

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ, PASKIRTIES
GYVŪNŲ RŪŠIŲ IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ ATITINKAMOSE
VALSTYBĖSE NARĖSE SĄRAŠAS**

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Vaisto prekinis pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnumas	Rekomenduojama dozė Naudojimo būdas
Austrija	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Vokietija	Micotil – injekcinis tirpalas galvijams	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršeliai ir telyčios)	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio leisti po oda
Belgija	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Belgija	Micotil	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys	Vienkartinė dozė	10 mg/kg kūno svorio leisti po oda
Čekija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Austrija	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Jauni galvijai (jaučiai) Nenaudoti karvėms, kurių pienas skirtas žmonių maistui	Vienkartinė dozė	1 ml/30 kg kūno svorio (t.y. 10 mg tilmikozino/kg kūno svorio) leisti po oda
Prancūzija	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Prancūzija	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Jaučiai	Vienkartinė dozė	10 mg/kg kūno svorio leisti po oda
Vokietija	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Vokietija	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (nenaudoti karvėms laktacijos laikotarpiu)	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio, atitinka 1 ml Micotil 300/30 kg kūno svorio leisti po oda
Graikija	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Graikija	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio leisti po oda
Vengrija	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Austrija	Micotil 300 Injekcija A.U.V.	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai (veršiukai)	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio leisti po oda

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Vaisto prekinis pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnumas	Rekomenduojama dozė Naudojimo būdas
Airija	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Jungtinė Karalystė	Micotil Injekcija	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai ir avys	Vienkartinė dozė	Visoms avių indikacijoms ir galvijų pneumonijai: 1ml Micotil/30 kg kūno svorio (atitinka 10mg tilmikozino/kg kūno svorio). Galvijų interdigitalinė nekrobacilozė: 0,5 – 1ml Micotil/30 kg kūno svorio (atitinka 5-10mg tilmikozino/kg kūno svorio) leisto po oda
Italija	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Italija	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai, avys ir triušiai	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio (1 ml/30 kg kūno svorio) leisti po oda
Nyderlandai	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Nyderlandai	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai ir veršeliai iki 2 metų amžiaus; Avys ne laktacijos metu	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio leisti po oda
Lenkija	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Lenkija	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Jaučiai	Vienkartinė dozė	1 ml/30 kg kūno svorio leisti po oda
Portugalija	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalija	Micotil	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Veršeliai	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio (1ml/30 kg kūno svorio) leisti po oda
Slovakija	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Slovakija	Micotil	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Jauni galvijai	Vienkartinė dozė	10 mg Tilmicosinum/ kg kūno svorio atitinka 1 ml/30 kg kūno svorio, 3-4 dienas leisti po oda

Valstybė narė	Registravimo liudijimo turėtojas	Vaisto prekinis pavadinimas	Stiprumas	Vaisto forma	Paskirties gyvūnų rūšys	Naudojimo dažnumas	Rekomenduojama dozė Naudojimo būdas
Slovėnija	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovėnija	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Vienkartinė dozė	1 ml Micotil 300/30 kg kūno svorio (10 mg tilmikozino/kg kūno svorio) leisti po oda
Ispanija	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Ispanija	Micotil 300	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai	Vienkartinė dozė	10 mg tilmikozino/kg kūno svorio leisti po oda
Jungtinė Karalystė	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Jungtinė Karalystė	Micotil	300 mg/ml	Injekcinis tirpalas	Galvijai Avys (virš 15kg)	Vienkartinė dozė	Avims: 10 mg/kg kūno svorio Galvijams: Pneumonija: 10 mg/kg kūno svorio Interdigitalinė nekrobacilozė: 5 mg/kg kūno svorio leisti po oda

II PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR EMEA PATEIKTOS PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISYMŲ PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

BENDRA MICOTIL MOKSLINIO ĮVERTINIMO SANTRAUKA (žr. I priedą)

Įvadas

Tilmikozinas yra antibiotikas makrolidas, susintetintas iš tilozino, kurio antibakterinis spektras panašus į tilozino su sustiprintu poveikiu bakterijoms *Pasteurella multocida* ir *Pasteurella haemolytica*.

Tilmikozinas gali būti žmonių mirties atvejų priežastimi, išvirkštus dideles šio vaisto dozes.

Buvo reiškiamas susirūpinimas dėl esamų saugos išpėjimų ir produkto vartojimo sąlygų, apsaugant vartotojus nuo išsišvirkštimo ir galimų rimtų pasekmių, taip pat atkreiptas dėmesys į būtinumą pateikti atitinkamą informaciją apie gydymo veiksmus tokiu atveju arba piktnaudžiavimo produktu (savižudybės) atveju.

Jungtinėse Valstijose pranešta apie du mirties atvejus po atsitiktinės Micotil injekcijos, o Europoje nuo Micotil pasirodymo neužregistruotas nė vienas žmogaus mirties atvejis. Tačiau buvo užregistruoti rimtų nepageidaujamų reiškinių atvejai po atsitiktinai suleistų injekcijų. Kai kuriais atvejais prireikė hospitalizacijos.

Bendras pavojaus įvertinimas

Pavojus: Micotil pavojaus ir naudos santykio analizė gana sudėtinga ir reikia atidžiai apsvarstyti įvairius pasiūlymus dėl pavojaus valdymo galimybių.

Nauda

Micotil - tai vienkartinė injekcija, gydymui naudojama mažais kiekiais, dėl to turi privalumą kaip lengvai naudojama, skirta gyvulių sveikatai ir atitinkanti dozavimo režimą injekcija. Tai, kad šis vaistas skirtas leisti po oda, taip pat galima laikyti privalumu, atsižvelgiant į maisto produktų (raumenų) kokybę, lyginant su tam tikromis vadinamomis ilgo veikimo formulėmis, pvz., tetraciklinais. Dar vienas gydymo Micotil privalumas yra tai, kad gyvuliai gydomi veiksminga antibakterine medžiaga. Pažymėtina, kad terapinis antibakterinio tilmikozino poveikis gyvulių plaučiuose užregistruotas praėjus vienai valandai po Micotil skyrimo. Vaisto naudojimo istorija yra santykinai ilga ir jau nekyla daug klausimų dėl jo veiksmingumo. Tačiau nepateikta įrodymais paremtų duomenų, kurie pademonstruotų Micotil privalumus, lyginant su kitais registruotais antibakteriniais vaistais.

Tilmikozinas yra antimikrobinė medžiaga, kuri nenaudojama žmonių medicinoje, ir žmogiškųjų bakterijų atsparumas tilmikozinui yra labai mažas (šaltinis: DANMAP). Būtent, tilmikozinas neturi jokio poveikio *Salmonella spp.* arba *E. coli*, dviejoms bakterijoms, kurios dažniausiai sukelia maistu pernešamus žmonių susirgimus. Tikimybė, kad išsivystys atsparumas šioms patogenams, naudojant tilmikoziną gyvuliams gydyti, yra visiškai menka.

Pavojus

Injekcijomis skiriamas tilmikozinas sukėlė mirties atvejų tarp įvairių gyvūnų rūšių, įskaitant primatus (beždžionėms 30 mg/kg kūno svorio buvo mirtina dozė), daugiausiai dėl savo kardiotoksinio poveikio. Toks kardiotoksinis poveikis taip pat buvo pastebėtas ir žmonėms (daugeliu atvejų po tyčinių injekcijų, bet 2 iš žinomų atvejų ne ES šalyse, po netyčinių Micotil injekcijų). Rimtų toksiškumo ženklų pavojus ir žmonių mirčių atvejai greičiausiai gali būti susiję su 5 µg/ml plazmos koncentracijomis, tuo tarpu 1-2 µg/ml plazmos koncentracijos nesukėlė mirties atvejų. Įrodymai, paremti 13 tyčinių injekcijų į raumenis tyrimais rodo, kad 60% žmonių, kurie gavo nuo 10 iki 12 ml Micotil, mirė.

Atsižvelgiant į standartinį 60 kg žmogaus kūno svorį, tai sudarytų apie 50-60 mg/kg kūno svorio. Gyvybės išgelbėjimo atvejų skaičius žymiai padidėjo dėl tinkamos medicininės intervencijos. Tačiau, remiantis turimais duomenimis, neįmanoma apskaičiuoti dozės, nesukeliančios nepageidaujamus reiškinius žmonėms. Buvo užregistruota, kad 2-3 ml dozės sukelia nepageidaujamus reiškinius.

Akivaizdu, kad atsitiktinės injekcijos galimos, tačiau paprastai išvirkščiamas mažas kiekis. Labai retais atvejais kiekis būna didesnis kaip 1-2 ml, ir mirties atvejis neįmanomas. Tačiau praktikoje būtina įdiegti kai kurias priemones, padedančias sumažinti atsitiktinio išsivirkštimo pavojų.

Buvo pateikti papildomi duomenys apie 4 tikėtino tilmikozino poveikio širdies funkcijai mechanizmo ir galimų to poveikio sumažinimo priemonių tyrimus. Vieno bandymo metu buvo tiriami izoliuoti žmogaus prieširdžio miocitai, siekiant išsiaiškinti L-tipo Ca kanalų blokavimo charakteristikas. Buvo nustatyta, kad tilmikozinas, priklausomai nuo dozės, sumažina ICa amplitudę, esant IC₅₀ reikšmei 26.75 uM. Šios srovės širdyje blokavimas galėtų būti neigiamo inotropinio poveikio, pastebėto, davus šio mišinio sąmoningiems šunims, priežastis. Buvo atlikti tolesni tyrimai, norint nustatyti, ar kalcio chlorido intraveninė injekcija sumažina, ar susilpnina šį toksinį tilmikozino poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Gydomo CaCL₂ rezultatas buvo teigiamas inotropinis poveikis skalikų kairiojo skilvelio inotropinei būklei po tilmikozino vartojimo.

Vėliau registravimo liudijimo turėtojo (RLT) atstovas pateikė pranešimą apie atsitiktines injekcijas žmonėms, kai CaCL₂ buvo vartojamas kaip sudėtinė paciento skubaus gydymo dalis.

Nors tikrasis CaCL₂ injekcijos žmonėms po tilmikozino vartojimo poveikis nėra galutinai nustatytas dėl turimų ribotų duomenų, manoma, kad CaCL₂ injekcija gali panaikinti žmonėms sukeltus kraujospūdžio ir pulso dažnio pokyčius.

Susijęs pavojus kyla dėl to, kad tam tikros medžiagos, ypač adrenalinas (epinefrinas), naudojamas įprastiniam skubiam gydymui žmonių medicinoje, gali sustiprinti tilmikozino poveikį. Kai kurios kitos medžiagos (pvz., dobutaminas) iš dalies sumažina tilmikozino padarinius širdžiai, atliekant bandymus su gyvūnais (kiaulėmis ir šunimis).

Papildomų tyrimų, kurių metu intraveninio tilmikozino toksinio poveikio kiaulėms gydymui buvo vartojamas epinefrinas, rezultatai leidžia pagrįstai teigti, kad intraveninės epinefrino injekcijos gali būti kontraindikuotinos dėl mirtingumo procento gydymoje grupėje.

Poveikio įvertinimas

Prieš bandant atlikti Micotil sukeliamų nepageidaujamų reiškinių žmonėms kiekybinį pavojaus įvertinimą, reikia pažymėti, kad bet kokie skaičiavimai, nustatant šių reiškinių dažnumą veterinarijos farmakologinio budrumo veikloje, gali būti traktuojami kaip apytikriai įvertinimai, įtakojami daugelio kintamųjų. Ne paskutinėje vietoje yra neaiškumas dėl faktinių dozių, panaudotų siekiant įvertinti gyvulių gydymų skaičių, ir pateikti ne visi pranešimai apie konkrečius nepageidaujamų reiškinių atvejus.

Atsižvelgiant į tai, kas išdėstyta aukščiau, remiantis registravimo liudijimo turėtojo (RLT) atstovo pateiktais duomenimis pagal Micotil pardavimus pasaulio mastu nuo 1999 m., ir 2 netyčinių injekcijų atvejais, sukėlusių žmonių mirtį, užregistruotais iki šios dienos JAV, atsitiktinės žmogaus mirties pavojus gali būti įvertintas kaip mažesnis nei 1 atvejis 60 milijonų naudojimo kartų¹. Šis įvertinimas nebuvo patikrintas nepriklausomu būdu. Kadangi vaisto dozė suaugusiai aviai paprastai yra 1-5 ml, o suaugusiam galvijui paprastai 15-20 ml, yra sunku tiksliai įvertinti žmogaus organizmo reakcijų ar mirties atvejų apimtį. Abiem atsitiktiniais mirties atvejais, užregistruotais iki šios dienos, aukos buvo ūkininkai, ir abiem atvejais nepageidaujamų reiškinių gydymui buvo naudojamas adrenalinas (epinefrinas), kuris laikomas kontraindikaciniu, tilmikozinui veikiant žmogaus organizmą. ES nebuvo užregistruotas nė vienas atsitiktinis mirties atvejis dėl netyčinės Micotil injekcijos.

Registravimo liudijimo turėtojo (RLT) atstovas taip pat įvertino netyčinių Micotil išvirkštimų ar netyčinių išsivirkštimų paplitimą, ir tai sudaro 1,6 atvejo milijonui naudojimo kartų, bendras atsitiktinio poveikio žmogaus organizmui dažnumas - 3 atvejai milijonui naudojimo kartų. Iš viso nuo 1999 metų buvo užregistruoti 520 poveikio žmogaus organizmui atvejai, iš kurių 509 buvo atsitiktiniai. Iš šių 509 užregistruotų atvejų 214 yra susiję su poveikiu, nedarius injekcijų, ir 295 - susiję su injekcijomis, dažniausiai nedideliais adatų įdrėskimais.

¹ Naudojimo (dozių) apskaičiavimas remiasi 10 mg/kg kūno masės doze vidutiniškai 250 kg gyvulių, galvijams (90%) ir 10% avims (30 kg kūno masės) JAV. ES vidutinis jaučio svoris buvo 150 kg (90% pardavimų) tuo tarpu vidutinis avies svoris buvo 30 kg.

Būtina pažymėti, kad nebūtinai kiekvienoje pasaulio šalyje, kur šis vaistas yra registruotas, gali veikti sistemos, skirtos tinkamam įtariamų nepageidaujamų reiškinių registravimui. Be to, situacija yra dinamiška ir gali keistis, atsirandant naujiems atvejams.

Kokybinis pavojaus įvertinimas

CVMP sutinka su RLT atstovo nuomone, kad „mirties rizika dėl atsitiktinio išvirkštimo/įsišvirkštimo gali būti susijusi su tokiais veiksniais: doze, nesutramdytais gyvuliais, ant pripildyto švirkšto uždėtomis neapsaugotomis adatomis, dirbant vienuose, informacijos apie preparatą, kad, prireikus skubios pagalbos, galima būtų skirti tinkamą gydymą, stoka“.

Atsižvelgiant į skirtingas ūkininkavimo sąlygas įvairiose ES valstybėse narėse, paminėtose pranešime, skirtingas ūkininkų galimybes ES valstybėse narėse, taip pat naujas tendencijas ūkiuose auginti daugiau žinduklių gyvulių ir darbo jėgos trūkumą kai kuriose ES valstybėse narėse, CVMP nesutinka su RLT atstovo nuomone, kad visi „profesionalūs“ ūkininkai gali būti laikomi patyrusiais ir kompetentingais.

Pripažįstant, kad ūkininkavimo veikla JAV, kur buvo užregistruoti atsitiktiniai mirties atvejai, iš esmės skiriasi nuo ūkininkavimo veiklos ES, turėtų būti taikomas skirtingas požiūris į pavojaus reguliavimą JAV ir ES.

Kitas aspektas, kalbant apie pavojaus įvertinimą, yra tai, kad gydant preparatu galvijus, galbūt kyla didesnis rimtų nepageidaujamų reiškinių pavojus žmonėms, nei šiuo preparatu gydant avis, atsižvelgiant į tai, kad suaugęs galvijas gali būti labiau fiziškai pavojingas ir naudojami kiekiai yra didesni. Kita vertus, gali būti, kad naudojant preparatą avims gydyti, mirtingo poveikio žmonėms atvejų bus mažiau, nei gydant preparatu galvijus, kadangi avims reikia mažesnės dozės ir preparatas gali būti plačiai naudojamas šiems gyvuliams gydyti. Patarimų tobulinimas ir galimybė gydytojams turėti atitinkamos medicininės informacijos apie įvykusius apsinuodijimus taip pat galėtų sumažinti sunkių nepageidaujamų reiškinių pavojų, kadangi pacientą galima būtų hospitalizuoti ir suteikti veiksmingą gydymą. Tačiau, jei preparatas ir toliau bus neprofesionaliai naudojamas, gali būti, kad bet kokie medicininiai patarimai ir medicininės pagalbos tobulinimai turės tik akademinę paskirtį, kadangi medicininė intervencija gali būti pavėluota.

Diskusija apie pavojaus valdymo alternatyvas

Žemiau pateikiami kelių pavojaus valdymo alternatyvų, kurias apsvarstė CVMP, detalesni aprašymai. Kitos priemonės taip pat būtų teoriškai įmanomos, tačiau jos neduoda reikšmingos papildomos naudos pavojaus valdymui, todėl nėra aptariamoms.

1. Preparato išėmimas iš ES rinkos

CVMP atlikus rizikos analizę, buvo apsvarstytas Micotil išėmimas iš ES rinkos, ir tai sumažintų žmonių mirties atvejų ar bet kokių nepageidaujamų reiškinių žmonių organizmui pavojų iki nulio.

Atsižvelgiant į preparato teikiamą naudą, kaip išdėstyta aukščiau, ir remiantis RLT atstovo pateiktais įrodymais, CVMP laikosi nuomonės, kad šis požiūris nėra proporcingas. Manoma, kad toks veiksmas sumažintų terapinių priemonių, skirtų veiksmingam gyvulių ligų gydymui, arsenalą.

2. Status quo išlaikymas

Teorinė pavojaus valdymo alternatyva galėtų būti *status quo* išlaikymas, atsižvelgiant į įvairiose ES valstybėse narėse esančius naudotojo saugumo įspėjimų ir papildomų saugumo priemonių, tokių kaip švirkšte laikomo kiekio ribojimas ar leidimas preparatą naudoti tik veterinarams, skirtumus.

CVMP nuomone, tai nėra geras sprendimas, atsižvelgiant į potencialų žmonių atsitiktinių mirties atvejų pavojų.

3. Suderintų, griežtų ES naudotojo saugumo įspėjimų, įskaitant patarimus gydytojams dėl atitinkamo gydymo ir dėl atitinkamų švietimo priemonių naudotojams be papildomų apribojimų, rekomendacija

Suderinti, griežti naudotojų saugumo įspėjimai būtų tokie:

- Aiškus įspėjimas, kad preparato injekcija žmonėms gali baigtis mirtimi;
- Instrukcijos dėl saugaus preparato naudojimo (naudoti skirtingas adatas švirkšto pripildymui ir injekcijos gyvuliui metu, visada nuimti adatą nuo švirkšto transportavimo metu);
- Instrukcijos dėl tinkamo gyvulio sutramdymo (gydomo gyvulio ir kitų, esančių netoliese);
- Instrukcijos niekada nedirbti vienuoje;
- Rekomendacija pateikti gydytojui buteliuko ar pakuotės informacinį lapelį netyčinės injekcijos atveju;
- Pastaba gydytojui pakuotės informaciniame lapelyje ir SPC, detalai pateikiant žinomus Micotil padarinius žmonių organizmui, gydymo priemones, kurių reikia vengti, ir medžiagas, galinčias iš dalies sumažinti tam tikrą Micotil poveikį, taip pat nurodyti nacionalinių apsinuodijimų centrų telefonų numerius.

RLT turėtų įgyvendinti atitinkamas švietimo priemones, skirtas naudotojams (daugiausia žemės ūkio bendruomenėms).

Ši alternatyva susijusi su tokiais pavojais veiksniais:

- Švietimo priemonės naudotojams yra būtinos, siekiant užtikrinti tinkamą saugumo įspėjimų laikymąsi. CVMP supranta, kad švietimo priemonės greičiausiai nepasieks 100% efektyvumo, mokant numatytą tikslinę auditoriją, t.y., naudotojus, ir todėl bus būtinas nuolatinis pakartojimas, norint pasiekti aukštą žinių perdavimo lygį. Yra realus pavojus, kad siūlomos priemonės įgyvendinimas patirs nesėkmę;
- Preparatų naudotojai, nors daugelis jų gali būti labai kvalifikuoti ir patyrę auginant ūkiuose gyvulius, gali turėti labai skirtingos patirties naudojant ir skiriant vaistus, turinčius didelį toksiškumo potencialą. Daug tokių naudotojų gali nepilnai suprasti įspėjimų reikšmę ir:
 - o gali nevisiškai taikyti priemones, skirtas užtikrinti jų asmeninį saugumą (t.y., gali būti nepaisoma įspėjimo nedirbti vienuoje; naudotojai gali nesėkmingai nuimti adatą nuo vaistu pripildyto švirkšto, ir gali nevisiškai suprasti netyčinės injekcijos pavojų);
 - o netinkamai laikyti preparatą, suteikiant galimybę lengvai prie jo prieiti ir neteisingai panaudoti ar piktnaudžiauti;
 - o gali vėliau netinkamai panaudoti bet kurią po gyvulio(-ų) gydymo likusią preparato dalį ir tai gali turėti pasekmių.

4. Rekomendacija dėl suderintų, griežtų ES naudotojo saugumo įspėjimų, įskaitant patarimus gydytojams dėl atitinkamo gydymo, leidžiant naudoti preparatą tik veterinarijos gydytojams ir kitiems atitinkamai kvalifikuotiems asmenims (kuriuos įvertina veterinarijos gydytojai) ir dėl atitinkamų švietimo priemonių naudotojams

Suderinti, griežti naudotojų saugumo įspėjimai būtų tokie:

- Aiškus įspėjimas, kad preparato injekcija žmonėms gali baigtis mirtimi;
- Instrukcijos dėl saugaus preparato naudojimo (švirkšto pripildymui ir injekcijai gyvuliui naudoti skirtingas adatas, visada nuimti adatą nuo švirkšto transportavimo metu);
- Instrukcijos dėl tinkamo gyvulio sutramdymo (gydomo gyvulio ir kitų, esančių netoliese);
- Instrukcijos niekada nedirbti vienuoje;
- Rekomendacija pateikti gydytojui buteliuko ar pakuotės informacinį lapelį netyčinės injekcijos atveju;
- Pastaba gydytojui pakuotės informaciniame lapelyje ir SPC, kur išsamiai pateikiant žinomus Micotil padarinius žmonių organizmui, gydymo priemones, kurių reikia vengti, ir medžiagas, galinčias iš dalies sumažinti tam tikrą Micotil poveikį, taip pat nurodyti nacionalinių apsinuodijimų centrų telefonų numerius.

Būtų reikalinga tam tikra dokumento forma, kurioje būtų pažymėtas išduodančio vaistus veterinarijos gydytojo sprendimas laikyti asmenį atitinkamai kvalifikuotu, ir kurioje šis atitinkamai kvalifikuotas asmuo taip pat patvirtintų savo supratimą apie vaisto keliamą pavojų ir apie priemones savo asmeniniam saugumui užtikrinti bei saugų sandėliavimą.

Atitinkamas švietimo priemonės, skirtas naudotojams (veterinarijos gydytojams ir žemės ūkio bendruomenėms), turėtų įgyvendinti RLT.

Ši alternatyva susijusi su tokiais pavojais veiksniais:

- CVMP supranta, kad švietimo priemonės greičiausiai nepasieks 100% efektyvumo, mokant numatytą tikslią auditoriją, t.y., naudotojus, ir todėl bus būtinas nuolatinis pakartojimas, norint pasiekti aukštą žinių perdavimo lygį. Tačiau, tas faktas, kad veterinarijos gydytojo dalyvavimas būtinas, nes jis turės patvirtinti naudotojo kompetenciją, abiem šalims pasirašant tam tikrą dokumento formą, gali sumažinti šios priemonės nesėkmingumo riziką;
- Nors tikėtina, kad taikydami šią alternatyvą Micotil naudotojai geriau supras rekomenduojamų įspėjimų reikšmę, išlieka pavojus, nors ir pagrįstai mažesnis nei taikant 3 alternatyvą, kad:
 - o gali būti nepilnai taikomos visos priemonės, skirtos užtikrinti jų asmeninį saugumą (t.y., gali būti nepaisoma įspėjimo nedirbti vienumoje; naudotojai gali nesėkmingai nuimti adatą nuo vaistu pripildyto švirkšto ir gali ne visiškai suprasti netyčinės injekcijos pavojų);
 - o preparatas laikomas netinkamoje vietoje, suteikiant galimybę lengvai prie jo prieiti ir neteisingai panaudoti ar piktnaudžiauti;
 - o gali būti netinkamai panaudota po gyvulio(-ų) gydymo likusi preparato dalis ir tai gali turėti pasekmių.

5. Rekomendacija dėl suderintų, griežtų ES naudotojo saugumo įspėjimų, įskaitant patarimus gydytojams dėl atitinkamo gydymo, leidžiant naudoti tik veterinarijos gydytojams, ir dėl atitinkamų švietimo priemonių naudotojams

Suderinti, griežti naudotojų saugumo įspėjimai būtų tokie:

- Aiškus įspėjimas, kad preparato injekcija žmonėms gali baigtis mirtimi;
- Instrukcijos dėl saugaus preparato naudojimo (švirkšto pripildymui ir injekcijai gyvuliui naudoti skirtingas adatas, visada nuimti adatą nuo švirkšto transportavimo metu);
- Instrukcijos dėl tinkamo gyvulio sutramdymo (gydomo gyvulio ir kitų, esančių netoliese);
- Instrukcijos niekada nedirbti vienumoje;
- Rekomendacija pateikti gydytojui buteliuko ar pakuotės informacinį lapelį netyčinės injekcijos atveju;
- Pastaba gydytojui pakuotės informaciniame lapelyje ir SPC, detalai pateikiant žinomus Micotil padarinius žmonių organizmui, gydymo priemonės, kurių reikia vengti, ir medžiagas, galinčias iš dalies sumažinti tam tikrą Micotil poveikį, taip pat nurodyti nacionalinių apsinuodijimų centrų telefonų numerius.

Preparatą naudoti būtų leidžiama tik veterinarijos gydytojams.

Būtų reikalingos atitinkamos švietimo priemonės veterinarijos gydytojams praktikams, kurias įgyvendintų RLT, siekiant užtikrinti veterinarijos gydytojų informavimą apie pasikeitusį preparato įvertinimą.

Ši alternatyva susijusi su tokiais pavojais veiksniais:

- Išlieka tam tikras pavojus, kad veterinarijos gydytojas gali nepilnai laikytis rekomenduojamų priemonių savo asmeniniam saugumui užtikrinti (pvz., naudotojas gali nesėkmingai nuimti adatą nuo vaistu pripildyto švirkšto)

Apskritai CVMP mano, kad su šia alternatyva susijęs pavojus turėtų būti mažiausias. Veterinarijos gydytojai yra dalyvavę specialiuose kursuose apie vaistų saugumą, klinikinę mediciną, gyvulininkystę, gyvulių sutramdymą ir darbą su jais. Paprastai jie būna fiziškai aktyvūs ir kasdien dirba su gyvuliais. Jie išmokyti kaip naudoti ir sandėliuoti potencialiai mirtinai pavojingus vaistus.

6. Papildoma rekomendacija bet kuriai 3 - 5 alternatyvų dėl švirkšte laikomo Micotil kiekio apribojimo arba dėl maksimalaus pakuotės dydžio, arba preparato formulės pakeitimo

CVMP nemano, kad yra būtina rekomenduoti apriboti švirkšte laikomo Micotil kiekį. Apribojus kiekį, tektų tam pačiam gyvuliui vaistą skirti papildomai. Sumažinus maksimalų kiekį, kad naudotojas nenukentėtų nuo netyčinės injekcijos, padidėtų galimybė atsitiktiniam vaisto poveikiui žmogaus organizmui. Ši priemonė sukeltų papildomą stresą gydomiems gyvuliams, užimant ilgesnį laiką jų

sutramdymui ir leidžiant daugkartines injekcijas, ir sumažintų preparato naudą dėl didesnio injekcijų vietų skaičiaus. Be to, labai tikėtina, kad šios priemonės būtų nepaisoma.

Atsižvelgiant į Komiteto rekomendaciją leisti naudoti vaistą tik veterinarijos gydytojams, maksimalaus pakuotės dydžio ribojimas netenka prasmės, kadangi preparatas visuomet bus veterinarijos gydytojo priežiūroje.

CVMP nemano, kad įmanoma ar tinkama rekomenduoti pakeisti preparato formulę į mažesnio stiprumo. Buvo pažymėta, kad mažesnio stiprumo preparatas pirmiausia reikštų naudojimo skaičiaus padidinimą, siekiant pasiekti terapinę dozę. Antra, pakeitus formulę reikėtų naujų kokybės, saugumo ir veiksmingumo tyrimų, o tai gali būti neįgyvendinama. Trečia, preparato formulės pakeitimas į mažesnio stiprumo nebūtinai akivaizdžiai sumažintų pavojų, kadangi nepageidaujamus reiškinius žmogaus organizme sukelianti dozė nėra žinoma, ir manoma, kad ji skiriasi priklausomai nuo kiekvieno individo fizinės būklės.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAIŠYMO PAGRINDAS:

Kadangi

- Komitetas laikosi nuomonės, jog kreipimasis pagal direktyvos 2001/82/EB 35 straipsnį gina Bendrijos interesus Micotil nacionalinių registravimo liudijimų ar šio pavadinimo variantų, išvardintų nuomonės I priede, naudotojų saugumo atžvilgiu;
- Komitetas įvertino registravimo liudijimų turėtojų pateiktą informaciją atsakymuose į klausimus, kuriuos Komitetas suderino 2004 m. birželio 16 d., bei papildomą informaciją, pateiktą 2005 m. liepos 12 d.;
- Komitetas vieningai sutarė dėl būtinybės visos ES mastu suderinti aptariamų preparatų naudotojų saugumo išspėjimus, siekiant užtikrinti tinkamą naudotojų saugumą, atsižvelgiant į kreipimėsi pateiktą klausimą, ar turėtų būti suderinta naudotojų saugumo formuluotė Micotil preparato aprašyme;
- Apsvarstęs kreipimėsi pateiktą klausimą, ar turėtų būti suderinta naudotojų saugumo formuluotė Micotil preparato aprašyme, leidžiant vaistą naudoti tik veterinarijos gydytojams, Komitetas dauguma balsų palaikė nuomonę, kad naudojimo sąlyga turi būti harmonizuota „Leidžiama naudoti tik veterinarijos gydytojams“; ši sąlyga buvo laikoma esmine, siekiant užtikrinti saugų veterinarinio vaisto naudojimą;
- Komitetas, apsvarstęs kreipimėsi pateiktą klausimą, ar turėtų būti suderinta naudotojų saugumo formuluotė Micotil preparato aprašyme, nustatanti leidžiamą kiekį viename švirkšte, užtikrinant naudotojų saugumą, vieningai laikėsi nuomonės, kad toks apribojimas nebūtų tinkama priemonė, užtikrinanti naudotojų saugumą visoje ES;

CVMP 18 iš 27 balsų dauguma rekomenduoja suderinti išspėjimus dėl naudotojų saugumo nacionaliniu lygiu suteiktuose registravimo liudijimuose ir harmonizuoti naudojimo sąlygas formuluote „Leidžiama naudoti tik veterinarijos gydytojams“; pataisyti aspektai išdėstyti Preparato charakteristikų santraukos III priede, o pataisytos sąlygos, laikytinos esminėmis saugiam produkto naudojimui, kaip nurodyta Direktyvos 2001/82/EB su pakeitimais 36 straipsnio 4 dalyje, išdėstytos IV priede.

III PRIEDAS
PATAISYTA PREPAPRATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

4.4 pastraipa „Specialūs įspėjimai dėl kiekvienos paskirties gyvūnų rūšies“

Avys

Nedarykite injekcijos ėriukams, sveriantiems mažiau nei 15 kg, kadangi kyla realus pernelyg didelio toksiškumo pavojus. Svarbu tiksliai pasverti ėriukus, siekiant išvengti perdozavimo. Tikslensiam dozavimui lengviau naudoti 2 ml arba mažesnę švirkštą.

4.5 pastraipa „Specialios atsargumo priemonės naudojant“

„Specialios atsargumo priemonės, kurių turi laikytis vaistą gyvuliams įšvirkščiantis asmuo“

Saugumo įspėjimai naudotojui:

Geltonos spalvos fone įrėmintas pranešimas, kuriame parašyta:

**ŠIO VAISTO INJEKCIJA ŽMOGUI GALI BŪTI MIRTINA – BŪKITE YPATINGAI
ATSARGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSITIKTINIO ĮSIŠVIRKŠTIMO, IR
TIKSLIAI LAIKYKITĖS ŽEMIAU PATEIKTŲ VARTOJIMO INSTRUKCIJŲ IR
NURODYMŲ**

- Šį vaistą gali naudoti tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešiokite Micotil pripildyto švirkšto su uždėta adata. Adata turėtų būti uždėta ant švirkšto tik švirkšto pildymo metu ar leidžiant vaistą. Visais kitais atvejais laikykite švirkštą ir adatą atskirai.
- Nenaudokite automatinės injekcijų įrangos.
- Būkite tikri, kad gyvuliai yra tinkamai sutramdyti, įskaitant ir esančius netoliese.
- Naudodami Micotil nedirbkite vienumoje.
- Atsitiktinės injekcijos žmogui atveju NEDELSIANT KREIPKITĖS MEDICININĖS PAGALBOS ir turėkite su savimi šį buteliuką ir pakuotės informacinį lapelį. Uždėkite šaltą kompresą (ne ledą) ant įšvirkštimo vietos.

Papildomi saugos įspėjimai naudotojui:

- Saugokitės, kad nepatektų į akis.
- Esant sąlyčiui su oda, gali sukelti jautrumą. Po naudojimo nusiplaukite rankas.

PASTABA GYDYTOJUI

BUVO ATVEJŲ, KAI ŠIO VAISTO INJEKCIJA ŽMOGUI BUVO MIRTINA

Tilmikozinas gali sukelti toksinį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, ir šis toksinis poveikis atsiranda dėl kalcio kanalų blokavimo. Kalcio chlorido vartojimo intraveniniu būdu galimybė gali būti svarstoma tik tais atvejais, kai yra patvirtintas tilmikozino poveikis.

Atlikus bandymus su šunimis, nustatyta, kad tilmikozinas sukelia neigiamą inotropinį poveikį su po to sekančia tachikardija, taip pat sisteminį arterinio kraujospūdžio ir arterinio pulso slėgio sumažėjimą.

NEDUOKITE ADRENALINO AR BETA-ADRENERGINIŲ ANTAGONISTŲ, PAVYZDŽIUI, PROPRANOLOLIO.

Adrenalinas padidina tilmikozino sukeltą kiaulių mirtingumą.

Šunų gydymas intraveninėmis kalcio chlorido injekcijomis turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei ir šiek tiek pagerino kraujospūdį bei susilpnino tachikardiją.

Priešklinikiniai duomenys ir atskira klinikinė ataskaita leidžia teigti, kad kalcio chlorido infuzija gali padėti pašalinti tilmikozino sukeltus žmogaus kraujospūdžio ir pulso dažnio pokyčius.

Taip pat reikia įvertinti dobutamino skyrimo galimybę dėl jo teigiamo inotropinio poveikio, nors šis preparatas neturi įtakos tachikardijai.

Kadangi tilmikozinas išsilaiko audiniuose keletą dienų, širdies ir kraujagyslių sistema turėtų būti atidžiai stebima ir paskirtas palaikantis gydymas

Gydytojams, gydantiems šiuo junginiu paveiktus pacientus, patariama aptarti klinikinį gydymą su Nacionaline apsinuodijimų informacijos tarnyba tel.: *(čia nurodykite centro telefoną)*.

4.9 pastraipa „Dozavimas ir naudojimo metodas“

Naudojimo metodas:

Išsiurbkite reikiamą dozę iš buteliuko ir nuimkite adatą nuo švirkšto. Jeigu reikia gydyti gyvulių grupę, palikite adatą buteliuke kaip ištraukimo adatą kitoms dozėms. Sutramdykite gyvulį ir įsmeikite atskirą adatą po oda injekcijos vietoje. Rekomenduojama švirkšti odos raukšlėje virš šonkaulių už mentės. Uždėkite švirkštą ant adatos ir švirkškite į odos raukšlę. Nešvirkškite daugiau nei 20 ml į vieną injekcijos vietą.

5.1 pastraipa „Farmakodinaminės savybės“

Pagrindinį toksinį poveikį po oralinio ar parenterinio tilmikozino vartojimo patiriantis organas yra širdis. Pirminiai poveikio širdžiai požymiai yra padažnėjęs pulsas (tachikardija) ir susilpnėję susitraukimai (neigiama inotropija). Toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai priežastis gali būti kalcio kanalų blokavimas.

Šunų gydymas CaCl_2 turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei po tilmikozino vartojimo ir kai kuriems kraujospūdžio ir pulso pokyčiams.

Dobutaminas iš dalies kompensuoja neigiamą tilmikozino poveikį šunims. Beta adrenerginiai antagonistai, pavyzdžiui, propranololis, dar labiau sustiprina neigiamą inotropinį tilmikozino poveikį šunims.

Kiaulėms 10 mg tilmikozino/kg injekcija į raumenis sukėlė padažnėjusį kvėpavimą, vėmimą ir traukulius; 20 mg/kg dozė buvo mirtina 3 iš 4 kiaulių, o 30 mg/kg dozė buvo mirtina visoms 4 bandomosioms kiaulėms. Intraveninė nuo 4.5 iki 5.6 mg tilmikozino/kg injekcija, po kurios buvo padaryta 1 ml epinefrino (1/1000) intraveninė injekcija 2 iš 6 kartų baigėsi visų 6 kiaulių, kurioms buvo suleisti vaistai, mirtimi. Kiaulės, kurioms buvo išvirkšta nuo 4.5 iki 5.6 mg tilmikozino/kg į veną be epinefrino, išgyveno visos. Šie rezultatai leidžia teigti, kad intraveninės epinefrino injekcijos kontraindikuotinos.

IV PRIEDAS
REGISTRAVIMO LIUDIJIMO SĄLYGOS

Leidžiama naudoti tik veterinarijos gydytojams.

Be to, kaip išdėstyta žemiau, ženklinant ir vaisto informaciniame lapelyje turi būti nurodyti pataisyti produkto charakteristikų santraukos aspektai.

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ –VISI REGISTRUOTI PAKUOTĖS DYDŽIAI

7. NAUDOJIMO BŪDAS IR METODAS

Naudojimo metodas:

Išsiurbkite reikiamą dozę iš buteliuko ir nuimkite adatą nuo švirkšto. Jeigu reikia gydyti gyvulių grupę, palikite adatą buteliuke kaip ištraukimo adatą kitoms dozėms. Sutramdykite gyvulį ir įsmeikite atskirą adatą po oda injekcijos vietoje. Rekomenduojama švirkšti odos raukšlėje virš šonkaulių už mentės. Uždėkite švirkštą ant adatos ir švirkškite į odos raukšlę. Nešvirkškite daugiau nei 20 ml į vieną injekcijos vietą.

Avys

Nedarykite injekcijos ėriukams, sveriantiems mažiau nei 15 kg, kadangi kyla realus pernelyg didelio toksiskumo pavojus. Svarbu tiksliai pasverti ėriukus, siekiant išvengti perdozavimo. Dozuoti tiksliai lengviau naudojant 2 ml arba mažesnę švirkštą.

9. SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI

Saugumo įspėjimai naudotojui:

Geltonos spalvos fone įrėmintas pranešimas, kuriame parašyta:

**ŠIO VAISTO INJEKCIJA ŽMOGUI GALI BŪTI MIRTINA – BŪKITE YPATINGAI
ATSARGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSITIKTINIO ĮSIŠVIRKŠTIMO, IR
TIKSLIAI LAIKYKITĖS ŽEMIAU PATEIKTŲ VARTOJIMO INSTRUKCIJŲ IR
NURODYMŲ**

- Šį vaistą gali naudoti tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešiokite Micotil pripildyto švirkšto su uždėta adata. Adata turėtų būti uždėta ant švirkšto tik švirkšto pildymo metu ar leidžiant vaistą. Visais kitais atvejais laikykite švirkštą ir adatą atskirai.
- Nenaudokite automatinės injekcijų įrangos.
- Būkite tikri, kad gyvuliai yra tinkamai sutramdyti, įskaitant ir esančius netoliese.
- Naudodami Micotil nedirbkite vienumoje.
- Atsitiktinės injekcijos žmogui atveju NEDELSIANT KREIPKITĖS MEDICININĖS PAGALBOS ir turėkite su savimi šį buteliuką ir pakuotės informacinį lapelį. Uždėkite šaltą kompresą (ne ledą) ant įšvirkštimo vietos.

Papildomi saugos įspėjimai naudotojui:

- Saugokitės, kad nepatektų į akis.
- Esant sąlyčiui su oda, gali sukelti jautrumą. Po naudojimo nusiplaukite rankas.

PASTABA GYDytoJUI:

Smulkesnės informacijos ieškokite vidinėje etiketės pusėje ar informaciniame lapelyje.

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS ARBA APRIBOJIMAI
--

Veterinariniam naudojimui gali būti tiekiamas tik pagal veterinarinį receptą.

Skirtas naudoti tik veterinarijos gydytojams.

DUOMENYS ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

PIRMINĖ (BUTELIUKO) ETIKETĖ – VISI REGISTRUOTI PAKUOTĖS DYDŽIAI

7. NAUDOJIMO BŪDAS IR METODAS

Prieš naudojimą būtina įdėmiai perskaityti informacinį lapelį.

9. SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI

Ant išorinės nulupamos etiketės pusės

Saugumo įspėjimai naudotojui:

Geltonos spalvos fone įrėmintas pareiškimas, kuriame parašyta:

**ŠIO VAISTO INJEKCIJA ŽMOGUI GALI BŪTI MIRTINA – BŪKITE YPATINGAI
ATSARGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSTITKINIO ĮSIŠVIRKŠTIMO, IR
TIKSLIAI LAIKYKITĖS ŽEMIAU PATEIKTŲ VARTOJIMO INSTRUKCIJŲ IR
NURODYMŲ**

- Šį vaistą gali naudoti tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešiokite Micotil pripildyto švirkšto su uždėta adata. Adata turėtų būti uždėta ant švirkšto tik švirkšto pildymo metu ar leidžiant vaistą. Visais kitais atvejais laikykite švirkštą ir adatą atskirai.
- Nenaudokite automatinės injekcijų įrangos.
- Būkite tikri, kad gyvuliai yra tinkamai sutramdyti, įskaitant ir esančius netoliese.
- Naudodami Micotil nedirbkite vienumoje.
- Atsitiktinės injekcijos žmogui atveju NEDELSIANT KREIPKITĖS MEDICININĖS PAGALBOS ir turėkite su savimi šį buteliuką ir pakuotės informacinį lapelį. Uždėkite šaltą kompresą (ne ledą) ant išsvirkštimo vietos

Papildomi saugos įspėjimai naudotojui:

- Saugokitės, kad nepatektų į akis.
- Esant sąlyčiui su oda, gali sukelti jautrumą. Po naudojimo nusiplaukite rankas.

PASTABA GYDytoJUI:

Smulkesnės informacijos ieškokite vidinėje etiketės pusėje ar informaciniame lapelyje..

PASTABA GYDYTOJUI

BUVO ATVEJŲ, KAI ŠIO VAISTO INJEKCIJA ŽMOGUI BUVO MIRTINA.

Tilmikozinas gali sukelti toksinį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, ir šis toksinis poveikis atsiranda dėl kalcio kanalų blokavimo. Kalcio chlorido vartojimo intraveniniu būdu galimybė gali būti svarstoma tik tais atvejais, kai yra patvirtintas tilmikozino poveikis.

Atlikus bandymus su šunimis, nustatyta, kad tilmikozinas sukelia neigiamą inotropinį poveikį su po to sekančia tachikardija, taip pat sisteminį arterinio kraujospūdžio ir arterinio pulso slėgio sumažėjimą.

NEDUOKITE ADRENALINO AR BETA-ADRENERGINIŲ ANTAGONISTŲ, PAVYZDŽIUI, PROPRANOLOLIO.

Adrenaliną padidina tilmikozino sukeltą kiaulių mirtingumą.

Šunų gydymas intraveninėmis kalcio chlorido injekcijomis turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei ir šiek tiek pagerino kraujospūdį bei susilpnino tachikardiją.

Priešklinikiniai duomenys ir atskira klinikinė ataskaita leidžia teigti, kad kalcio chlorido infuzija gali padėti pašalinti tilmikozino sukeltus žmogaus kraujospūdžio ir pulso dažnio pokyčius.

Taip pat reikia įvertinti dobutamino skyrimo galimybę dėl jo teigiamo inotropinio poveikio, nors šis preparatas neturi įtakos tachikardijai.

Kadangi tilmikozinas išsilaiko audiniuose keletą dienų, širdies ir kraujagyslių sistema turėtų būti atidžiai stebima ir paskirtas palaikantis gydymas

Gydytojams, gydantiems šiuo junginiu paveiktus pacientus, patariama aptarti klinikinį gydymą su Nacionaline apsinuodijimų informacijos tarnyba tel.: *(čia nurodykite centro telefoną).*

13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI NAUDOJIMO SĄLYGOS ARBA APRIBOJIMAI

Veterinariniam naudojimui gali būti tiekiamas tik pagal veterinarinį receptą.

Skirtas naudoti tik veterinarijos gydytojams.

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

8. DOZĖS KIEKVIENAI RŪŠIAI, NAUDOJIMO BŪDAS(-AI) IR METODAS

Naudojimo metodas:

Išsiurbkite reikiamą dozę iš buteliuko ir nuimkite adatą nuo švirkšto. Jeigu reikia gydyti gyvulių grupę, palikite adatą buteliuke kaip ištraukimo adatą kitoms dozėms. Sutramdykite gyvulį ir įsmeikite atskirą adatą po oda injekcijos vietoje. Rekomenduojama švirkšti odos raukšlėje virš šonkaulių už mentės. Uždėkite švirkštą ant adatos ir švirkškite į odos raukšlę. Nešvirkškite daugiau nei 20 ml į vieną injekcijos vietą.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Avys

Nedarykite injekcijos ėriukams, sveriantiems mažiau nei 15 kg, kadangi kyla realus pernelyg didelio toksiškumo pavojus. Svarbu tiksliai pasverti ėriukus, siekiant išvengti perdozavimo. Tiksliai dozuoti lengviau naudojant 2 ml arba mažesnę švirkštą.

12. SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI

Saugumo įspėjimai naudotojui:

Geltonos spalvos fone įrėmintas pranešimas, kuriame parašyta:

**ŠIO VAISTO INJEKCIJA ŽMOGUI GALI BŪTI MIRTINA – BŪKITE YPATINGAI
ATSARGŪS, KAD IŠVENGTUMĖTE ATSITIKTINIO ĮSIŠVIRKŠTIMO, IR
TIKSLIAI LAIKYKITĖS ŽEMIAU PATEIKTŲ VARTOJIMO INSTRUKCIJŲ IR
NURODYMŲ**

- Šį vaistą gali naudoti tik veterinarijos gydytojas.
- Niekada nenešiokite Micotil pripildyto švirkšto su uždėta adata. Adata turėtų būti uždėta ant švirkšto tik švirkšto pildymo metu ar leidžiant vaistą. Visais kitais atvejais laikykite švirkštą ir adatą atskirai.
- Nenaudokite automatinės injekcijų įrangos.
- Būkite tikri, kad gyvuliai yra tinkamai sutramdyti, įskaitant ir esančius netoliese.
- Naudodami Micotil nedirbkite vienumoje.
- Atsitiktinės injekcijos žmogui atveju NEDELSIANT KREIPKITĖS MEDICININĖS PAGALBOS ir turėkite su savimi šį buteliuką ir pakuotės informacinį lapelį. Uždėkite šaltą kompresą (ne ledą) ant įšvirkštimo vietos.

Papildomi saugos įspėjimai naudotojui:

- Saugokitės, kad nepatektų į akis.
- Esant sąlyčiui su oda, gali sukelti jautrumą. Po naudojimo nusiplaukite rankas.

PASTABA GYDYTOJUI

BUVO ATVEJŲ, KAI ŠIO VAISTO INJEKCIJA ŽMOGUI BUVO MIRTINA.

Tilmikozinas gali sukelti toksinį poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, ir šis toksinis poveikis atsiranda dėl kalcio kanalų blokavimo. Kalcio chlorido vartojimo intraveniniu būdu galimybė gali būti svarstoma tik tais atvejais, kai yra patvirtintas tilmikozino poveikis.

Atlikus bandymus su šunimis, nustatyta, kad tilmikozinas sukelia neigiamą inotropinį poveikį su po to sekančia tachikardija, taip pat sisteminių arterinio kraujospūdžio ir arterinio pulso slėgio sumažėjimą.

NEDUOKITE ADRENALINO AR BETA-ADRENERGINIŲ ANTAGONISTŲ, PAVYZDŽIUI, PROPRANOLOLIO.

Adrenaliną padidina tilmikozino sukeltą kiaulių mirtingumą.

Šunų gydymas intraveninėmis kalcio chlorido injekcijomis turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei ir šiek tiek pagerino kraujospūdį bei susilpnino tachikardiją.

Priešklinikiniai duomenys ir atskira klinikinė ataskaita leidžia teigti, kad kalcio chlorido infuzija gali padėti pašalinti tilmikozino sukeltus žmogaus kraujospūdžio ir pulso dažnio pokyčius.

Taip pat reikia įvertinti dobutamino skyrimo galimybę dėl jo teigiamo inotropinio poveikio, nors šis preparatas neturi įtakos tachikardijai.

Kadangi tilmikozinas išsilaiko audiniuose keletą dienų, širdies ir kraujagyslių sistema turėtų būti atidžiai stebima ir paskirtas palaikantis gydymas.

Gydytojams, gydantiems šiuo junginiu paveiktus pacientus, patariama aptarti klinikinį gydymą su Nacionaline apsinuodijimų informacijos tarnyba tel.: *(čia nurodykite centro telefoną)*.

15. KITA INFORMACIJA

Pagrindinį toksinį poveikį po oralinio ar parenterinio tilmikozino vartojimo patiriantis organas yra širdis. Pirminiai poveikio širdžiai požymiai yra padažnėjęs pulsas (tachikardija) ir susilpnėję susitraukimai (neigiama inotropija). Toksinio poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai priežastis gali būti kalcio kanalų blokavimas.

Šunų gydymas CaCl_2 turėjo teigiamą poveikį kairiojo skilvelio inotropinei būklei po tilmikozino vartojimo ir kai kuriems kraujospūdžio ir pulso pokyčiams.

Dobutaminas iš dalies kompensuoja neigiamą tilmikozino poveikį šunims. Beta adrenerginiai antagonistai, pavyzdžiui, propranololis, dar labiau sustiprina neigiamą inotropinį tilmikozino poveikį šunims.

Kiaulėms 10 mg tilmikozino/kg injekcija į raumenis sukėlė padažnėjusį kvėpavimą, vėmimą ir traukulius; 20 mg/kg dozė buvo mirtina 3 iš 4 kiaulių, o 30 mg/kg dozė buvo mirtina visoms 4 bandomosioms kiaulėms. Intraveninė nuo 4.5 iki 5.6 mg tilmikozino/kg injekcija, po kurios buvo padaryta 1 ml epinefrino (1/1000) intraveninė injekcija 2 iš 6 kartų baigėsi visų 6 kiaulių, kurioms buvo suleisti vaistai, mirtimi. Kiaulės, kurioms buvo įšvirkšta nuo 4.5 iki 5.6 mg tilmikozino/kg į veną be epinefrino, išgyveno visos. Šie rezultatai leidžia teigti, kad intraveninės epinefrino injekcijos kontraindikuotinos.