Geharmoniseerde, stringente waarschuwingen voor de gebruikersveiligheid houden in:

- een duidelijke waarschuwing dat injectie van het product bij mensen de dood tot gevolg kan hebben;
- instructies voor veilig gebruik van het product (gebruik van verschillende naalden om een spuit te vullen en een dier te injecteren, altijd de naald van de spuit verwijderen tijdens transport);
- instructies om de dieren correct vast te zetten (zowel het behandelde dier als andere dieren in de directe omgeving);
- instructies om nooit alleen te werken;
- aanbeveling om de arts de injectieflacon of de bijsluiter te verstrekken in geval van accidentele injectie;
- voor de arts bestemde mededeling in de bijsluiter en de samenvatting van de productkenmerken over de tot nu toe bekende effecten van Micotil bij mensen, te vermijden behandelingen en stoffen die bepaalde effecten van Micotil gedeeltelijk kunnen tegengaan, met inbegrip van telefoonnummers van nationale antigifcentra.

Er is dan wel een document nodig ter onderbouwing van de beslissing van de veearts dat een persoon voldoende gekwalificeerd is, waarop laatstgenoemde ook verklaart dat hij/zij op de hoogte is van de risico's van het product, de implicaties voor de persoonlijke veiligheid en veilige opslag.

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen moeten passende maatregelen nemen om de gebruikers (veeartsen en de agrarische sector) voor te lichten over het gebruik .

Aan deze optie kleven de volgende onlosmakelijke risico's:

- het CVMP beseft dat voorlichtingmaatregelen waarschijnlijk niet voor 100% de doelgroep, namelijk de gebruikers, zullen bereiken. Deze moeten dus geregeld worden herhaald om de gebruikers zoveel mogelijk bewust te maken van het gevaar. Het feit echter dat de behandelende veearts de kwalificatie van de gebruiker moet controleren en dat beide partijen een formulier tekenen, zou de kans kunnen beperken dat dit gedeelte van de maatregelen doel zou missen;
- hoewel met deze optie de gebruikers van Micotil waarschijnlijk de implicaties van de aanbevolen waarschuwingen beter zullen begrijpen, blijft het risico bestaan (hoewel redelijkerwijze lager dan voor optie 3) dat:
 - o de aanbevolen maatregelen om de persoonlijke veiligheid te garanderen niet volledig worden toegepast (de waarschuwing om nooit alleen te werken loopt kans te worden genegeerd; gebruikers laten misschien na de naald van de spuit met het product te verwijderen en overzien misschien de risico's van accidentele injectie niet);
 - o het product verkeerd wordt opgeslagen, waardoor het makkelijker toegankelijk is voor verkeerd gebruik en misbruik;
 - o resten van het product na behandeling van het (de) eerste dier(en) op een later tijdstip verkeerd worden gebruikt met de daaruit volgende risico's.

5. Aanbeveling tot geharmoniseerde, stringente Europese veiligheidswaarschuwingen, inclusief advies aan artsen over adequate behandeling, beperking van het gebruik tot veeartsen en passende voorlichtingsmaatregelen voor de gebruikers

Geharmoniseerde, stringente waarschuwingen voor de gebruikersveiligheid houden in:

- een duidelijke waarschuwing dat injectie van het product bij mensen de dood tot gevolg kan hebben;
- instructies voor veilig gebruik van het product (gebruik van verschillende naalden om een spuit te vullen en om een dier te injecteren, altijd de naald van de spuit verwijderen tijdens transport);
- instructies om de dieren correct vast te zetten (zowel het behandelde dier als andere dieren in de directe omgeving);
- instructies om nooit alleen te werken;
- aanbeveling om de arts de injectieflacon of de bijsluiter te verstrekken in geval van accidentele injectie;
- voor de arts bestemde mededeling in de bijsluiter en de samenvatting van de productkenmerken over de tot nu toe bekende effecten van Micotil bij mensen, te vermijden behandelingen en stoffen die bepaalde effecten van Micotil gedeeltelijk kunnen tegengaan, met inbegrip van telefoonnummers van nationale antigifcentra.

Het gebruik van het product is beperkt tot veeartsen.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet dan adequate voorlichting geven aan veeartsen om zeker te stellen dat deze op de hoogte zijn van de nieuwe beoordeling van het product.

Aan deze optie kleeft het volgende onlosmakelijke risico:

- er blijft een klein risico dat de veeartsen de voor hun persoonlijke veiligheid aanbevolen maatregelen niet volledig opvolgen (de gebruiker zou kunnen nalaten de naald van de spuit met het product te verwijderen).

Over het geheel gezien is het CVMP van oordeel dat de risico's van deze optie het laagst zouden zijn. Veeartsen hebben een specifieke opleiding op het gebied van geneesmiddelveiligheid, klinische geneeskunde, verzorging, behandeling en kalmering van dieren gevolgd. Ze zijn meestal fysiek actief en gaan dagelijks om met dieren. Ze zijn op de hoogte van de correcte opslagvoorwaarden van potentieel dodelijke middelen en gewend om hiermee om te gaan.

6. Aanvullende aanbeveling voor de opties 3 tot 5 met betrekking tot de beperking van het volume van Micotil per spuit of van de maximale verpakkinggrootte of een nieuwe bereidingswijze van het product

Het CVMP acht het niet nodig om beperking van de hoeveelheid Micotil per spuit aan te bevelen. Een dergelijke beperking van het volume zou vereisen dat het dier een aantal keren extra wordt ingespoten. Hoewel de maximale beschikbare hoeveelheid bij accidentele injectie van de gebruiker hierdoor lager zou zijn, neemt de kans op accidentele blootstelling van mensen juist toe. Deze maatregel zou bovendien de te behandelen dieren aan meer stress blootstellen, doordat ze langer vastgebonden blijven en meerdere malen worden geïnjecteerd en ook de voordelen van het product verminderen door het grotere aantal injectieplaatsen. Bovendien is de kans groter dat deze maatregel wordt genegeerd.

Overwegende dat het Comité aanbeveelt om het gebruik te beperken tot veeartsen, is de beperking van de maximale verpakkinggrootte niet relevant, aangezien het middel in handen van de veearts blijft.

Het CVMP achtte het niet haalbaar of passend om een herformulering van het product aan te bevelen. Het merkte op dat een product van mindere sterkte in de eerste plaats zou leiden tot een toename van het aantal toedieningen om een therapeutische dosis te bereiken. Ten tweede zou een nieuwe bereiding ook nieuw onderzoek vereisen naar de kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid, hetgeen waarschijnlijk niet haalbaar is. Ten derde zou een zwakkere formulering niet echt leiden tot een meetbare

risicovermindering, aangezien niet bekend is welke dosis schadelijke gevolgen heeft voor mensen. Deze varieert waarschijnlijk naargelang de lichamelijke gezondheidstoestand van de persoon.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN:

Overwegende dat

- het Comité van oordeel was dat de verwijzing - overeenkomstig artikel 35 van Richtlijn (EG) nr. 2001/82 van de Raad - inzake de gebruikersveiligheid voor nationale vergunningen voor het in de handel brengen voor Micotil of variaties op die naam (zie de lijst in Bijlage I van het advies) in het belang van de Gemeenschap was;
- het Comité de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte informatie als reactie op de door het Comité op 16 juni 2004 vastgestelde vragenlijst heeft geëvalueerd en de op 12 juli 2005 ingediende aanvullende informatie;
- het Comité het unaniem noodzakelijk achtte dat de waarschuwingen voor de gebruikersveiligheid voor de betreffende producten in de EU worden geharmoniseerd, om adequate gebruikersveiligheid te verzekeren. Dit naar aanleiding van de vraag in de verwijzing of de tekst in de productinformatie van Micotil met betrekking tot de gebruikersveiligheid moet worden geharmoniseerd;
- het Comité, na beraad over de vraag in de verwijzing of de tekst in de productinformatie van Micotil met betrekking tot de gebruikersveiligheid moet worden geharmoniseerd, in de zin dat het gebruik wordt beperkt tot veeartsen, bij meerderheid van oordeel was dat de gebruiksvoorwaarden moeten worden geharmoniseerd en wel zo dat uitsluitend veeartsen het middel mogen gebruiken; deze voorwaarde werd beschouwd als essentieel voor het veilige gebruik van het diergeneesmiddel;
- het Comité, na beraad over de vraag in de verwijzing of de tekst in de productinformatie van Micotil met betrekking tot de gebruikersveiligheid moet worden geharmoniseerd voor wat betreft het volume per spuit, unaniem van oordeel was dat een dergelijke maatregel ongeschikt was om adequate gebruikersveiligheid in de EU te garanderen;

beveelt het CVMP met een meerderheid van 18 van de 27 stemmen aan dat de waarschuwingen voor de gebruikersveiligheid van de nationaal verleende vergunningen voor het in de handel brengen geharmoniseerd worden en dat de gebruiksvoorwaarden worden geharmoniseerd tot “Uitsluitend voor gebruik door veeartsen”; de herziene aspecten van de Samenvatting van de productkenmerken worden uiteengezet in Bijlage III en de voorwaarden die essentieel geacht worden voor veilig gebruik van het product, waarnaar wordt verwezen in Artikel 36, lid 4, van Richtlijn (EG) nr. 2001/82 van de Raad als gewijzigd, worden vermeld in Bijlage IV.

BIJLAGE III

WIJZIGINGEN OP DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Onder rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen voor iedere diersoort”

Schapen

Behandel geen lammeren van minder dan 15 kg, aangezien er een reëel risico bestaat van toxiciteit door een overdosis. Het is belangrijk om de lammeren nauwkeurig te wegen om overdosering te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

Onder rubriek 4.5 “Speciale voorzorgen bij gebruik”

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Waarschuwingen voor de gebruiker:

Een waarschuwing in een geel gekleurd kader:

**INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL KAN VOOR MENSEN DODELIJK ZIJN –
WEES UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE
VOORKOMEN EN VOLG STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
AANWIJZINGEN HIERONDER**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een veearts.
- Vervoer nooit een met Micotil gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur/hulpmiddelen voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk nooit alleen als u Micotil gebruikt.
- In geval van injectie in de mens dient ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de flacon of de bijsluiters worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs) op de injectieplaats.

Aanvullende waarschuwingen voor de gebruiker:

- Aanraking met de ogen vermijden.
- Kan bij huidcontact irritatie veroorzaken. Was uw handen na gebruik.

MEDEDELING VOOR DE ARTS

INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL BIJ MENSEN IS IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.

Het cardiovasculaire systeem is het doelwit van de toxiciteit, en deze toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen overwogen worden als de blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotropisch effect met daaropvolgende tachycardie, en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en arteriële pols.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BETA-ADRENERGE ANTAGONISTEN ALS PROPRANOLOL TOE.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect op de inotrope status van het linker ventrikel te hebben alsook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Preklinische gegevens en een geïsoleerde klinische melding doen vermoeden dat infusie van calciumchloride kan helpen om de door tilmicosine geïnduceerde veranderingen in de bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

Toediening van dobutamine moet ook worden overwogen vanwege het positieve inotrope effect, hoewel dit de tachycardie niet beïnvloedt.

Aangezien tilmicosine een aantal dagen in de weefsels aanwezig blijft, moet het cardiovasculaire systeem zorgvuldig bewaakt en ondersteunend behandeld worden.

Artsen die patiënten behandelen die aan dit middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het nationale antigifcentrum op tel: *(hier het telefoonnummer van het centrum vermelden)*.

Onder rubriek 4.9 “Dosering en toedieningsweg”

Wijze van toediening:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat, als een groep dieren moet worden behandeld, de naald in de flacon om de volgende doses op te zuigen. Zet het dier vast en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de aanprikplaats. Aangeraden wordt om het middel te injecteren in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 20 ml per aanprikplaats.

Onder rubriek 5.1 “Farmacodynamische eigenschappen”

Na orale of parenterale toediening van tilmicosine is het hart het voornaamste doelwit van de toxiciteit. De primaire effecten op het hart zijn versnelde hartslag (tachycardie) en verzwakte contractiliteit (negatieve inotropie). De cardiovasculaire toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van calciumkanalen.

Bij honden vertoonde toediening van CaCl₂ een positief effect op de inotrope status van het linker ventrikel na toediening van tilmicosine en enige verandering in de vasculaire bloeddruk en hartslag.

Dobutamine werkte bij honden het negatieve inotrope effect geïnduceerd door tilmicosine gedeeltelijk tegen. Bèta-adrenerge antagonist zoals propranolol verergerden de negatieve inotropie van tilmicosine bij honden.

Bij varkens veroorzaakte de intramusculaire injectie van 10 mg tilmicosine/kg een verhoogde ademhaling, braken en stuipen; 20 mg/kg leidde tot de dood bij 3 van de 4 varkens, en 30 mg/kg veroorzaakte de dood van alle 4 geteste varkens. Intraveneuze injectie van 4,5 tot 5,6 mg

tilmicosine/kg gevolgd door 2 tot 6 keer intraveneuze injectie van 1 ml epinefrine (1/1000) leidde tot de dood van alle 6 ingespoten varkens. De varkens die 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg intraveneus kregen toegediend zonder epinefrine overleefden allemaal. Deze resultaten doen vermoeden dat intraveneus toegediend epinefrine gecontra-indiceerd is.

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Uitsluitend voor gebruik door veeartsen.

Bovendien moeten de herziene aspecten van de Samenvatting van de productkenmerken worden ingevoerd in de etikettering en de bijsluiter zoals hieronder wordt uiteengezet.

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING – ALLE TOEGESTANE VERPAKKINGSGROOTTEN

7. WIJZE VAN TOEDIENING EN TOEDIENINGSWEG

Toedieningswijze:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat, als een groep dieren moet worden behandeld, de naald in het flesje om de volgende doses op te zuigen. Zet het dier vast en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de aanprikplaats. Aangeraden wordt om het middel te injecteren in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 20 ml per aanprikplaats.

Schape

Behandel geen lammeren van minder dan 15 kg, aangezien er een reëel risico bestaat van toxiciteit door een overdosis. Het is belangrijk om de lammeren nauwkeurig te wegen om overdosering te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Waarschuwingen voor de gebruiker:

Een waarschuwing in een geel gekleurd kader:

**INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL KAN VOOR MENSEN DODELIJK ZIJN –
WEES UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE
VOORKOMEN EN VOLG STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
AANWIJZINGEN HIERONDER**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een veearts.
- Vervoer nooit een met Micotil gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur/hulpmiddelen voor automatische injectie
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving
- Werk nooit alleen als u Micotil gebruikt
- In geval van injectie in de mens dient ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de flacon of de bijsluiters worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs) op de injectieplaats.

Aanvullende waarschuwingen voor de gebruiker:

- Aanraking met de ogen vermijden.
- Kan bij huidcontact irritatie veroorzaken. Was uw handen na gebruik.

MEDEDELING VOOR DE ARTS:

Raadpleeg het gedeelte van de etikettering of de bijsluiters voor meer informatie.

**13. DE TEKST “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Alleen voor gebruik door veeartsen.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP DE PRIMAIRE VERPAKKING (INJECTIEFLACON) – ALLE TOEGESTANE VERPAKKINGSGROOTTEN

7. WIJZE VAN TOEDIENING EN TOEDIENINGSWEG

Lees de bijsluiter vóór gebruik.

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Op de buitenkant van het afneembare etiket

Waarschuwingen voor de gebruiker:

Een waarschuwing in een geel gekleurd kader:

**INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL KAN VOOR MENSEN DODELIJK ZIJN –
WEES UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE
VOORKOMEN EN VOLG STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
AANWIJZINGEN HIERONDER**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een veearts.
- Vervoer nooit een met Micotil gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur/hulpmiddelen voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk nooit alleen als u Micotil 300 gebruikt.
- In geval van injectie in de mens dient **ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en hem de flacon of de bijsluiter worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs) op de injectieplaats.

Aanvullende waarschuwingen voor de gebruiker:

- Aanraking met de ogen vermijden
- Kan bij huidcontact irritatie veroorzaken. Was uw handen na gebruik.

MEDEDELING VOOR DE ARTS:

Raadpleeg het gedeelte van de etikettering of de bijsluiter voor meer informatie.

MEDEDELING VOOR DE ARTS

INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL IS BIJ MENSEN IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.

Het cardiovasculaire systeem is het doelwit van de toxiciteit, en deze toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen overwogen worden als de blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotropisch effect met daaropvolgende tachycardie, en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en arteriële pols.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BETA-ADRENERGE ANTAGONISTEN ALS PROPRANOLOL TOE.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect op de inotrope status van het linker ventrikel te hebben alsook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Preklinische gegevens en een geïsoleerde klinische melding doen vermoeden dat infusie van calciumchloride kan helpen om de door tilmicosine geïnduceerde veranderingen in de bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

Toediening van dobutamine moet ook worden overwogen vanwege het positieve inotrope effect, hoewel dit de tachycardie niet beïnvloedt.

Aangezien tilmicosine een aantal dagen in de weefsels aanwezig blijft, moet het cardiovasculaire systeem zorgvuldig bewaakt en ondersteunend behandeld worden.

Artsen die patiënten behandelen die aan dit middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het nationale antigifcentrum op tel: *(hier het telefoonnummer van het centrum vermelden)*.

13. DE TEKST “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik en alleen op voorschrift van een dierenarts.

Alleen voor gebruik door veeartsen.

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

8. DOSERING VOOR ELKE SOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN TOEDIENINGSWIJZE

Toedieningswijze:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat, als een groep dieren moet worden behandeld, de naald in de flacon om de volgende doses op te zuigen. Zet het dier vast en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de aanprikplaats. Aangeraden wordt om het middel te injecteren in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 20 ml per aanprikplaats.

9. ADVIES OVER CORRECTE TOEDIENING

Schapen

Behandel geen lammeren van minder dan 15 kg, aangezien er een reëel risico bestaat van toxiciteit door een overdosis. Het is belangrijk om de lammeren nauwkeurig te wegen om overdosering te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Waarschuwingen voor de gebruiker:

Een waarschuwing in een geel gekleurd kader:

**INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL KAN VOOR MENSEN DODELIJK ZIJN –
WEES UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE
VOORKOMEN EN VOLG STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
AANWIJZINGEN HIERONDER**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een veearts.
- Vervoer nooit een met Micotil gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur/hulpmiddelen voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk nooit alleen als u Micotil gebruikt.
- In geval van injectie in de mens dient ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiters worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs) op de injectieplaats.

Aanvullende waarschuwingen voor de gebruiker:

- Aanraking met de ogen vermijden.
- Kan bij huidcontact irritatie veroorzaken. Was uw handen na gebruik.

MEDEDELING VOOR DE ARTS

INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL IS BIJ MENSEN IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.

Het cardiovasculaire systeem is het doelwit van de toxiciteit, en deze toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen overwogen worden als de blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotropisch effect met daaropvolgende tachycardie, en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en arteriële pols.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BETA-ADRENERGE ANTAGONISTEN ALS PROPRANOLOL TOE.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect op de inotrope status van het linker ventrikel te hebben alsook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Preklinische gegevens en een geïsoleerde klinische melding doen vermoeden dat infusie van calciumchloride kan helpen om de door tilmicosine geïnduceerde veranderingen in de bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

Toediening van dobutamine moet ook worden overwogen vanwege het positieve inotrope effect, hoewel dit de tachycardie niet beïnvloedt.

Aangezien tilmicosine een aantal dagen in de weefsels aanwezig blijft, moet het cardiovasculaire systeem zorgvuldig bewaakt en ondersteunend behandeld worden.

Artsen die patiënten behandelen die aan dit middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het nationale antigifcentrum op tel: *(hier het telefoonnummer van het centrum vermelden)*.

15. ANDERE INFORMATIE

Na orale of parenterale toediening van tilmicosine is het hart het voornaamste doelwit van de toxiciteit. De primaire effecten op het hart zijn versnelde hartslag (tachycardie) en verzwakte contractiliteit (negatieve inotropie). De cardiovasculaire toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van calciumkanalen.

Bij honden vertoonde toediening van CaCl₂ een positief effect op de inotrope status van het linker ventrikel na toediening van tilmicosine en enige verandering in de vasculaire bloeddruk en hartslag.

Dobutamine werkte het negatieve inotrope effect geïnduceerd door tilmicosine bij honden gedeeltelijk tegen. Beta-adrenerge antagonisten zoals propranolol verergerden de negatieve inotropie van tilmicosine bij honden.

Bij varkens veroorzaakte de intramusculaire injectie van 10 mg tilmicosine/kg een verhoogde ademhaling, braken en stuipen; 20 mg/kg leidde tot de dood bij 3 van de 4 varkens, en 30 mg/kg veroorzaakte de dood van alle 4 geteste varkens. Intraveneuze injectie van 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg gevolgd door 2 tot 6 keer intraveneuze injectie van 1 ml epinefrine (1/1000) leidde tot de dood van alle 6 ingespoten varkens. De varkens die 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg intraveneus kregen toegediend zonder epinefrine overleefden allemaal. Deze resultaten doen vermoeden dat intraveneus toegediend epinefrine gecontra-indiceerd is.