

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA,
ADMINISTRERINGSSÄTT, DJURSLAG OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I BERÖRDA MEDLEMSSTATER**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Frekvens	Rekommenderad dos Administreringsätt
Österrike	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Tyskland	Micotil - Injektions- lösning för Rinder	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur (kalvar och kvigor)	En dos	10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt subkutan användning
Belgien	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Belgien	Micotil	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur, får	En dos	10 mg/kg kroppsvikt subkutan användning
Tjeckien	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Österrike	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Injektionslösning	Ungdjur (nöt) Får ej ges till mjölkkor vars mjölk är avsedd att används som livsmedel	En dos	1 ml/30 kg kroppsvikt (dvs. 10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt) subkutan användning
Frankrike	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Frankrike	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur	En dos	10 mg/kg kroppsvikt subkutan användning
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Tyskland	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur (skall inte ges till lakterande kor)	En dos	10 mg tilmicosin per kg kroppsvikt, motsvarande 1 ml Micotil 300 per 30 kg kroppsvikt subkutan användning
Grekland	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Grekland	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur, får	En dos	10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt subkutan användning
Ungern	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Österrike	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur (kalvar)	En dos	10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt subkutan användning

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Frekvens	Rekommenderad dos Administreringsätt
Irland	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Storbritannien	Micotil Injection	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur och får	En dos	Alla indikationer hos får och pneumoni hos nöt: 1 ml Micotil per 30 kg kroppsvikt (motsvarande 10mg tilmicosin per kg kroppsvikt). Interdigital necrobacillos hos nötkreatur: 0,5 – 1 ml Micotil per 30 kg kroppsvikt (motsvarande 5-10 mg tilmicosin per kg kroppsvikt) subkutan användning
Italien	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Italien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur, får och kanin	En dos	10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt (1 ml/30 kg kroppsvikt) subkutan användning
Nederländerna	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Nederländerna	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur och kalvar upp till 2 års ålder; icke-lakterande får	En dos	10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt subkutan användning
Polen	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Polen	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur	En dos	1 ml/30 kg kroppsvikt subkutan användning
Portugal	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Micotil	300 mg/ml	Injektionslösning	Kalvar	En dos	10 mg tilmicosin per kg kroppsvikt (1 ml per 30 kg kroppsvikt) subkutan användning
Slovakien	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Slovakien	Micotil	300 mg/ml	Injektionslösning	Ungdjur av nöt	En dos	10 mg tilmicosin/ kg kroppsvikt motsvarande 1 ml per 30 kg kroppsvikt, under 3-4 dagar subkutan användning.

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Frekvens	Rekommenderad dos Administreringsätt
Slovenien	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovenien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur	En dos	1 ml Micotil 300 per 30 kg kroppsvikt (10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt) subkutan användning
Spanien	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanien	Micotil 300	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur	En dos	10 mg tilmicosin/kg kroppsvikt subkutan användning
Storbritannien	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Storbritannien	Micotil	300 mg/ml	Injektionslösning	Nötkreatur Får (över 15kg)	En dos	Får: 10 mg/kg kroppsvikt Nötkreatur: Pneumoni: 10 mg/kg kroppsvikt Interdigital necrobacillos: 5 mg/kg kroppsvikt subkutan användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV MICOTIL (se bilaga I)

Inledning

Tilmicosin är ett från tylosin syntetiserat makrolid-antibiotikum som har ett likartat antibakteriellt spektrum som tylosin med förhöjd aktivitet mot *Pasteurella multocida* och *Pasteurella haemolytica*.

Tilmicosin kan vålla dödsfall hos människor efter injektion av höga doser av ämnet.

Det har ifrågasatts om de befintliga säkerhetsvarningarna och villkoren för användning av produkten ger användarna ett tillräckligt skydd mot egeninjektion och de potentiellt allvarliga konsekvenserna därav, och det har hävdats att det finns ett behov av att tillhandahålla adekvat information för medicinska insatser i sådana fall och i fall av missbruk av produkten (självmed).

Två dödsfall efter oavsiktlig injektion av Micotil har rapporterats i USA, men inga dödsfall hos människor orsakade av oavsiktlig administrering av Micotil har rapporterats i Europa sedan Micotil introducerades. Däremot har allvarliga biverkningar efter oavsiktliga injektioner rapporterats. Vissa av dessa fall har krävt sjukhusvård.

Allmän riskbedömning

Bedömningen av riskerna med Micotil i förhållande till nyttan är relativt komplicerad, och olika förslag till hantering av riskerna måste noga övervägas.

Nytta

Micotil är ett endospreparat som injiceras i låg volym och har därför fördelarna att det är lätt att använda, är förenligt med djurens välbefinnande och gör det lätt att följa doseringsregimen. Det kan också ses som en fördel att produkten administreras subkutant med tanke på livsmedelskvaliteten (muskler) jämfört med vissa så kallade långtidsverkande formuleringar, till exempel tetracykliner. En annan fördel med Micotil är att djuret behandlas med ett effektivt antibakteriellt ämne. Särskilt intressant är att terapeutiska koncentrationer av det antibakteriella ämnet tilmicosin rapporteras föreligga i lungorna inom en timme efter administrering av Micotil till djur. Produkten har använts under relativt lång tid, och dess effektivitet vid praktisk användning har sällan ifrågasatts. Evidensbaserade data som styrker fördelarna med Micotil jämfört med andra godkända antibakteriella ämnen har dock inte tillhandahållits.

Tilmicosin är ett antimikrobiellt ämne som inte används inom humanmedicinen, och resistensen mot tilmicosin hos bakterier som angriper människan är mycket låg (källa: DANMAP). Särskilt gäller att tilmicosin inte har någon aktivitet mot *Salmonella spp.* eller *E. coli*, två bakterier som ofta hamnar i fokus vid diskussion om livsmedelsburna sjukdomar hos människan. Sannolikheten för resistensutveckling hos dessa patogener genom exponering för tilmicosin då det används för behandling av djur bedöms vara försumbar.

Risker

Vid administrering genom injektion har tilmicosin varit dödligt för olika arter, bland annat primater (hos apa har 30 mg/kg kroppsvikt visats vara dödligt), huvudsakligen på grund av dess kardiotoxiska effekter. Samma kardiotoxiska effekter har observerats för människa (huvudsakligen efter avsiktlig injektion, men i två kända fall utanför EU efter oavsiktlig injektion av Micotil). Risken för allvarliga förgiftningssymptom och dödsfall hos människa verkar vara kopplad till plasmakoncentrationer på omkring 5 µg/ml, medan plasmakoncentrationer på 1-2 µg/ml inte ledde till dödsfall. Data från undersökningar av 13 fall av avsiktlig intramuskulär injektion tyder på att 60 % av de personer som fick 10 till 12 ml Micotil avled.

Baserat på en genomsnittlig kroppsvikt för människa på 60 kg skulle detta motsvara 50-60 mg/kg kroppsvikt. Överlevnadsfrekvensen förbättras avsevärt med korrekt medicinsk behandling. Det är dock omöjligt att baserat på tillgängliga data uppskatta en dos som inte ger biverkningar hos människa. Doser på 2-3 ml har rapporterats ge biverkningar.

Det står klart att oavsiktlig injektion kan inträffa, men normalt är den injicerade volymen liten. Det är mycket sällsynt att volymen är större än 1–2 ml, och det är osannolikt att något dödsfall kommer att inträffa. Trots detta är det nödvändigt att vidta vissa åtgärder för att minska risken för oavsiktlig egeninjektion.

Ytterligare uppgifter har tillhandahållits om fyra undersökningar där man studerat den sannolika mekanismen för tilmicosins inverkan på hjärtfunktionen samt möjliga motåtgärder. I ett experiment använde man isolerade humana hjärtförmaksmyocyter för att studera blockeringsprofilen för Ca-kanalen av L-typ. Tilmicosin befanns på ett dosberoende sätt minska ICa-amplituden med ett IC₅₀-värde på 26,75 µM. Blockering av denna hjärtström är en möjlig mekanism för de negativa inotropa effekter som observerats efter tillförsel av föreningen till hundar vid medvetande. Därefter gjorde man undersökningar för att fastställa om intravenös tillförsel av kalciumklorid reducerar eller minskar denna toxiska kardiovaskulära effekt av tilmicosin. Behandling med CaCl₂ uppvisade en positiv inotrop effekt på vänsterventrikelns inotropa tillstånd efter tilmicosin-tillförsel hos beaglehundar.

Företrädaren för innehavarna av godkännandet för försäljning identifierade vidare en rapport om oavsiktlig injektion hos människor där CaCl₂ hade använts som del i akutbehandlingen av patienten.

Även om det på grund av den begränsade uppgiftstillgången inte är fastställt exakt vilken roll CaCl₂-infusion spelar efter exponering av människor för tilmicosin, kan det antas att CaCl₂-infusion kan bidra till att reversera de förändringar i blodtryck och hjärtfrekvens som vållas hos människor.

En relaterad risk är att vissa ämnen, särskilt adrenalin (epinefrin), som används som en del av standardbehandlingen vid akutvård inom humanmedicinen kan förvärra effekterna av tilmicosin. Vissa andra ämnen (till exempel dobutamin) har delvis motverkat tilmicosins effekter på hjärtat i djurförsök (svin och hundar).

Resultaten av en kompletterande undersökning där epinefrin tillförts för behandling av intravenös tilmicosin-toxicitet hos svin tyder starkt på att intravenös tillförsel av epinefrin kan vara kontraindicerad, beroende på dödsfallsfrekvensen i behandlingsgruppen.

Exponeringsbedömning

Innan ett försök görs att kvantitativt riskbedöma Micotils biverkningar hos människor måste det påpekas att alla beräkningar av biverkningsfrekvensen inom den farmakologiska säkerhetsövervakningen endast kan betraktas som grova uppskattningar som påverkas av många variabler, inte minst osäkerheten när det gäller faktiska doser för en uppskattning av antalet djurbehandlingar och underrapportering av faktiska fall av biverkningar.

Med detta i åtanke, och baserat på de data som har tillhandahållits av företrädaren för innehavarna av godkännandet för försäljning för den globala försäljningen av Micotil sedan 1999 och de 2 fallen av oavsiktliga injektioner med dödsfall som följd som hittills har rapporterats i USA, kan risken för dödsfall genom oavsiktlig administrering till människa uppskattas till 1 per 60 miljoner administreringar⁽¹⁾. Denna uppskattning har inte varit föremål för oberoende verifiering. Eftersom den normala dosen för vuxna får är 1-5 ml och den normala dosen för vuxna nötdjur är 15-20 ml är det svårt att göra en noggrann uppskattning av incidensen av biverkningar och dödsfall hos människa. Vid de båda dödsfallen som hittills har registrerats var offren bönder, och vid båda behandlingarna av biverkningarna användes adrenalin (epinefrin), som anses vara kontraindikerat vid human exponering för tilmicosin. Inga dödsfall på grund av oavsiktlig injektion av Micotil har rapporterats inom EU.

Incidensen av oavsiktlig injektion eller oavsiktlig egeninjektion av Micotil har också av företrädaren för innehavarna av godkännandet för försäljning uppskattats till 1,6 per miljon administreringar, med en total incidens av oavsiktlig exponering av människor på 3 exponeringar per miljon administreringar. Sammanlagt har 520 humana exponeringar rapporterats sedan 1999, varav 509 oavsiktliga. Av dessa 509 rapporter gällde 214 fall av exponering på annat sätt än genom injektion

⁽¹⁾ Beräkning av antalet administreringar (doser) baserat på dosen 10 mg/kg kroppsvikt till ett djur med medelvikten 250 kg hos nöt (90 %) och 30 kg hos får (10 %) för USA. För EU sattes medelvikten för nötdjur till 150 kg (90 % av försäljningen) medan medelvikten för får- och getdjur även för EU sattes till 30 kg.

medan 295 gällde exponering genom injektion, varvid den vanligaste typen var smärre risping med sprutspets.

Det skall påpekas att system för korrekt registrering av misstänkta biverkningar inte alltid finns i alla de länder i världen där produkten saluförs. Dessutom är läget dynamiskt och kan förändras om nya fall inträffar.

Kvalitativ riskbedömning

CVMP är ense med företrädaren för innehavarna av godkännandet för försäljning om att "risken för dödlig utgång efter en oavsiktlig injektion/egeninjektion kan kopplas till följande faktorer: dos, otjuddade djur, oskyddade sprutspetsar på laddade sprutor, ensamarbete, brist på lättillgänglig produktinformation för anställda inom akutvården eller vården för val av lämpliga behandlingar".

Med tanke på de varierande betingelserna inom jordbruket i de olika EU-medlemsstater som berörs av hänskjutningen, den varierande yrkeskompetensen hos bönderna i de berörda medlemsstaterna samt trenderna mot fler didjur och bristen på arbetskraft i vissa medlemsstater är CVMP inte ense med företrädaren för innehavarna av godkännandet för försäljning om att **alla** "yrkesbönder" kan betraktas som erfarna och kompetenta.

Rutinerna inom jordbruket i USA, där dödsfallen rapporterades, skiljer sig väsentligt från dem inom EU. Därför kan olika strategier för riskhantering krävas i USA och EU.

Andra aspekter som har relevans för riskbedömningen är bland annat att användning på nötkreatur sannolikt medför en högre risk för allvarliga biverkningar hos människor än användning på får, eftersom vuxna nötdjur kan utgöra en större fysisk fara och därför att större volymer av produkten används. Däremot är sannolikt risken för icke-dödliga biverkningar större för människor efter användning på får, eftersom får behöver en lägre dos och eftersom produkten har bred användning på får. Förbättrad rådgivning till läkare och tillgång till korrekt medicinsk information vid förgiftningar minskar också sannolikt risken för allvarliga biverkningar, eftersom effektivare sjukhusvård då kan bli tillgänglig. Det är dock möjligt att förbättringar av medicinsk rådgivning och sjukhusvård skulle ha mindre betydelse om produkten fortsätter användas av lekmän, eftersom de korrekta vårdinsatserna då kan komma för sent.

Diskussion av alternativ för riskhantering

Nedan följer en närmare beskrivning av de riskhanteringsalternativ som CVMP har övervägt. Andra kombinationer av åtgärder skulle vara teoretiskt möjliga, men skulle inte medföra några väsentliga ytterligare fördelar för riskhanteringen och diskuteras därför inte.

1. Indragning av produkten från marknaden i EU

CVMP har i samband med riskanalysen övervägt indragning av Micotil från marknaden i EU. Denna åtgärd skulle minska risken för dödsfall eller biverkningar hos människa till noll.

Med tanke på produktens nytta enligt ovan och på grundval av de data som företrädaren för innehavarna av godkännandet för försäljning har tillhandahållit anser dock CVMP att detta tillvägagångssätt inte står i proportion till problemet. En sådan åtgärd skulle försämra utbudet av effektiva behandlingsalternativ för djursjukdomar.

2. Oförändrat läge

Ett teoretiskt riskhanteringsalternativ skulle vara att bibehålla status quo med hänsyn till skillnaderna mellan olika EU-medlemsstater med avseende på varningstexter till användaren och ytterligare försiktighetsmått, till exempel begränsningar av volymen per spruta eller begränsning av användningen till veterinärer.

Enligt CVMP är denna lösning inget rimligt alternativ, med tanke på risken för dödsfall hos människa.

3. Rekommendation om harmoniserade, stringenta användarvarningar för EU som innehåller råd till läkare om lämplig behandling samt lämpliga utbildningsinsatser för användare, utan ytterligare begränsningar

Harmoniserade, stringenta användarvarningar skulle innehålla följande:

- En tydlig varning om att injektion av produkten på människa har lett till dödsfall;
- Instruktioner för säker användning av produkten (användning av olika sprutspetsar för att ladda en spruta och för injektion i djuret samt att alltid koppla loss sprutspetsen från sprutan vid transport);
- Instruktioner om att tjudra djuren ordentligt (det som behandlas och andra djur som finns i närheten);
- Instruktioner om att aldrig arbeta ensam;
- Rekommendation om att ge injektionsflaskan eller bipacksedeln till läkaren om en oavsiktlig injektion inträffar;
- Not till läkaren på bipacksedeln och i produktresumén som i detalj beskriver de kända effekterna av Micotil hos människa, behandlingar som skall undvikas och ämnen som delvis kan motverka effekten av Micotil samt innehåller telefonnummer till nationella giftinformationscentraler.

Innehavarna av godkännandet för försäljning skulle genomföra lämpliga utbildningsåtgärder, som är riktade till användarna (huvudsakligen de aktiva bönderna).

Detta alternativ innebär följande risker:

- Utbildningsinsatserna för användare är en förutsättning för att säkerhetsvarningarna skall efterlevas. CVMP inser att utbildningsåtgärder sannolikt inte blir hundra procentigt effektiva när det gäller att nå den avsedda målgruppen, användarna, och att åtgärderna kommer att behöva upprepas med jämna mellanrum om en hög medvetenhet skall uppnås. En faktisk risk för att den föreslagna åtgärden misslyckas anses föreligga;
- Visserligen är ett antal av användarna av produkterna högkvalificerade och mycket erfarna när det gäller husdjurshantering, men de har sannolikt mycket varierande erfarenhet av hantering och administrering av läkemedel med hög förgiftningsrisk. Ett väsentligt antal sådana användare inser sannolikt inte helt implikationerna av varningarna och:
 - o kan underlåta att fullt ut tillämpa de åtgärder som är avsedda att garantera deras personliga säkerhet (dvs. varningar om att inte arbeta ensam kan lämnas utan avseende, användare kan underlåta att lossa sprutspetsen från sprutan med produkten och kanske inte fullt ut inser riskerna med en oavsiktlig injektion);
 - o kan lagra produkten på ett olämpligt sätt, vilket gör det lättare att komma åt produkten, med åtföljande risk för felanvändning och missbruk;
 - o kan använda eventuell återstående produkt efter behandling av ett eller flera sjuka djur vid en senare tidpunkt, med de risker sådan felaktig användning medför.

4. Rekommendation om harmoniserade, stringenta säkerhetsvarningar för EU som innehåller råd till läkare om lämplig behandling, begränsning av användningen till veterinärer och andra med lämpliga kvalifikationer (enligt en veterinärs bedömning) samt lämpliga utbildningsinsatser för användare

Harmoniserade, stringenta användarvarningar skulle innehålla följande:

- En tydlig varning om att injektion av produkten på människa har lett till dödsfall;
- Instruktioner för säker användning av produkten (användning av olika sprutspetsar för att ladda en spruta och för injektion i djuret samt att alltid koppla loss sprutspetsen från sprutan vid transport);
- Instruktioner om att tjudra djuren ordentligt (det som behandlas och andra djur som finns i närheten);
- Instruktioner om att aldrig arbeta ensam;
- Rekommendation om att ge injektionsflaskan eller bipacksedeln till läkaren om en oavsiktlig injektion inträffar;

- Not till läkaren på bipacksedeln och i produktresumén som i detalj beskriver de kända effekterna av Micotil hos människa, behandlingar som skall undvikas och ämnen som delvis kan motverka effekten av Micotil samt innehåller telefonnummer till nationella giftinformationscentraler.

Någon form av dokumentation skulle krävas för den förskrivande veterinärens beslut att bedöma en person som tillräckligt kvalificerad, vari den utsedda personen också intygar att han eller hon förstår riskerna med produkten samt instruktionerna med avseende på personlig säkerhet och säker lagring.

Innehavarna av godkännandet för försäljning skulle vidta lämpliga utbildningsåtgärder, som är inriktade på användarna (huvudsakligen veterinärer och aktiva bönder).

Detta alternativ innebär följande risker:

- CVMP inser att utbildningsåtgärder sannolikt inte blir hundra procentigt effektiva när det gäller att nå hela den avsedda målgruppen, och att åtgärderna kommer att behöva upprepas med jämna mellanrum om en hög medvetenhet skall uppnås. Eftersom behandlande veterinär måste kontrollera användarens kompetens och båda parter skriva under ett intyg minimeras dock sannolikt riskerna med denna del av åtgärden;
- Med detta alternativ är det mer sannolikt att användarna av Micotil inser de rekommenderade varningarnas innebörd, men fortfarande kvarstår en viss risk, även om den är väsentligt lägre än med alternativ 3, för att användarna:
 - o kan underlåta att fullt ut tillämpa de åtgärder som är avsedda att garantera deras personliga säkerhet (dvs. varningar om att inte arbeta ensam kan lämnas utan avseende, användare kan underlåta att lossa sprutspetsen från sprutan med produkten och kanske inte fullt ut inser riskerna med en oavsiktlig injektion);
 - o kan lagra produkten på ett olämpligt sätt, vilket gör det lättare att komma åt produkten, med åtföljande risk för felanvändning och missbruk;
 - o kan använda eventuell återstående produkt efter behandling av ett eller flera sjuka djur vid en senare tidpunkt, med de risker en sådan felaktig användning medför.

5. Rekommendation om harmoniserade, stringenta säkerhetsvarningar för EU som innehåller råd till läkare om lämplig behandling, begränsning av användningen till veterinärer samt lämpliga utbildningsinsatser för användare

Harmoniserade, stringenta användarvarningar skulle innehålla följande:

- En tydlig varning om att injektion av produkten på människa har lett till dödsfall;
- Instruktioner för säker användning av produkten (användning av olika sprutspetsar för att ladda en spruta och för injektion i djuret och att alltid koppla loss sprutspetsen från sprutan vid transport);
- Instruktioner om att tjudra djuren ordentligt (det som behandlas och andra djur som finns i närheten);
- Instruktioner om att aldrig arbeta ensam;
- Rekommendation om att ge injektionsflaskan eller bipacksedeln till läkaren om en oavsiktlig injektion inträffar;
- Not till läkaren på bipacksedeln och i produktresumén som i detalj beskriver de kända effekterna av Micotil hos människa, behandlingar som skall undvikas och ämnen som delvis kan motverka effekten av Micotil samt innehåller telefonnummer till nationella giftinformationscentraler.

Endast veterinärer skulle få använda produkten.

Lämpliga utbildningsåtgärder för praktiserande veterinärer skulle krävas av innehavarna av godkännandet för försäljning för att informera veterinärerna om den förändrade bedömningen av produkten.

Detta alternativ innebär följande risk:

- En återstående risk föreligger för att veterinären inte helt skall följa de rekommenderade åtgärderna för att garantera den personliga säkerheten (användaren kan till exempel underlåta att koppla loss sprutspetsen från sprutan med produkten).

Sammantaget bedömer CVMP att riskerna vore minst med detta alternativ. Veterinärer är utbildade inom läkemedelssäkerhet, klinisk medicin, djurskötsel och djurhantering. De är oftast fysiskt aktiva och tar hand om djur dagligen. De är utbildade på och vana vid att lagra potentiellt dödliga produkter.

6. Ytterligare rekommendation för alternativen 3 till 5 för begränsning av den volym Micotil som hålls per spruta eller för maximal förpackningsstorlek och omformulering av produkten

CVMP ansåg det inte nödvändigt att rekommendera en begränsning av mängden Micotil som får hållas per spruta. En sådan volymbegränsning skulle kräva upprepade injektioner till samma djur. Även om den maximala mängd som finns tillgänglig vid en oavsiktlig injektion begränsas skulle en sådan åtgärd öka risken för oavsiktlig exponering av människor. Dessutom skulle åtgärden öka den stress djuren utsätts för på grund av den längre tjudringstiden och att flera injektioner måste ges, och åtgärden skulle också minska produktens nytta på grund av ett större antal injektionsställen. Dessutom riskerar man att användarna inte bryr sig om en sådan åtgärd.

Med tanke på kommitténs rekommendation att begränsa användningen till veterinärer är en begränsning av förpackningsstorleken inte relevant, eftersom produkten skulle förvaras av veterinären.

CVMP ansåg det inte genomförbart eller lämpligt att rekommendera omformulering av produkten till lägre styrka. En produkt med lägre styrka skulle för det första kräva fler administreringar för att terapeutisk dos skulle uppnås, för det andra skulle en omformulering kräva nya säkerhets- och effektivitetsstudier, vilket kanske inte är genomförbart, och för det tredje skulle en omformulering till en produkt med lägre styrka kanske inte ge någon väsentlig riskreducering, eftersom det inte är känt vilken dos som ger biverkningar hos människa och eftersom denna dos kan tänkas variera beroende på individens fysiska tillstånd.

SKÄL TILL ÄNDRINGAR AV PRODUKTRESUMÉN:

Med en majoritet på 18 av 27 röster rekommenderar CVMP att varningarna med avseende på användarsäkerhet i de nationellt beviljade godkännandena för försäljning skall harmoniseras och att villkoren för användning skall harmoniseras och lyda "Får endast användas av veterinär" - ändringarna av produktresumén anges i bilaga III, och de villkor som anses nödvändiga för en säker användning av produkten, enligt artikel 36.4 i direktiv 2001/82/EG, i dess ändrade lydelse, anges i bilaga IV -

av följande skäl:

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG av gemenskapsintresse på grund av säkerhetsfrågor när det gäller nationella godkännanden för försäljning av Micotil eller varianter av det namnet enligt förteckningen i bilaga I till yttrandet;
- Kommittén har bedömt den information som innehavarna av godkännandet för försäljning har tillhandahållit som svar på den lista med frågor som kommittén beslutade om den 16 juni 2004 samt den kompletterande information som tillhandahölls den 12 juli 2005;
- Kommittén ansåg enhälligt att säkerhetsvarningarna för användare av de berörda produkterna måste harmoniseras inom EU för att garantera användarsäkerheten, med tanke på den hänskjutna frågan, som gällde huruvida formuleringar om användarsäkerheten i dokumentation för Micotil-produkten skulle harmoniseras;
- Efter behandling av den hänskjutna frågan om huruvida formuleringen med avseende på Micotil-produktens användarsäkerhet i produktdokumentationen borde harmoniseras så att användningen begränsas till veterinärer, fattade kommittén ett majoritetsbeslut om att villkoren för användning borde harmoniseras till "Får endast användas av veterinär". Detta villkor ansågs nödvändigt för en säker användning av den veterinärmedicinska produkten;
- Efter behandling av den hänskjutna frågan om huruvida formuleringen med avseende på Micotil-produktens användarsäkerhet i produktdokumentationen borde harmoniseras när det gäller den volym som levereras per spruta, ansåg kommittén enhälligt att en sådan begränsning inte är en lämplig åtgärd för att garantera en säker användning inom EU;

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

I stycke 4.4 "Särskilda varningar för respektive djurslag"

Får

Injicera inte lamm som väger mindre än 15 kg, eftersom en påtaglig risk för toxicitet på grund av överdosering föreligger. Noggrann vägning av lammen är viktig för att undvika överdosering. Användning av sprutor med en volym på högst 2 ml underlättar noggrann dosering.

I stycke 4.5 "Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning"

"Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur"

Säkerhetsvarningar för användaren:

En inramad not på gul bakgrund, med lydelsen:

INJEKTION AV DETTA LÄKEMEDEL PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL – VAR EXTREMT FÖRSIKTIG SÅ ATT DU UNDVIKER ATT OAVSIKTLIGT INJICERA DIG SJÄLV, OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN

- Denna produkt får endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med Micotil med sprutspets på. Sprutspetsen skall fästas på sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll i övrigt alltid sprutan och sprutspetsen åtskilda.
- Använd inte utrustning för automatisk injektion.
- Se till att djuren är ordentligt tjudrade, även djur i närheten.
- Arbeta aldrig ensam vid användning av Micotil.
- Om en människa får en injektion **MÅSTE DU OMEDELBART SÖKA VÅRD** och ta med dig denna injektionsflaska eller bipacksedeln. Lägg på ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

Kompletterande säkerhetsvarningar för användaren:

- Undvik kontakt med ögonen.
- Hudkontakt kan ge överkänslighetsreaktioner. Tvätta händerna efter användning.

NOT TILL LÄKAREN

INJEKTION AV DETTA LÄKEMEDEL PÅ MÄNNISKOR HAR LETT TILL DÖDSFALL.

Toxiciteten drabbar hjärt-kärlsystemet, och toxiciteten kan bero på blockering av kalciumkanaler. Intravenös tillförsel av kalciumklorid bör övervägas endast om det är helt fastställt att patienten har exponerats för tilmicosin.

I försök på hundar inducerade tilmicosin en negativ inotrop effekt med därpå följande takykardi samt en sänkning av det systemiska arteriella blodtrycket och arteriella pulstrycket.

GE INTE ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGA ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL.

Hos svin potentiernas tilmicosin-inducerad dödlighet av adrenalin.

Hos hundar uppvisade behandling med intravenös kalciumklorid en positiv effekt på vänsterventrikels inotropa tillstånd och vissa förbättringar i fråga om vaskulärt blodtryck och takykardi.

Prekliniska uppgifter och en enstaka klinisk rapport tyder på att kalciumklorid-infusion kan bidra till att reversera de av tilmicosin vållade förändringarna i blodtryck och hjärtfrekvens hos människor.

Tillförsel av dobutamin bör också övervägas på grund av att detta ämne har positiva inotropa effekter, även om det inte påverkar takykardi.

Eftersom tilmicosin finns kvar i vävnaderna i flera dagar skall hjärt-kärlsystemet övervakas noga och stödjande behandling tillhandahållas.

Läkare som behandlar patienter som har exponerats för denna förening bör diskutera den kliniska hanteringen med den nationella giftinformationen, telefonnummer: (*ange telefonnumret här*).

I stycke 4.9 "Dos och administreringsätt"

Administreringsätt:

Dra upp den valda dosen ur injektionsflaskan och avlägsna sprutspetsen från sprutan. Om en grupp djur skall behandlas, lämnas sprutspetsen i injektionsflaskan som uppdragningspets för efterföljande doser. Tjudra djuret och för in en separat sprutspets subkutant på injektionsstället. Injektion i ett hudveck över bröstkorgen bakom bogen rekommenderas. Anslut sprutan till sprutspetsen och för in spetsen i hudveck. Injicera inte mer än 20 ml per injektionsställe.

I stycke 5.1 "Farmakodynamiska egenskaper"

Efter oral eller parenteral tillförsel av tilmicosin är det huvudsakligen hjärtat som drabbas av toxicitet. De primära effekterna på hjärtat är ökad hjärtfrekvens (takykardi) och minskad kontraktilitet (negativ inotropi). Hjärt-kärltoxiciteten kan bero på blockering av kalciumkanaler.

Hos hundar uppvisade behandling med CaCl₂ en positiv effekt på vänsterventrikels inotropa tillstånd efter tilmicosin-tillförsel och vissa förändringar i fråga om vaskulärt blodtryck och hjärtfrekvens.

Dobutamin motverkade delvis de negativa inotropa effekter som tilmicosin inducerar hos hundar. Beta-adrenerga antagonister som propranolol förvärrade den negativa inotropin av tilmicosin hos hundar.

Hos svin ledde intramuskulär injektion av 10 mg tilmicosin/kg till ökad respiration, kräkningar och konvulsioner; 20 mg/kg medförde dödlighet för tre av fyra svin, och 30 mg/kg ledde till att samtliga fyra testade svin dog. Intravenös injektion av 4,5–5,6 mg tilmicosin/kg följt av intravenös injektion av 1 ml epinefrin (1/1000) två till sex gånger ledde till att samtliga sex injicerade svin dog. Samtliga svin

som gavs 4,5–5,6 mg tilmicosin/kg intravenöst utan epinefrin överlevde. Dessa resultat tyder på att intravenöst epinefrin kan vara kontraindicerat.

BILAGA IV
VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Får endast användas av veterinär.

Vidare skall ändringarna av produktresumén implementeras i märkning och på bipacksedlar enligt nedan.

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNING – ALLA GODKÄNDA FÖRPACKNINGSTORLEKAR

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Administreringssätt:

Dra upp den valda dosen ur injektionsflaskan och avlägsna sprutspetsen från sprutan. Om en grupp djur skall behandlas, lämnas sprutspetsen i injektionsflaskan som uppdragningspets för efterföljande doser. Tjudra djuret och för in en separat sprutspets subkutant på injektionsstället. Injektion i ett hudveck över bröstkorgen bakom bogen rekommenderas. Anslut sprutan till sprutspetsen och för in spetsen i hudvecket. Injicera inte mer än 20 ml per injektionsställe.

Får

Injicera inte lamm som väger mindre än 15 kg, eftersom en påtaglig risk för toxicitet på grund av överdosering föreligger. Noggrann vägning av lammen är viktig för att undvika överdosering. Användning av sprutor med en volym på högst 2 ml underlättar noggrann dosering.

9. SÄRSKILDA VARNINGAR

Säkerhetsvarningar för användaren:

En inramad not på gul bakgrund, med lydelsen:

INJEKTION AV DETTA LÄKEMEDEL PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL – VAR EXTREMT FÖRSIKTIG SÅ ATT DU UNDVIKER ATT OAVSIKTLIGT INJICERA DIG SJÄLV, OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN

- Denna produkt får endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med Micotil med sprutspets på. Sprutspetsen skall fästas på sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll i övrigt alltid sprutan och sprutspetsen åtskilda.
- Använd inte utrustning för automatisk injektion.
- Se till att djuren är ordentligt tjudrade, även djur i närheten.
- Arbeta aldrig ensam vid användning av Micotil.
- Om en människa får en injektion **MÅSTE DU OMEDELBART SÖKA VÅRD** och ta med dig injektionsflaskan eller bipacksedeln. Lägg på ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

Kompletterande säkerhetsvarningar för användaren:

- Undvik kontakt med ögonen.
- Hudkontakt kan ge överkänslighetsreaktioner. Tvätta händerna efter användning.

NOT TILL LÄKAREN:

Se märkningens insida eller bipacksedeln för närmare information

**13. ORDEN "ENDAST FÖR BEHANDLING AV DJUR" SAMT VILLKOR OCH
BEGRÄNSNINGAR FÖR LEVERANS OCH ANVÄNDNING**

Endast för behandling av djur, och får tillhandahållas endast mot veterinärrecept.

Får endast användas av veterinär.

UPPGIFTER PÅ LÄKEMEDELSBEHÅLLAREN

MÄRKNING PÅ LÄKEMEDELSBEHÅLLAREN – ALLA GODKÄNDA FÖRPACKNINGSTORLEKAR

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

9. SÄRSKILDA VARNINGAR

På den borttagbara märkningens utsida

Säkerhetsvarningar för användaren:

En inramad not på gul bakgrund, med lydelsen:

INJEKTION AV DETTA LÄKEMEDEL PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL – VAR EXTREMT FÖRSIKTIG SÅ ATT DU UNDVIKER ATT OAVSIKTLIGT INJICERA DIG SJÄLV, OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN

- Denna produkt får endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med Micotil med sprutspets på. Sprutspetsen skall fästas på sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll i övrigt alltid sprutan och sprutspetsen åtskilda.
- Använd inte utrustning för automatisk injektion.
- Se till att djuren är ordentligt tjudrade, även djur i närheten.
- Arbeta aldrig ensam vid användning av Micotil.
- Om en människa får en injektion **MÅSTE DU OMEDELBART SÖKA VÅRD** och ta med dig denna injektionsflaska eller bipacksedeln. Lägg på ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

Kompletterande säkerhetsvarningar för användaren:

- Undvik kontakt med ögonen.
- Hudkontakt kan ge överkänslighetsreaktioner. Tvätta händerna efter användning.

NOT TILL LÄKAREN:

Se märkningens insida eller bipacksedeln för närmare information

NOT TILL LÄKAREN

INJEKTION AV DETTA LÄKEMEDEL PÅ MÄNNISKOR HAR LETT TILL DÖDSFALL.

Toxiciteten drabbar hjärt-kärlsystemet, och toxiciteten kan bero på blockering av kalciumkanaler. Intravenös tillförsel av kalciumklorid bör övervägas endast om det är helt fastställt att patienten har exponerats för tilmicosin.

I försök på hundar inducerade tilmicosin en negativ inotrop effekt med därpå följande takykardi samt en sänkning av det systemiska arteriella blodtrycket och arteriella pulstrycket.

GE INTE ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGA ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL.

Hos svin potentieras tilmicosin-inducerad dödlighet av adrenalin.

Hos hundar uppvisade behandling med intravenös kalciumklorid en positiv effekt på vänsterventrikelns inotropa tillstånd och vissa förbättringar i fråga om vaskulärt blodtryck och takykardi.

Prekliniska uppgifter och en enstaka klinisk rapport tyder på att kalciumklorid-infusion kan bidra till att reversera de av tilmicosin vållade förändringarna i blodtryck och hjärtfrekvens hos människor.

Tillförsel av dobutamin bör också övervägas på grund av att detta ämne har positiva inotropa effekter, även om det inte påverkar takykardi.

Eftersom tilmicosin finns kvar i vävnaderna i flera dagar skall hjärt-kärlsystemet övervakas noga och stödjande behandling tillhandahållas.

Läkare som behandlar patienter som har exponerats för denna förening bör diskutera den kliniska hanteringen med den nationella giftinformationen, telefonnummer: (*ange telefonnumret här*).

13. ORDEN "ENDAST FÖR BEHANDLING AV DJUR" SAMT VILLKOR OCH BEGRÄNSNINGAR FÖR LEVERANS OCH ANVÄNDNING

Endast för behandling av djur, och får tillhandahållas endast mot veterinärrecept.

Får endast användas av veterinär.

B. BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Administreringsätt:

Dra upp den valda dosen ur injektionsflaskan och avlägsna sprutspetsen från sprutan. Om en grupp djur skall behandlas, lämnas sprutspetsen i injektionsflaskan som uppdragningspets för efterföljande doser. Tjudra djuret och för in en separat sprutspets subkutant på injektionsstället. Injektion i ett hudveck över bröstkorgen bakom bogen rekommenderas. Anslut sprutan till sprutspetsen och för in spetsen i hudveck. Injicera inte mer än 20 ml per injektionsställe.

9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Får

Injicera inte lamm som väger mindre än 15 kg, eftersom en påtaglig risk för toxicitet på grund av överdosering föreligger. Noggrann vägning av lammen är viktig för att undvika överdosering. Användning av sprutor med en volym på högst 2 ml underlättar noggrann dosering.

12. SÄRSKILDA VARNINGAR

Säkerhetsvarningar för användaren:

En inramad not på gul bakgrund, med lydelsen:

INJEKTION AV DETTA LÄKEMEDEL PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL – VAR EXTREMT FÖRSIKTIG SÅ ATT DU UNDVIKER ATT OAVSIKTLIGT INJICERA DIG SJÄLV, OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN

- Denna produkt får endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med Micotil med sprutspets på. Sprutspetsen skall fästas på sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll i övrigt alltid sprutan och sprutspetsen åtskilda.
- Använd inte utrustning för automatisk injektion.
- Se till att djuren är ordentligt tjudrade, även djur i närheten.
- Arbeta aldrig ensam vid användning av Micotil.
- Följ alla säkerhetsanvisningar för att undvika olyckor.
- Om en människa får en injektion MÅSTE DU OMEDELBART SÖKA VÅRD och ta med dig denna bipacksedel eller injektionsflaskan. Lägg på ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

Kompletterande säkerhetsvarningar för användaren:

- Undvik kontakt med ögonen.
- Hudkontakt kan ge överkänslighetsreaktioner. Tvätta händerna efter användning.

NOT TILL LÄKAREN

INJEKTION AV DETTA LÄKEMEDEL PÅ MÄNNISKOR HAR LETT TILL DÖDSFALL.

Toxiciteten drabbar hjärt-kärlsystemet, och toxiciteten kan bero på blockering av kalciumkanaler. Intravenös tillförsel av kalciumklorid bör övervägas endast om det är helt fastställt att patienten har exponerats för tilmicosin.

I försök på hundar inducerade tilmicosin en negativ inotrop effekt med därpå följande takykardi samt en sänkning av det systemiska arteriella blodtrycket och arteriella pulstrycket.

GE INTE ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGA ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL.

Hos svin potentiellas tilmicosin-inducerad dödlighet av adrenalin.

Hos hundar uppvisade behandling med intravenös kalciumklorid en positiv effekt på vänsterventrikelns inotropa tillstånd och vissa förbättringar i fråga om vaskulärt blodtryck och takykardi.

Prekliniska uppgifter och en enstaka klinisk rapport tyder på att kalciumklorid-infusion kan bidra till att reversera de av tilmicosin vållade förändringarna i blodtryck och hjärtfrekvens hos människor.

Tillförsel av dobutamin bör också övervägas på grund av att detta ämne har positiva inotropa effekter, även om det inte påverkar takykardi.

Eftersom tilmicosin finns kvar i vävnaderna i flera dagar skall hjärt-kärlsystemet övervakas nogga och stödjande behandling tillhandahållas.

Läkare som behandlar patienter som har exponerats för denna förening bör diskutera den kliniska hanteringen med den nationella giftinformationen, telefonnummer: (*ange telefonnumret här*).

15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Efter oral eller parenteral tillförsel av tilmicosin är det huvudsakligen hjärtat som drabbas av toxicitet. De primära effekterna på hjärtat är ökad hjärtfrekvens (takykardi) och minskad kontraktilitet (negativ inotropi). Hjärt-kärltoxiciteten kan bero på blockering av kalciumkanaler.

Hos hundar uppvisade behandling med CaCl₂ en positiv effekt på vänsterventrikelns inotropa tillstånd efter tilmicosin-tillförsel och vissa förändringar i fråga om vaskulärt blodtryck och hjärtfrekvens.

Dobutamin motverkade delvis de negativa inotropa effekter som tilmicosin inducerar hos hundar. Beta-adrenerga antagonister som propranolol förvärrade den negativa inotropin av tilmicosin hos hundar.

Hos svin ledde intramuskulär injektion av 10 mg tilmicosin/kg till ökad respiration, kräkningar och konvulsioner; 20 mg/kg medförde dödlighet för tre av fyra svin, och 30 mg/kg ledde till att samtliga fyra testade svin dog. Intravenös injektion av 4,5 och 5,6 mg tilmicosin/kg följt av intravenös injektion av 1 ml epinefrin (1/1000) två till sex gånger ledde till att samtliga sex injicerade svin dog. Samtliga svin som gavs 4,5 och 5,6 mg tilmicosin/kg intravenöst utan epinefrin överlevde. Dessa resultat tyder på att intravenöst epinefrin kan vara kontraindicerat.