

PRÍLOHA I

ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORIEM, SILY LIEKOV, SPÔSOBOV PODÁVANIA, DRUHOV ZVIERAT A DRŽITEĽOV ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII V PRÍSLUŠNÝCH ČLENSKÝCH KRAJINÁCH

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Druh zvierat'a	Počet dávok	Odporúčaná dávka Spôsob podania
Rakúsko	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Nemecko	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok (teľatá a jalovice)	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy subkutánne podanie
Belgicko	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brusel Belgicko	Micotil	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, ovce	Jednorazová dávka	10 mg /kg telesnej váhy subkutánne podanie
Česká republika	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Viedeň Rakúsko	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Injekčný roztok	Mladý dobytok (hovädzí) Nie je určený na používanie u dojnic produkujúcich mlieko na ľudskú spotrebu	Jednorazová dávka	1 ml na 30 kg telesnej váhy (tj. 10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy subkutánne podanie
Francúzsko	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paríž Francúzsko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok	Jednorazová dávka	10 mg /kg telesnej váhy subkutánne podanie
Nemecko	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Nemecko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok (nie je určený na používanie u laktujúcich kráv)	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy, čo zodpovedá 1 ml Micotilu 300 na 30 kg telesnej váhy subkutánne podanie
Grécko	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Atény Grécko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, ovce	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy subkutánne podanie
Maďarsko	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Viedeň Rakúsko	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok (teľatá)	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy subkutánne podanie

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Druh zvierat'a	Počet dávok	Odporúčaná dávka Spôsob podania
Írsko	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Spojené kráľovstvo	Micotil Injection	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok a ovce	Jednorazová dávka	Všetky indikácie u oviec a pneumónia u dobytka: 1 ml Micotilu na 30 kg telesnej váhy (ekvivalent 10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy). Interdigitálna nekrobacilóza u dobytka: 0,5 – 1 ml Micotilu na 30 kg telesnej váhy (ekvivalent 5 - 10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy) subkutánne podanie
Taliansko	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Florencia Taliansko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok, ovce a králiky	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy (1 ml/30 kg telesnej váhy) subkutánne podanie
Holandsko	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Holandsko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok a teľatá do 2 rokov veku; Nelaktujúce ovce	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy subkutánne podanie
Poľsko	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Varšava Poľsko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Hovädzí dobytok	Jednorazová dávka	1 ml/30 kg telesnej váhy subkutánne podanie
Portugalsko	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalsko	Micotil	300 mg/ml	Injekčný roztok	Teľatá	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy (1 ml/30 kg telesnej váhy) subkutánne podanie
Slovenská republika	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolákovo Slovenská republika	Micotil	300 mg/ml	Injekčný roztok	Mladý dobytok	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy ekvivalent 1 ml/30 kg telesnej váhy, počas 3 – 4 dní subkutánne podanie.

Členský štát	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Obchodný názov lieku	Sila	Lieková forma	Druh zvierat'a	Počet dávok	Odporúčaná dávka Spôsob podania
Slovinsko	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Lubľana, Slovinsko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok	Jednorazová dávka	1 ml Micotilu 300 na 30 kg telesnej váhy (10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy) subkutánne podanie
Španielsko	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španielsko	Micotil 300	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok	Jednorazová dávka	10 mg tilmicozínu/kg telesnej váhy subkutánne podanie
Spojené kráľovstvo	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Spojené kráľovstvo	Micotil	300 mg/ml	Injekčný roztok	Dobytok Ovce (nad 15 kg)	Jednorazová dávka	Ovce: 10 mg/kg telesnej váhy Dobytok: Pneumónia: 10 mg/kg telesnej váhy Interdigitálna nekrobacilóza: 5 mg/kg telesnej váhy subkutánne podanie

PRÍLOHA II

VEDECKÉ ZÁVERY A ZDÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÉ ZHRNUTIE VEDECKÉHO POSÚDENIA PRÍPRAVKU MICOTIL (pozri prílohu I)

Úvod

Tilmicozín je makrolidové antibiotikum syntetizované z tylozínu, ktorý má antibakteriálne spektrum podobné tylozínu so zvýšeným účinkom proti *Pasteurella multocida* a *Pasteurella haemolytica*.

Tilmicozín môže po podaní injekcie s vysokou dávkou tejto látky u ľudí spôsobiť smrť.

Vznikli obavy v súvislosti s adekvátnosťou existujúcich upozornení a opatrení pri používaní tohto prípravku, ktoré majú používateľov varovať pred samopodávaním a pred potenciálnymi závažnými následkami, ako aj nutnosť poskytnúť potrebné informácie o lekárskej zásahu pri takomto prípade alebo v prípade zneužitia tohto lieku (samovražda).

V Spojených štátoch boli hlásené dva prípady úmrtia po náhodnom podaní injekcie Micotilu, avšak v Európe nebol od uvedenia prípravku Micotil na trh zaznamenaný žiadny prípad náhodného úmrtia u človeka, boli však hlásené závažné nežiaduce reakcie po náhodnom podaní injekcie tohto prípravku. U niektorých z týchto prípadov bola nutná hospitalizácia.

Celkové posúdenia rizika

Analýza pomeru prínosu a rizika Micotilu je skôr komplexná a musia sa pozorne zvážiť návrhy na riadenie rôznych rizík.

Prínosy

Micotil predstavuje liek, ktorého malý objem sa podáva jednorazovo. Preto k prínosom tohto lieku patrí jednoduchosť používania, prospešnosť pre zvieratá a zhoda s dávkovacím režimom. Skutočnosť, že prípravok sa podáva subkutánne, sa dá tiež považovať za prínos z hľadiska kvality potravín (sval), ak to porovnáme s niektorými tzv. dlho účinkujúcimi formami, ako je to u tetracyklínov. Prínos liečby Micotilom spočíva v tom, že zviera sa lieči účinným antibakteriálnym prípravkom. Udáva sa, že terapeutické hladiny antibakteriálnej látky tilmicozínu sa v pľúcach dosiahnu za jednu hodinu po podaní Micotilu zvieratám. Prípravok má relatívne dlhú históriu používania, pričom v teréne je len málo pochybností o jeho účinnosti. Neboli však poskytnuté údaje založené na dôkazoch, ktoré by preukázali prínos Micotilu v porovnaní s ostatnými schválenými antibakteriálnymi liekmi.

Tilmicozín je antimikrobiálna látka, ktorá sa nepoužíva v humánnej medicíne a rezistencia ľudských baktérií na tilmicozín je veľmi malá (zdroj: DANMAP). Tilmicozín neúčinkuje najmä na *Salmonella spp.* či *E. coli*, čo sú dve baktérie, na ktoré sa sústreďuje pozornosť v rámci boja proti potravinovým nákazám. Predpokladá sa, že pravdepodobnosť rozvoja rezistencie voči týmto patogénom pri ich expozícii tilmicozínu pri jeho používaní v liečbe zvierat je zanedbateľná.

Riziká

Tilmicozín bol pri injekčnom podaní smrteľný u rôznych živočíšnych druhov, vrátane primátov (u opíc sa preukázalo, že dávka 30 mg/kg telesnej váhy je smrteľná), a to najmä pre jeho kardiotoxické účinky. Tieto kardiotoxické účinky boli pozorované tiež u ľudí (najmä po úmyselnom podaní injekcie, avšak v dvoch známych prípadoch mimo krajiny EÚ po náhodnom injekčnom podaní Micotilu). Riziko závažných prejavov toxicity a smrti u ľudí je zjavne spojené s plazmatickými koncentráciami okolo 5 µg/ml, pričom plazmatické koncentrácie 1-2 µg/ml nevedli k smrteľným príhodám. Dôkazy zo sledovania 13 prípadov úmyselného intramuskulárneho podania ukazujú, že 60 % ľudí, ktorí dostali 10 – 12 ml Micotilu, zomrelo.

Ak sa za štandardnú telesnú váhu človeka považuje 60 kg, zodpovedá to potom 50 – 60 mg/kg telesnej váhy. Prežitie sa významne zvýši pri správnej lekárskej intervencii. Na základe dostupných dôkazov však nie je možné odhadnúť dávku, ktorá by nemala nežiaduce účinky u človeka. Udáva sa, že dávky 2 – 3 ml vyvolávajú nežiaduce účinky.

Je zrejmé, že sa môže vyskytnúť náhodné podanie injekcie, avšak za normálnych okolností je objem podaný v injekcii malý. Vo veľmi zriedkavých prípadoch je tento objem väčší ako 1 - 2 ml, pričom je

nepravdepodobné, že sa vyskytne úmrtie. Napriek tomu je nevyhnutné zaviesť do praxe opatrenia na zníženie rizika náhodného samopodania.

Ďalšie údaje boli poskytnuté v súvislosti so 4 štúdiami skúmajúcimi pravdepodobný mechanizmus účinku tilmicozínu na činnosť srdca a možné nápravné opatrenia. V jednom experimente boli použité izolované ľudské srdcové atriálne myocyty na štúdium profilu zablokovania Ca kanálov L-typu. Zistilo sa, že tilmicozín v závislosti od dávky znižuje amplitúdu I_{Ca}, pričom hodnota IC₅₀ bola 26,75 μM. Zablokovanie srdcového obehu je možným mechanizmom negatívnych inotropných účinkov, ktoré sa pozorovali po podaní tejto látky psom pri vedomí. Uskutočnili sa následné štúdie, ktoré mali určiť, či intravenózne podanie chloridu vápenateho znižuje tento toxický kardiovaskulárny účinok tilmicozínu. Liečba psov-bíglav CaCl₂ dokázala pozitívny inotropný účinok na inotropný stav ľavej komory po podaní tilmicozínu.

Zástupca držiteľov rozhodnutia o registrácii ďalej prijal hlásenie o náhodnom podaní injekcie ľuďom, pričom CaCl₂ bol použitý ako súčasť pohotovostnej liečby pacienta.

Hoci skutočná úloha infúzie CaCl₂ po expozícii voči tilmicozínu u ľudí nie je kvôli obmedzeným údajom preukazná, je možné, že infúzia CaCl₂ pomáha u ľudí zvrátiť indukované zmeny krvného tlaku a srdcového pulzu.

Relatívnym rizikom je, že niektoré látky, najmä adrenalín, ktoré sa používajú v štandardnej akútnej liečbe v humánnej medicíne, môžu zhoršiť účinky tilmicozínu. Niektoré iné látky (napr. dobutamín) pôsobia v pokusoch na zvieratách (u prasiat a psov) čiastočne proti účinkom tilmicozínu.

Výsledky ďalšej štúdie o podávaní epinefrínu ako liečby proti toxicite intravenózneho tilmicozínu u ošipovaných jasne naznačujú, že intravenózne podávanie epinefrínu môže byť vzhľadom na mieru úmrtí v liečebnej skupine kontraindikované.

Posúdenie expozície

Pred pokusom o kvantitatívne vyhodnotenie rizika nežiaducich reakcií Micotilu u ľudí musíme zdôrazniť, že všetky výpočty výskytu reakcií vo veterinárnej farmakovigilancii sa môžu považovať iba za hrubé odhady, ktoré sú ovplyvnené mnohými parametrami, prinajmenšom neistotami ohľadne skutočne použitých dávok, aby sa mohol odhadnúť počet liečených zvierat a nedostatočné hlásenie skutočného výskytu nežiaducich reakcií.

Ak sa zoberú vyššie uvedené skutočnosti do úvahy, tak na základe údajov o celosvetových predajoch Micotilu od roku 1999 poskytnutých zástupcom držiteľov rozhodnutia o registrácii a 2 prípadov náhodných fatálnych podaní injekcie u ľudí, ktoré boli doposiaľ hlásené v USA, sa riziko náhodných smrteľných prípadov odhaduje na menej ako 1 na 60 miliónov podaní prípravku Micotil¹. Tento odhad nebol nezávisle overený. Keďže dávka prípravku je u dospelých oviec typicky 1 – 5 ml, u dospelého dobytky 15 – 20 ml, je obtiažne presne odhadnúť výskyt reakcií či smrteľných prípadov u ľudí. U dvoch náhodne vzniknutých doposiaľ zaznamenaných smrteľných prípadov boli obeťami farmári a v oboch prípadoch spočívala liečba nežiaducich reakcií v podaní adrenalínu, ktorý sa považuje za kontraindikovaný v prípadoch expozície tilmicozínom u ľudí. V EÚ neboli hlásené náhodné smrteľné prípady spôsobené náhodným injekčným podaním Micotilu.

Výskyt náhodného podania injekcie alebo náhodného samopodania Micotilu odhadol tiež zástupca držiteľov rozhodnutia o registrácii na 1,6 na milión podaní lieku pri celkovom výskyte náhodného vystavenia prípravku u ľudí 3 expozície na 1 milión podaní. Z celkového počtu 520 expozícií u ľudí, ktoré boli hlásené od roku 1999, ich bolo 509 náhodných. Z týchto 509 hlásení bolo 214 prípadov neinjekčného vystavenia, a 295 prípadov injekčného vystavenia, pričom najčastejšie sa pozorovalo nepatrné poškrabanie ihlou.

Je nutné poznamenať, že systémy zaisťujúce riadne zaznamenávanie podozrení na nežiaduce reakcie nemusia existovať v každej krajine na svete, kde je prípravok na trhu. Situácia je tiež dynamická a môže sa meniť pri narastaní nových prípadov.

¹ Výpočet podaných dávok je založený na dávke 10 mg/kg telesnej váhy u zvierat a vážiaceho priemerne 250 kg podávaných v prípade dobytky (90 %) a 10 % u oviec (30 kg telesnej váhy) v USA. V EÚ bola priemerná telesná váha hovädzieho dobytky stanovená na 150 kg (90 % predajov) a priemerná telesná váha oviec bola určená na 30 kg.

Kvalitatívne posúdenie rizika

Výbor CVMP súhlasí so zástupcom držiteľov rozhodnutia o registrácii, že „riziko smrteľného dôsledku náhodného injekčného podania či náhodného samopodania môže súvisieť s týmito faktormi: dávka, neznehybnené zvieratá, nechránené ihly priložené na naplnenú striekačku, práca v izolácii, nedostatok prístupných informácií o prípravku pre prípad akútnej situácie alebo neprítomnosť zdravotníckeho pracovníka, ktorý by určil vhodnú liečbu“.

Vzhľadom na rozmanitosť podmienok chovu v rôznych členských štátoch EÚ, ktorých sa týka arbitrážne konanie, rôznych schopností farmárov v členských štátoch EÚ a na trendy z nedávnej doby chovať viac zvierat na tržnú produkciu mlieka a nedostatok práce v niektorých členských štátoch EÚ, výbor CVMP nesúhlasí s názorom zástupcu držiteľov rozhodnutia o registrácii, že **všetci** „profesionálni“ farmári sa majú považovať za skúsených a kompetentných.

Ak uznáme, že podmienky chovateľstva zvierat v USA, kde boli hlásené smrteľné prípady po náhodnom podaní lieku, sa významne líšia od chovateľskej praxe v EÚ, môžu byť požadované odlišné prístupy na zaobchádzanie s rizikom v USA a EÚ.

Ďalšie závažné aspekty hodnotenia rizika spočívajú v skutočnosti, že používanie prípravku u dobytka nesie pravdepodobne vyššie riziko závažných nežiaducich účinkov u ľudí, než je tomu pri používaní prípravku u oviec, a to vzhľadom na skutočnosť, že dospelý dobytok môže byť viac fyzicky ohrozený a používaný objem lieku je vyšší. Na druhej strane sa zdá pravdepodobné, že riziko nefatálnych účinkov u ľudí po použití prípravku u oviec je vyššie než u dobytka, a to vzhľadom na skutočnosť, že u oviec je potrebná nižšia dávka a že prípravok môže byť u týchto zvierat užívaný v širšom meradle. Riziko závažných účinkov môže znížiť zlepšenie odporúčaní na používanie informácií pre lekárov a prístup k potrebným informáciám po otrave, pretože tak môže byť k dispozícii účinnejšia nemocničná starostlivosť. Je však možné, že ak bude pokračovať používanie lieku laikmi, potom každé zlepšenie informovanosti lekárov a nemocničnej starostlivosti môže mať iba akademický význam, pretože adekvátna lekárska intervencia môže prísť príliš neskoro.

Diskusia o možnostiach zaobchádzania s rizikom

Ďalej je podrobne uvedený celý rad možností zaobchádzania s rizikom, ktoré zvažoval výbor CVMP. Teoreticky by mohli byť možné aj iné kombinácie opatrení, nepredstavovali by však dodatočný významný prínos pri zaobchádzaní s rizikom, a preto sa tu nerozoberajú.

1. Vyradenie prípravku z trhu v EÚ

V analýze rizika, ktorú vykonal výbor CVMP, bolo zvažované vyradenie prípravku z trhu v EÚ, pretože tento krok by znížil riziko smrteľných príhod u ľudí a ďalších nežiaducich reakcií na nulu.

Z hľadiska prínosu prípravku, ako to bolo uvedené vyššie, a na základe dôkazov poskytnutých zástupcom držiteľov rozhodnutia o registrácii, je výbor CVMP toho názoru, že tento prístup nie je primeraný. Uvedomujeme si, že tento postup by znížil terapeutickú výzbroj, ktorá je k dispozícii na účinnú liečbu chorôb zvierat.

2. Zachovanie súčasného stavu

Teoretickou možnosťou by bolo zachovanie súčasného stavu s ohľadom na rozdielnosť bezpečnostných varovaní pre používateľov a ďalších bezpečnostných opatrení, ako je obmedzenie objemu lieku v striekačke alebo obmedzenie používania lieku iba pre veterinárnych lekárov v rôznych členských štátoch EÚ.

Podľa stanoviska výboru CVMP to z hľadiska potenciálneho rizika náhodných smrteľných prípadov u ľudí nie je riešenie.

3. Odporúčanie vytvorenia harmonizovaného, prísneho bezpečnostného upozornenia EÚ pre používateľov, vrátane odporúčania lekárom ohľadne riadnej liečby a príslušných vzdelávacích opatrení pre používateľov, bez ďalších obmedzení

Harmonizované, prísne bezpečnostné opatrenia pre používateľov by obsahovali:

- Zreteľné upozornenie, že injekcia prípravku u ľudí viedla k smrteľným príhodám;
- Návod na bezpečné používanie prípravku (použitie rôznych ihliel na natiehnutie striekačky a aplikáciu injekcie zvierat'u, počas transportu vždy odpojiť striekačku a ihlu);
- Návod na riadne znehybnenie zvierat (liečeného zvierat'a a ostatných v okolí);
- Poučenie, aby osoba aplikujúca injekciu nikdy nepracovala sama;
- Odporúčanie, aby sa v prípade náhodného podania injekcie lekárovi poskytla liekovka alebo príbalová informácia k lieku;
- Poznámka v príbalovej informácii a SPC pre lekárov, ktorá podrobne uvádza známe účinky Micotilu u človeka, liečebné spôsoby, ktoré sa nemajú použiť a látky, ktoré môžu čiastočne obrátiť niektoré účinky Micotilu a telefónne čísla na národné toxikologické centrá.

Držiteľia rozhodnutia o registrácii by zabezpečili príslušné vzdelávacie opatrenia určené pre používateľov (najmä v poľnohospodárskej komunite).

Táto možnosť má nasledujúce podstatné riziká:

- Vzdelávacie opatrenia pre používateľov sú nevyhnutným predpokladom na zaistenie riadneho dodržiavania bezpečnostných opatrení. Výbor CVMP si je vedomý, že nie je pravdepodobná 100% účinnosť vzdelávacích opatrení z hľadiska dosiahnutia cieľovej skupiny používateľov a dosiahnutie vysokej úrovne uvedomenia si problematiky vyžaduje ich opakovanie v pravidelných intervaloch. Riziko zlyhania navrhovaného opatrenia sa považuje za veľmi reálne;
- Je pravdepodobné, že používatelia prípravku, aj keď veľkú časť z nich môžu tvoriť vysoko kvalifikovaní a skúsení pracovníci pracujúci s chovnými zvieratami, sa líšia v skúsenostiach so zaobchádzaním so zvieratami a s podávaním liekov s vysokým toxickým potenciálom. Významný počet týchto používateľov nebude pravdepodobne celkom rozumieť dôsledkom týchto upozornení a:
 - o nemusí celkom dodržiavať opatrenia, ktorých cieľom je zaistiť ich osobnú bezpečnosť (tj. upozornenie, aby nepracovali sami, bude pravdepodobne ignorované; používatelia nemusia oddeliť ihlu od striekačky obsahujúcej prípravok a nemusia celkom pochopiť riziká náhodného pichnutia si injekcie);
 - o nebudú riadne uchovávať prípravok, čo môže viesť k väčšej pravdepodobnosti jeho nesprávneho použitia a zneužitia;
 - o môžu neskôr nevhodným spôsobom použiť prípravok, ktorý zostal po liečbe zvierat'a s následnými rizikami.

4. Odporúčanie vytvorenia harmonizovaného, prísneho bezpečnostného upozornenia EÚ pre používateľov, vrátane poučenia lekára o riadnej liečbe, obmedzenia používania lieku iba veterinárnym lekárom a ďalšími riadne kvalifikovanými osobami (podľa posúdenia veterinárných lekárov) a riadneho vzdelávacieho opatrenia pre používateľov

Harmonizované, prísne bezpečnostné opatrenia pre používateľov by obsahovali:

- Zreteľné upozornenie, že injekcia prípravku u ľudí viedla k smrteľným príhodám;
- Návod na bezpečné používanie prípravku (použitie rôznych ihliel na natiehnutie striekačky a aplikáciu injekcie zvierat'u, počas transportu vždy odpojiť striekačku a ihlu);
- Návod na riadne znehybnenie zvierat (liečeného zvierat'a a ostatných v okolí);
- Poučenie, aby osoba aplikujúca injekciu nikdy nepracovala sama;
- Odporúčanie, aby sa v prípade náhodného podania injekcie lekárovi poskytla liekovka alebo príbalová informácia o lieku;
- Poznámka v príbalovej informácii a SPC pre lekárov, ktorá podrobne uvádza známe účinky Micotilu u človeka, liečebné spôsoby, ktoré sa nemajú použiť a látky, ktoré môžu čiastočne obrátiť niektoré účinky Micotilu a telefónne čísla na národné toxikologické centrá.

Za týmto účelom bude potrebné používať určitú dokumentáciu, v ktorej by bolo uvedené rozhodnutie veterinárneho lekára vydávajúceho liek, že považuje osobu, ktorá bude liek aplikovať, za primerane kvalifikovanú a primerane kvalifikovaná osoba tiež potvrdí, že porozumela rizikám spojeným s prípravkom a dopadom na osobnú bezpečnosť a bezpečnému uchovávaniu prípravku.

Držiteľia rozhodnutia o registrácii by zabezpečili príslušné vzdelávacie opatrenia určené pre používateľov (najmä v poľnohospodárskej komunite).

Táto možnosť nesie nasledujúce podstatné riziká:

- Výbor CVMP si je vedomý, že nie je pravdepodobná 100% účinnosť vzdelávacích opatrení z hľadiska dosiahnutia cieľovej skupiny používateľov a dosiahnutie vysokej úrovne uvedomenia si problematiky vyžaduje ich opakovanie v pravidelných intervaloch. Skutočnosť, že je potrebné, aby si ošetrojúci veterinárny lekár overil spôsobilosť používateľa a obidve strany podpíšu príslušný formulár, pravdepodobne minimalizuje riziko zlyhania tejto časti opatrení;
- Aj keď pri tejto možnosti je pravdepodobnejšie, že používatelia Micotilu pochopia dôsledky odporúčaných varovaní, riziko (aj keď je pravdepodobne nižšie než u možnosti č. 3) zostáva, pretože:
 - o nemusia celkom dodržiavať odporúčané opatrenia, ktorých cieľom je zaistiť ich osobnú bezpečnosť (tj. upozornenie, aby nepracovali sami, bude pravdepodobne ignorované; používatelia nemusia oddeliť ihlu od striekačky obsahujúcej prípravok a nemusia celkom pochopiť riziká náhodného pichnutia si injekcie);
 - o nebudú riadne uchovávať prípravok, čo môže viesť k väčšej pravdepodobnosti jeho nesprávneho použitia a zneužitia;
 - o môžu neskôr nevhodným spôsobom použiť prípravok, ktorý zostal po liečbe zvierateľa s následnými rizikami.

5. Odporúčanie vytvorenia harmonizovaného, prísneho bezpečnostného upozornenia EÚ pre používateľov, vrátane poučenia lekára o riadnej liečbe, obmedzenia používania lieku iba veterinárnym lekárom a riadneho vzdelávacieho opatrenia pre používateľov

Harmonizované, prísne bezpečnostné opatrenia pre používateľov by obsahovali:

- Zreteľné upozornenie, že injekcia prípravku u ľudí viedla k smrteľným príhodám;
- Návod na bezpečné používanie prípravku (použitie rôznych ihliel na natiehanie striekačky a aplikáciu injekcie zvierateľa, počas transportu vždy odpojiť striekačku a ihlu);
- Návod na riadne znehybnenie zvierat (liečeného zvierateľa a ostatných v okolí);
- Poučenie, aby osoba aplikujúca injekciu nikdy nepracovala sama;
- Odporúčanie, aby sa v prípade náhodného podania injekcie lekárovi poskytla liekovka alebo príbalová informácia od lieku;
- Poznámka v príbalovej informácii a SPC pre lekárov, ktorá podrobne uvádza známe účinky Micotilu u človeka, liečebné spôsoby, ktoré sa nemajú použiť a látky, ktoré môžu čiastočne obrátiť niektoré účinky Micotilu a telefónne čísla na národné toxikologické centrá.

Používanie prípravku by bolo obmedzené iba pre veterinárnych lekárov.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii by zabezpečil príslušné vzdelávacie opatrenia určené pre veterinárnych lekárov v praxi, aby bola zaistená informovanosť veterinárnych lekárov na zmenené hodnotenie prípravku.

Táto možnosť nesie nasledujúce podstatné riziko:

- Zostáva riziko, že veterinárny lekár nemusí úplne dodržiavať odporúčané opatrenia, ktorých cieľom je zaistiť osobnú bezpečnosť používateľov (napr. používateľ nemusí oddelovať ihlu od striekačky obsahujúcej prípravok).

Výbor CVMP považuje riziká spojené s touto možnosťou za najmenšie. Veterinárni lekári majú príslušné školenia v bezpečnosti liekov, klinickej medicíne, chovateľstve zvierat, znehybňovaní a zaobchádzaní so zvieratami. Majú tendenciu byť telesne aktívni a so zvieratami sú v kontakte každý deň. Sú školení o riadnom uchovávaní potenciálne letálnych prípravkov a tieto spôsoby používajú.

6. Ďalšie odporúčania ohľadne možností 3. – 5. týkajúce sa obmedzenia objemu Micotilu v striekačke, prípadne maximálnej veľkosti balenia, či reformulácie prípravku

Výbor CVMP nepovažoval za nevyhnutné odporučiť obmedzenie množstva Micotilu v striekačke. Takéto obmedzenie objemu by viedlo k potrebe ďalších podávaní injekcií zvierat'u. Pri znížení maximálneho množstva lieku v striekačke, ktoré by mohlo spôsobiť náhodné pichnutie injekcie používateľovi by zase toto opatrenie zvýšilo možnosť náhodnej expozície lieku u ľudí. Toto opatrenie by tiež ďalej zvýšilo stres pre liečené zvieratá z dlhšieho obmedzenia a z opakovaných injekcií a znížilo prínos prípravku zvýšením počtu injekčných vpichov. Takéto opatrenie by ďalej zvýšilo riziko jeho ignorovania.

Vzhľadom na odporúčanie komisie obmedziť používanie lieku iba na veterinárnych lekárov, obmedzenie maximálnej veľkosti balenia nie je účelné, pretože prípravok zostane iba v opatere veterinárneho lekára.

Výbor CVMP nepovažoval za vhodné či účelné odporučiť reformuláciu prípravku na nižšiu silu. Komisia uviedla, že nižšia sila prípravku by viedla hlavne k zvýšeniu počtu podaní injekcií potrebných na dosiahnutie terapeutického účinku. Po druhé, reformulácia by si vyžiadala nové štúdie hodnotiace kvalitu, bezpečnosť a účinnosť, čo by nemuselo byť prijateľné. Po tretie, reformulácia na nižšiu silu prípravku by nemusela viesť k reálnemu zníženiu rizika, pretože dávka spôsobujúca nežiaduce účinky u človeka nie je známa a predpokladá sa, že sa líši v závislosti od telesného stavu daného jedinca.

ZDŮVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV K SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU:

Keďže

- Výbor posúdil arbitrážne konanie podľa článku 35 nariadenia 2001/82/ES v záujme Spoločenstva z hľadiska bezpečnosti používateľov pre národné rozhodnutia o registrácii prípravku Micotil alebo u obmien tohto názvu prípravku, ako je uvedené v prílohe I k tomuto stanovisku;
- Výbor vyhodnotil informácie poskytnuté držiteľmi rozhodnutia o registrácii v odpovedi na zoznam otázok odsúhlasený výborom 16. júna 2004 a ďalšie informácie poskytnuté 12. júla 2005;
- Výbor jednohlasne považoval za potrebné, aby bezpečnostné upozornenia pre používateľov príslušných prípravkov boli harmonizované v celej EÚ za účelom zaistenia riadnej bezpečnosti používateľov, pričom zvažila otázky arbitrážneho konania, či má byť text týkajúci sa bezpečnosti používateľov v literatúre o prípravku Micotil harmonizovaný;
- Výbor, zvažujúc otázku arbitrážneho konania, či má byť text týkajúci sa bezpečnosti používateľov v literatúre o prípravku Micotil harmonizovaný z hľadiska obmedzenia používania tohto prípravku iba pre veterinárnych lekárov, svojou väčšinou považoval za potrebné, aby táto podmienka používania bola harmonizovaná textom „Len pre používanie veterinárnymi lekármi“. Túto podmienku považoval výbor za základnú pre bezpečné používanie tohto veterinárneho liečivého prípravku;
- Výbor, zvažujúc otázku arbitrážneho konania, či má byť text týkajúci sa literatúry o prípravku Micotil harmonizovaný z hľadiska objemu lieku v striekačke z dôvodov bezpečnosti používateľov, jednomyseľne nepovažuje takéto obmedzenie za primerané opatrenie, ktoré by zaistilo primeranú bezpečnosť používateľov v EÚ;

Výbor CVMP odporúča väčšinou 18 z 27 hlasov, aby upozornenia ohľadne bezpečnosti používateľov národne udelených registračných rozhodnutí boli harmonizované textom „Len pre používanie veterinárnymi lekármi“. Opravené časti súhrnu charakteristických vlastností lieku sú uvedené v prílohe III a podmienky, ktoré výbor CVMP považuje za podstatné pre bezpečné používanie prípravku, podľa článku 36 ods. 4 smernice 2001/82/ES v znení neskorších predpisov, sú stanovené v prílohe IV.

PRÍLOHA III

ZMENY A DOPLNKY K SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

V odseku 4.4 „Špeciálne upozornenie pre každý cieľový druh“

Ovce

Prípravok nepodávajte jahňatám s váhou pod 15 kg, pretože existuje reálne riziko toxicity z predávkovania. Aby sa zabránilo predávkovaniu, je nutné presné odváženie jahniat. Presné dávkovanie zjednoduší používanie striekačiek o objeme 2 ml alebo menších.

V odseku 4.5 „Špeciálne bezpečnostné opatrenia pri používaní“

„Špeciálne bezpečnostné opatrenia, ktoré majú dodržiavať osoby aplikujúce prípravok zvieratám“

Bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

Orámované oznámenie na žltom podklade tohto znenia:

PODANIE INJEKCIE TOHTO LIEKU ĽUĎOM MÔŽE BYŤ SMRTEĽNÉ - JE POTREBNÁ EXTRÉMNA OPATRNOSŤ, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU A PRESNÉ DODRŽIAVANIE NÁVODU NA PODÁVANIE A ĎALEJ UVEDENÝCH POKYNOV.

- Tento prípravok smie podať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nenoste striekačku naplnenú prípravkom Micotil spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa smie nasadiť na striekačku iba pri plnení striekačky alebo podávaní injekcie. Inak vždy uchovávajte striekačku a ihlu oddelene.
- Nepoužívajte zariadenie na automatické podávanie injekcií.
- Presvedčte sa, či sú zvieratá riadne znehybnené, vrátane zvierat v blízkosti.
- Pri používaní prípravku Micotil nepracujte sami.
- V prípade podania injekcie človeku **IHNEĎ VYHLADAJTE LEKÁRSKU POMOC** a vezmite so sebou fľašku alebo príbalový leták. Na miesto podania injekcie aplikujte studený obklad (nie priamo ľad).

Ďalšie bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

- Vyhnite sa kontaktu s očami.
- Prípravok pri kontakte s pokožkou môže spôsobiť precitlivosť. Po použití si umyte ruky.

POZNÁMKA PRE LEKÁRA

PODANIE INJEKCIE TOHTO LIEKU ĽUĎOM VIEDLO K SMRTEĽNÝM PRÍPADOM.

Cieľom toxicity je kardiovaskulárny systém, pričom táto toxicita môže byť spôsobená zablokovaním kalciových kanálov. Podanie intravenózneho chloridu vápenatého by mohlo prísť do úvahy len vtedy, ak je pozitívne potvrdená expozícia voči tilmicozínu.

Podľa štúdií uskutočnených u psov tilmicozín indukoval negatívny inotropný účinok s následnou tachykardiou a zníženie systémového arteriálneho krvného tlaku a arteriálneho pulzového tlaku.

NEPODÁVAJTE ADRENALÍN ANI BETA-ADRENERGNE ANTAGONISTY, NAPRÍKLAD PROPRANOLOL.

Letalita indukovaná tilmicozínom u ošípaných je potenciovaná adrenalínom.

U psov liečba intravenóznym chloridom vápenatým dokázala pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory a tiež isté zlepšenie vaskulárneho krvného tlaku a tachykardie.

Predklinické údaje a samostatné klinické hlásenie naznačujú, že infúzia chloridu vápenatého môže pomôcť zvrátiť zmeny krvného tlaku a srdcového pulzu u ľudí indukované tilmicozínom.

Tiež by mohlo prísť do úvahy podanie dobutamínu vzhľadom na pozitívne inotropné účinky, avšak dobutamín neovplyvňuje tachykardiu.

Keďže tilmicozín v tkanivách pretráva niekoľko dní, kardiovaskulárny systém treba pozorne sledovať a má sa podať podporná liečba.

Odporúča sa, aby lekári, ktorí ošetrojú pacientov vystavených tejto látke, prediskutovali klinické sledovanie pacienta s národným toxikologickým informačným strediskom na tel. č.: *(uved'te telefónne číslo strediska).*

V odseku 4.9 „Dávkovanie a spôsob podania“

Spôsob podania:

Z fľašky odoberte potrebnú dávku a odpojte injekčnú striekačku od ihly. Ak má byť liečená skupina zvierat, nechajte ihlu vo fľaške ako odoberáciu ihly pre následné dávky. Uchopte zviera a pod kožu na miesto podania injekcie zaveďte zvláštnu ihlu. Odporúča sa podať injekciu do kožného záhybu nad hrudným košom za plecom. Nasad'te injekčnú striekačku na ihlu a podajte injekciu do spodnej časti kožného záhybu. Na jedno miesto injekcie nepodajte viac ako 20 ml prípravku.

V odseku 5.1 "Farmakodynamické vlastnosti"

Po perorálnom alebo parenterálnom podaní tilmicozínu hlavným cieľovým orgánom toxicity je srdce. Primárne účinky na srdce zahŕňajú zvýšenie srdcového pulzu (tachykardia) a zníženie kontraktility (negatívna inotropia). Kardiovaskulárna toxicita môže byť spôsobená zablokovaním kalciových kanálov.

U psov liečba CaCl₂ dokázala pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory po podaní tilmicozínu a určité zmeny vaskulárneho krvného tlaku a srdcového pulzu.

Dobutamín podaný psom čiastočne kompenzuje negatívne inotropné účinky indukované tilmicozínom. Beta-adrenergní antagonisti, napríklad propranolol, exacerbujú negatívnu inotropiu tilmicozínu u psov.

U ošípaných intramuskulárna injekcia 10 mg tilmicozínu/kg spôsobila zvýšenú respiráciu, zvracanie a kŕče; 20 mg/kg viedlo k mortalite u 3 zo 4 ošípaných a 30 mg/kg spôsobilo úmrtie všetkých 4 testovaných ošípaných. Intravenózna injekcia s dávkou 4,5 až 5,6 mg tilmicozínu/kg, po ktorej

nasledovala intravenózna injekcia 1 ml epinefrínu (1/1 000), podaná 2 až 6-krát, viedla k úmrtiu všetkých 6 injikovaných ošípaných. Ošípané, ktorým bola podaná dávka 4,5 až 5,6 mg tilmicozínu/kg intravenózne bez epinefrínu, všetky prežili. Tieto výsledky naznačujú, že intravenózny epinefrín môže byť kontraindikovaný.

PRÍLOHA IV
PODMIENKY REGISTRÁCIE LIEKU

Len pre používanie veterinárnymi lekármi.

Revidované časti súhrnu charakteristických vlastností lieku sa majú implementovať do označenia obalu a do príbalových informácií pre používateľov, ako je uvedené nižšie.

OZNAČENIE OBALU A PRÍBALOVÉ INFORMÁCIE

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL – VŠETKY REGISTROVANÉ VEĽKOSTI BALENIA

7. SPÔSOB A METÓDA PODANIA LIEKU

Spôsob podania:

Ódoberte potrebnú dávku z liekovky a odstráňte striekačku z ihly. Ak má byť liečená skupina zvierat, ponechajte ihlu v liekovke ako odberovú ihlu pre ďalšie dávky. Znehybnite zviera a vpichnete inú ihlu subkutánne do miesta injekčného vpichu. Odporúča sa podať injekciu do kožného záhybu nad hrudným košom za plecom. Spojte striekačku s ihlou a podajte liek do spodnej časti kožného záhybu. Do jedného injekčného miesta nepodávajte viac ako 20 ml lieku.

Ovce

Prípravok nepodávajte jahňatám s váhou pod 15 kg, pretože existuje reálne riziko toxicity z predávkovania. Aby sa zabránilo predávkovaniu, je nutné presné odváženie jahniat. Presné dávkovanie zjednoduší používanie striekačiek o objeme 2 ml alebo menších.

9. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA

Bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

Orámované oznámenie na žltom podklade tohto znenia:

PODANIE INJEKCIE TOHTO LIEKU ĽUĎOM MÔŽE BYŤ SMRTELNÉ - JE POTREBNÁ EXTRÉMNA OPATRNOSŤ, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU A PRESNÉ DODRŽIAVANIE NÁVODU NA PODÁVANIE A ĎALEJ UVEDENÝCH POKYNOV

- Tento prípravok smie podať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nenoste striekačku naplnenú prípravkom Micotil spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa smie nasadiť na striekačku iba pri plnení striekačky alebo podávaní injekcie. Inak vždy uchovávajte striekačku a ihlu oddelene.
- Nepoužívajte zariadenie na automatické podávanie injekcií.
- Presvedčte sa, či sú zvieratá riadne znehybnené, vrátane zvierat v blízkosti.
- Pri používaní prípravku Micotil nepracujte sami.
- V prípade podania injekcie človeku **IHNEDĽ VYHĽADAJTE LEKÁRSKU POMOC** a vezmite so sebou fľašku alebo príbalový leták. Na miesto podania injekcie aplikujte studený obklad (nie priamo ľad).

Ďalšie bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

- Vyhňte sa kontaktu s očami.
- Prípravok pri kontakte s pokožkou môže spôsobiť precitlivosť. Po použití si umyte ruky.

POZNÁMKA PRE LEKÁRA:

Podrobnosti nájdete na vnútornej časti tohto označenia alebo príbalový leták.

**13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA
TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA**

Prípravok určený len pre zvieratá je dodaný iba na predpis veterinárneho lekára.

Len pre používanie veterinárnymi lekármi.

DETAILY, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL (FLAŠKA) – VŠETKY REGISTROVANÉ VEĽKOSTI BALENIA

7. SPÔSOB A METÓDA PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte príbalový leták.

9. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA

Na vonkajšej strane odstrániteľného štítku

Bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

Orámované oznámenie na žltom podklade tohto znenia:

PODANIE INJEKCIE TOHTO LIEKU ĽUDOM MÔŽE BYŤ SMRTEĽNÉ - JE POTREBNÁ EXTRÉMNA OPATRNOŠŤ, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU A PRESNÉ DODRŽIAVANIE NÁVODU NA PODÁVANIE A ĎALEJ UVEDENÝCH POKYNOV

- Tento prípravok smie podať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nenoste striekačku naplnenú prípravkom Micotil 300 spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa smie nasadiť na striekačku iba pri plnení striekačky alebo podávaní injekcie. Inak vždy uchovávajte striekačku a ihlu oddelene.
- Nepoužívajte zariadenie na automatické podávanie injekcií.
- Presvedčte sa, či sú zvieratá riadne znehybnené, vrátane zvierat v blízkosti.
- Pri používaní prípravku Micotil nepracujte sami.
- V prípade podania injekcie človeku **IHNEDĚ VYHLADAJTE LEKÁRSKU POMOC** a vezmite so sebou túto fľašku alebo príbalový leták. Na miesto podania injekcie aplikujte studený obklad (nie priamo ľad).

Ďalšie bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

- Vyhnite sa kontaktu s očami.
- Prípravok pri kontakte s pokožkou môže spôsobiť precitlivosť. Po použití si umyte ruky.

POZNÁMKA PRE LEKÁRA:

Podrobnosti nájdete na vnútornej časti tohto označenia alebo v príbalovom letáku.

POZNÁMKA PRE LEKÁRA

PODANIE INJEKCIE TOHTO LIEKU ĽUĎOM VIEDLO K SMRTEENÝM PRÍPADOM.

Cieľom toxicity je kardiovaskulárny systém, pričom táto toxicita môže byť spôsobená zablokovaním kalciových kanálov. Podanie intravenózneho chloridu vápenatého by mohlo prísť do úvahy len vtedy, ak je pozitívne potvrdená expozícia voči tilmicozínu.

Podľa štúdií uskutočnených u psov tilmicozín indukoval negatívny inotropný účinok s následnou tachykardiou a zníženie systémového arteriálneho krvného tlaku a arteriálneho pulzového tlaku.

NEPODÁVAJTE ADRENALÍN ANI BETA-ADRENERGNE ANTAGONISTY, NAPRÍKLAD PROPRANOLOL.

Letalita indukovaná tilmicozínom u ošípaných je potenciovaná adrenalínom.

U psov liečba intravenóznym chloridom vápenatým dokázala pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory a tiež isté zlepšenie vaskulárneho krvného tlaku a tachykardie.

Predklinické údaje a samostatné klinické hlásenie naznačujú, že infúzia chloridu vápenatého môže pomôcť zvrátiť zmeny krvného tlaku a srdcového pulzu u ľudí, indukované tilmicozínom.

Tiež by mohlo prísť do úvahy podanie dobutamínu vzhľadom na pozitívne inotropné účinky, avšak dobutamín neovplyvňuje tachykardiou.

Keďže tilmicozín v tkanivách pretráva niekoľko dní, kardiovaskulárny systém treba pozorne sledovať a má sa podať podporná liečba.

Odporúča sa, aby lekári, ktorí liečia pacientov vystavených tejto látke, prediskutovali klinické sledovanie pacienta s národným toxikologickým informačným strediskom na tel. č.: *(uved'te telefónne číslo strediska)*.

13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA

Prípravok určený len pre zvieratá je dodaný iba na predpis veterinárneho lekára.

Len pre používanie veterinárnymi lekármi.

B. PRÍBALOVÝ LETÁK

PRÍBALOVÝ LETÁK

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, SPÔSOB(Y) A METÓDA PODANIA LIEKU

Spôsob podania:

Odoberte potrebnú dávku z liekovky a odstráňte striekačku z ihly. Ak má byť liečená skupina zvierat, ponechajte ihlu v liekovke ako odberovú ihlu pre ďalšie dávky. Znehybnite zviera a vpichnete inú ihlu subkutánne do miesta injekčného vpichu. Odporúča sa podať injekciu do kožného záhybu nad hrudným košom za plecom. Spojte striekačku s ihlou a podajte liek do spodnej časti kožného záhybu. Do jedného injekčného miesta nepodávajte viac ako 20 ml lieku.

9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Ovce

Prípravok nepodávajte jahňatám s váhou pod 15 kg, pretože existuje reálne riziko toxicity z predávkovania. Aby sa zabránilo predávkovaniu, je nutné presné odváženie jahniat. Presné dávkovanie zjednoduší používanie striekačiek o objeme 2 ml alebo menších.

12. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA

Bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

Orámované oznámenie na žltom podklade tohto znenia:

**PODANIE INJEKCIE TOHTO LIEKU ĽUĎOM MÔŽE BYŤ SMRTEĽNÉ - JE POTREBNÁ
EXTREMNA OPATRnosť, ABY SA ZABRÁNILO NÁHODNÉMU SAMOPODANIU A
PRESNÉ DODRŽIAVANIE NÁVODU NA PODÁVANIE A ĎALEJ UVEDENÝCH POKYNOV**

- Tento prípravok smie podať iba veterinárny lekár.
- Nikdy nenoste striekačku naplnenú prípravkom Micotil spolu s nasadenou ihlou. Ihla sa smie nasadiť na striekačku iba pri plnení striekačky alebo podávaní injekcie. Inak vždy uchovávajú striekačku a ihlu oddelene.
- Nepoužívajte zariadenie na automatické podávanie injekcií.
- Presvedčte sa, či sú zvieratá riadne znehybnené, vrátane zvierat v blízkosti.
- Pri používaní prípravku Micotil nepracujte sami.
- V prípade podania injekcie človeku **IHNEĎ VYHĽADAJTE LEKÁRSKU POMOC** a vezmite so sebou tento príbalový leták alebo fľašku. Na miesto podania injekcie aplikujte studený obklad (nie priamo ľad).

Ďalšie bezpečnostné upozornenia pre obsluhujúce osoby:

- Vyhnite sa kontaktu s očami.
- Prípravok pri kontakte s pokožkou môže spôsobiť precitlivosť. Po použití si umyte ruky.

POZNÁMKA PRE LEKÁRA

PODANIE INJEKCIE TOHTO LIEKU ĽUĎOM VIEDLO K SMRTEĽNÝM PRÍPADOM.

Cieľom toxicity je kardiovaskulárny systém, pričom táto toxicita môže byť spôsobená zablokovaním kalciových kanálov. Podanie intravenózneho chloridu vápenatého by mohlo prísť do úvahy len vtedy, ak je pozitívne potvrdená expozícia voči tilmicozínu.

Podľa štúdií uskutočnených u psov tilmicozín indukoval negatívny inotropný účinok s následnou tachykardiou a zníženie systémového arteriálneho krvného tlaku a arteriálneho pulzového tlaku.

NEPODÁVAJTE ADRENALÍN ANI BETA-ADRENERGNE ANTAGONISTY, NAPRÍKLAD PROPRANOLOL.

Letalita indukovaná tilmicozínom u ošípaných je potenciovaná adrenalinom.

U psov liečba intravenóznym chloridom vápenatým dokázala pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory a tiež isté zlepšenie vaskulárneho krvného tlaku a tachykardie.

Predklinické údaje a samostatné klinické hlásenie naznačujú, že infúzia chloridu vápenatého môže pomôcť zvrátiť zmeny krvného tlaku a srdcového pulzu u ľudí, indukované tilmicozínom.

Tiež by mohlo prísť do úvahy podanie dobutamínu vzhľadom na pozitívne inotropné účinky, avšak dobutamín neovplyvňuje tachykardiou.

Keďže tilmicozín v tkanivách pretráva niekoľko dní, kardiovaskulárny systém treba pozorne sledovať a má sa podať podporná liečba.

Odporúča sa, aby lekári, ktorí liečia pacientov vystavených tejto látke, prediskutovali klinické sledovanie pacienta s národným toxikologickým informačným strediskom na tel. č.: *(uved'te telefónne číslo strediska).*

15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Po perorálnom alebo parenterálnom podaní tilmicozínu hlavným cieľovým orgánom toxicity je srdce. Primárne účinky na srdce zahŕňajú zvýšenie srdcového pulzu (tachykardia) a zníženie kontraktility (negatívna inotropia). Kardiovaskulárna toxicita môže byť spôsobená zablokovaním kalciových kanálov.

U psov liečba CaCl₂ dokázala pozitívny účinok na inotropný stav ľavej komory po podaní tilmicozínu a určité zmeny vaskulárneho krvného tlaku a srdcového pulzu.

Dobutamín podaný psom čiastočne kompenzuje negatívne inotropné účinky indukované tilmicozínom. Beta-adrenergní antagonisti, napríklad propranolol, exacerbovali negatívnu inotropiu tilmicozínu u psov.

U ošípaných intramuskulárna injekcia 10 mg tilmicozínu/kg spôsobila zvýšenú respiráciu, zvracanie a kŕče; 20 mg/kg viedlo k mortalite u 3 zo 4 ošípaných a 30 mg/kg spôsobilo úmrtie všetkých 4 testovaných ošípaných. Intravenózna injekcia s dávkou 4,5 až 5,6 mg tilmicozínu/kg, po ktorej nasledovala intravenózna injekcia 1 ml epinefrínu (1/1 000), podaná 2 až 6-krát, viedla k úmrtiu všetkých 6 injikovaných ošípaných. Ošípané, ktorým bola podaná dávka 4,5 až 5,6 mg tilmicozínu/kg intravenózne bez epinefrínu, všetky prežili. Tieto výsledky naznačujú, že intravenózne epinefrín môže byť kontraindikovaný.