

ZAŁĄCZNIK I

**LISTA NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DRÓG PODAWANIA, GATUNKÓW ZWIERZĄT I PODMIOTÓW
ODPOWIEDZIALNYCH POSIADAJĄCYCH POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU W ZAINTERESOWANYCH PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

Państwo Członkowskie	Posiadacz licencji handlowej	Nazwa handlowa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Częstotliwość	Zalecana dawka Droga podawania
Austria	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Niemcy	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło (cielęta i jałówki)	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyne/kg mc.
Belgia	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Bruksela Belgia	Micotil	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, owce	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyne/kg mc.
Republika Czeska	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wiedeń Austria	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Młode bydło Nie stosować u krów produkujących mleko do spożycia przez człowieka	Pojedyncza dawka	Podskórnice 1 ml na 30 kg mc. (tj. 10 mg tylmikozyne/kg mc.)
Francja	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paryż Francja	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyne/kg mc.
Niemcy	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Niemcy	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło (nie stosować u krów mlecznych)	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyne/kg mc., odpowiadające 1 ml Micotil 300 na 30 kg mc.
Grecja	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Ateny Grecja	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, owce	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyne/kg mc.
Węgry	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wiedeń Austria	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyne/kg mc.

Państwo Członkowskie	Posiadacz licencji handlowej	Nazwa handlowa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Częstotliwość	Zalecana dawka Droga podawania
Irlandia	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Wielka Brytania	Micotil Injection	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i owce	Pojedyncza dawka	Wszelkie choroby owiec i zapalenie płuc u bydła: 1ml Micotil na 30 kg mc. (równoważne 10 mg tylmikozyny/kg mc.). Międzypalcowa nekrobaciloza u bydła: 0.5 – 1ml Micotil na 30 kg mc. (równoważne 5-10 mg tylmikozyny/kg mc.) Podskórnice
Włochy	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Florencia Włochy	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło, owce i króliki	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyny/kg mc. (1 ml/30 kg mc.)
Holandia	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Holandia	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło i cielęta do 2 roku życia; owce nielaktujące	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyny/kg mc.
Polska	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warszawa Polska	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło	Pojedyncza dawka	Podskórnice 1 ml/30 kg mc.
Portugalia	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalia	Micotil	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Cielęta	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyny/kg mc. (1ml na 30 kg mc.)
Słowacja	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Słowacja	Micotil	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Cielęta	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyny/kg mc. równoważne 1 ml na 30 kg mc. W ciągu 3-4 dni

Państwo Członkowskie	Posiadacz licencji handlowej	Nazwa handlowa produktu	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Częstotliwość	Zalecana dawka Droga podawania
Słowenia	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Słowenia	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło	Pojedyncza dawka	Podskórnice 1 ml Micotil 300 na 30 kg mc. (10 mg tylmikozyiny/kg mc.)
Hiszpania	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madryt Hiszpania	Micotil 300	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło	Pojedyncza dawka	Podskórnice 10 mg tylmikozyiny/kg mc.
Wielka Brytania	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Wielka Brytania	Micotil	300 mg/ml	Roztwór do iniekcji	Bydło Owce (ponad 15kg)	Pojedyncza dawka	Owce: 10 mg/kg mc. Bydło: Zapalenie płuc: 10 mg/kg mc. Międzypalcowa nekrobacyloza: 5 mg/kg mc. Podskórnice

ZAŁĄCZNIK II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU MICOTIL (patrz Załącznik I)

Wstęp

Tylmikozyzna jest antybiotykiem makrolidowym syntetyzowanym z tylozyny, którego spektrum przeciwbakteryjne jest zbliżone do tylozyny ze szczególną aktywnością przeciwko *Pasteurella multocida* i *Pasteurella haemolytica*.

Tylmikozyzna może powodować zgony u ludzi po wstrzyknięciu dużych dawek tej substancji.

Zgłaszano wątpliwości dotyczące adekwatności istniejących ostrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa i warunków stosowania produktu dla ochrony użytkowników przed samowstrzyknięciem leku oraz jego potencjalnych poważnych powikłań, jak również konieczności zapewnienia odpowiednich informacji dotyczących działań medycznych w takiej sytuacji lub w razie nadużycia produktu (próba samobójcza).

W Stanach Zjednoczonych zgłoszono dwa zgony po przypadkowym wstrzyknięciu preparatu Micotil, lecz w Europie nie zanotowano przypadku śmiertelnego u człowieka od chwili wprowadzenia na rynek preparatu Micotil. Istnieją jednak doniesienia o poważnych reakcjach niepożądanych po przypadkowym wstrzyknięciu. Niektóre z tych przypadków wymagały hospitalizacji.

Ogólna ocena ryzyka

Analiza stosunku ryzyka do korzyści dla preparatu Micotil jest bardzo skomplikowana i należy starannie rozważyć różne propozycje zarządzania ryzykiem.

Korzyści

Micotil jest preparatem do pojedynczego wstrzykiwania małych objętości i dlatego posiada dodatnie strony łatwości użycia, dobra zwierząt i zgodności z reżimem dawkowania. Fakt, że produkt jest podawany podskórnie może być również uznany za jego dodatnią stronę z punktu widzenia jakości produktów żywnościowych (mięsa) w porównaniu do pewnych tak zwanych preparatów o przedłużonym działaniu takich jak tetracykliny. Korzyść kuracji preparatem Micotil stanowi fakt, że zwierzęciu podawany jest skuteczny środek antybakteryjny. W szczególności, stwierdza się, że poziomy terapeutyczne antybakteryjnej tylmikozyzny osiągane są u zwierząt w ciągu jednej godziny od podania Micotilu. Produkt posiada dość długą historię stosowania z rzadkimi przypadkami kwestionowania jego skuteczności. Niemniej jednak, nie przedstawiono dotąd udokumentowanych danych, które wykazałyby korzyści stosowania Micotilu w stosunku do innych zatwierdzonych preparatów antybakteryjnych.

Tylmikozyzna jest substancją antybakteryjną, niestosowaną w medycynie człowieka a odporność bakterii ludzkich na tylmikozyznę jest bardzo niska (źródło DANMAP). W szczególności, tylmikozyzna nie wykazuje działania na *Salmonella spp.* lub *E. coli*, dwa rodzaje bakterii będące często przyczyną chorób u człowieka, związanych z żywnością. Prawdopodobieństwo rozwoju odporności u tych patogenów przez poddanie ich działaniu tylmikozyzny podczas leczenia zwierząt uważa się za nieistotne.

Ryzyko

Przy podawaniu drogą iniekcji, tylmikozyzna okazała się śmiertelna u różnych gatunków, w tym u naczelnych (u małp wykazano śmiertelne działania dawki 30 mg/kg mc.), głównie ze względu na jej działanie toksyczne na układ krążenia. Takie efekty toksyczne były także obserwowane u człowieka (głównie po wstrzyknięciu celowym, ale w 2 znanych przypadkach poza terytorium UE także po przypadkowym wstrzyknięciu Micotilu). Ryzyko poważnych objawów zatrucia i śmierci u człowieka uważa się za związane ze stężeniami plazmy ok. 5 µg/ml, przy czym stężenia plazmy 1-2 µg/ml nie prowadziły do wypadków śmiertelnych. Materiał dowodowy zebrany z badań nad 13 przypadkami celowych wstrzyknięć domięśniowych pokazuje, że 60% ludzi, którzy otrzymali dawkę 10 do 12 ml Micotilu zmarło.

Sądząc na podstawie standardowej średniej wagi ciała człowieka ok. 60 kg równałoby się to dawce 50-60 mg/kg mc. Wskaźniki przeżywalności poprawia znacznie właściwa interwencja lekarska. Niemniej jednak, na podstawie dostępnych dowodów nie jest możliwe określenie dawki dla człowieka, która nie miałaby działań niepożądanych. Istnieją doniesienia o dawkach 2-3 ml, które pociągały za sobą działania niepożądane.

Oczywiste jest, że może dojść do przypadkowych wstrzyknięć, lecz zazwyczaj wstrzyknięta objętość jest niewielka. Bardzo rzadko objętość przekracza 1–2 ml, a prawdopodobieństwo zgonu jest niskie. Pomimo to, konieczne jest stosowanie w praktyce pewnych środków ostrożności mających na celu zredukowanie ryzyka przypadkowego samowstrzyknięcia.

Przedstawiono dodatkowe dane w związku z 4 badaniami dotyczącymi prawdopodobnego mechanizmu działania tylnikozyny na czynność serca oraz możliwego postępowania leczniczego. W jednym z eksperymentów badano profil blokowania kanałów Ca typu L na izolowanych miocytach z przedsionka serca ludzkiego. Zaobserwowano, że tylnikozyna w sposób zależny od dawki redukuje amplitudę ICa przy wartości IC₅₀ równej 26,75 µM. Blokowanie tego prądu sercowego jest możliwym mechanizmem działania inotropowego ujemnego, jakie zaobserwowano po podaniu tego związku przytomnym psom. Przeprowadzono dalsze badania w celu określenia, czy dożylnie podawanie chlorku wapnia zmniejsza częstość występowania lub nasilenie toksycznych działań tylnikozyny na układ krążenia. Zastosowanie CaCl₂ wykazywało dodatni inotropowy wpływ na stan inotropowy lewej komory po podaniu tylnikozyny psom rasy beagle.

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego przedstawił ponadto doniesienie o przypadkowym wstrzyknięciu u ludzi, po którym zastosowano CaCl₂ w ramach doraźnego leczenia pacjenta.

Choć rzeczywista rola wlewu dożylnego CaCl₂ po ekspozycji na tylnikozynę u ludzi nie jest ostatecznie wyjaśniona ze względu na ograniczoną ilość dostępnych danych, sugeruje się, że wlew dożylny CaCl₂ może pomóc w odwróceniu wywołanych przez tylnikozynę zmian ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca u ludzi.

Ryzyko pokrewne stanowi fakt, że pewne substancje, w szczególności adrenalina (epinefryna), stosowane w standardowych procedurach pogotowia ratunkowego w medycynie człowieka, mogą nasilać działanie tylnikozyny. Inne substancje (np. dobutamina) częściowo redukują działanie tylnikozyny na układ krążenia, na podstawie badań na zwierzętach (świnach i psach).

Wyniki dodatkowego badania, w którym podawano epinefrynę w celu ograniczenia toksyczności podanej dożylnie tylnikozyny u świń, sugerują, że dożylnie podawanie epinefryny może być przeciwwskazane z uwagi na dużą częstość zgonów w leczonej grupie.

Ocena narażenia

Przed przeprowadzeniem ilościowej oceny ryzyka dla działań niepożądanych Micotilu u człowieka, należy zauważyć, że jakiegokolwiek kalkulacje przypadków działań niepożądanych w monitoringu weterynaryjnym mogą być uznawane jedynie za oceny przybliżone, podlegające wpływom wielu zmiennych, w tym między innymi nieprecyzyjne dane dotyczące rzeczywistych dawek stosowanych w celu oceny ilości kuracji zwierząt, oraz niepełność raportów rzeczywistych przypadków reakcji niepożądanych.

Przy uwzględnieniu powyższego, w oparciu o dane przedstawione przez przedstawiciela podmiotów odpowiedzialnych na podstawie światowej sprzedaży Micotilu od 1999 r. i 2 przypadków przypadkowych wstrzyknięć śmiertelnych u człowieka opisanych do tej pory w USA, można ocenić ryzyko przypadkowej śmiertelności dla człowieka na mniej niż 1 na 60 milionów podań¹. Ocena ta nie została dotąd zweryfikowana przez żadną instytucję niezależną. Ponieważ dawka produktu dla dorosłych owiec wynosi zazwyczaj 1-5 ml a u dorosłego bydła zazwyczaj 15-20 ml, jest rzeczą niezwykle trudną ocenić dokładnie częstotliwość występowania reakcji niepożądanych lub przypadków śmiertelnych u człowieka. W opisanych dotychczas dwóch przypadkach śmiertelnych

¹ Obliczenie liczby podań (dawek na podstawie dawki 10 mg/kg dla zwierząt o średniej wadze 25 kg u bydła (90%) i 10% u owiec (30 kg mc.) dla USA. W UE średnia waga bydła została określona na 150 kg (90% sprzedaży) a średnia waga owiec wynosiła 30 kg.

ofiarami byli farmerzy i w obydwu przypadkach pomoc lekarska polegała na podaniu adrenaliny (epinefryny), która jest uznawana za przeciwwskazanie w przypadkach narażenia człowieka na działanie tylnikozyny. Nie zanotowano żadnych przypadków śmiertelnych związanych z przypadkowym wstrzyknięciem Micotilu w UE.

Częstotliwość przypadkowego wstrzyknięcia lub przypadkowego samowstrzyknięcia Micotilu została oceniona również przez przedstawiciela podmiotów odpowiedzialnych na 1.6 na milion podań, przy ogólnej częstotliwości przypadkowego narażenia człowieka ocenianej na 3 przypadki na milion podań. Na ogólną liczbę 520 przypadków narażenia człowieka zgłoszonych od 1999 r., 509 stanowiło narażenia przypadkowe. Z tych 509, 214 przypadków było związanych z narażeniem nie-iniekcyjnym, a 295 – z narażeniem iniekcyjnym, przy czym najczęściej występowały drobne zadrapania igłą.

Należy zauważyć, że nie wszystkie kraje na świecie, w których produkt jest dostępny na rynku, posiadają stosowne systemy do właściwego ewidencjonowania przypadków podejrzeń reakcji niepożądanych. Sytuacja również wydaje się być dynamiczna i może zmieniać się wraz z pojawianiem się nowych przypadków.

Jakościowa ocena ryzyka

CVMP zgadza się z przedstawicielem podmiotów odpowiedzialnych, że „ryzyko efektu śmiertelnego na skutek przypadkowego wstrzyknięcia / samowstrzyknięcia może być powiązane z następującymi czynnikami: dawką, brakiem kontroli nad zwierzętami, brakiem zabezpieczenia igieł nasadzonych na napełnione strzykawki, pracą w odosobnieniu oraz brakiem dostępnych informacji dla pracowników pogotowia lub służby zdrowia, które pomogłyby w określeniu stosownej pomocy medycznej”.

Biorąc pod uwagę różnorodność warunków gospodarstw rolnych w różnych Państwach Członkowskich UE, których dotyczy postępowanie wyjaśniające, zróżnicowanie możliwości farmerów w zainteresowanych Państwach Członkowskich UE, jak również ostatnie tendencje do hodowli większej ilości ssaków oraz panujące w niektórych Państwach Członkowskich bezrobocie, CVMP nie zgadza się z opinią przedstawiciela podmiotów odpowiedzialnych, że wszyscy „zawodowi” rolnicy mogą być uważani za doświadczonych i kompetentnych.

Po uwzględnieniu faktu, że praktyki rolnicze w USA, gdzie zanotowano przypadki śmiertelne, różnią się w sposób znaczący od praktyk rolniczych w UE, należy rozważyć zastosowanie odrębnych strategii zarządzania ryzykiem w USA i UE.

Inne aspekty związane z zarządzaniem ryzykiem obejmują między innymi fakt, że stosowanie u bydła prawdopodobnie pociąga za sobą większe ryzyko powstania poważnych działań niepożądanych u człowieka niż gdyby to miało miejsce z owcami ze względu na to, że dorosłe bydło stanowi większe zagrożenie fizyczne a stosowane objętości są znacznie większe. I przeciwnie, jest równie prawdopodobne, że ryzyko powstania nie-śmiertelnych efektów u człowieka przy stosowaniu u owiec może być większe niż w przypadku bydła, ze względu na fakt, że owce wymagają mniejszych dawek a produkt może być u tych zwierząt szeroko stosowany. Jest również prawdopodobne, że polepszenie doradztwa lekarzy oraz dostępu do właściwej informacji medycznej po zatruciu zmniejszyłoby ryzyko wystąpienia poważnych skutków niepożądanych, na skutek bardziej efektywnej opieki hospitalizacyjnej. Jest też jednak możliwe, że gdyby stosowanie produktu przez nie-specjalistów miało się przedłużać, wszelkie ulepszenia doradztwa medycznego i opieki szpitalnej pozostałyby jedynie do użytku akademickiego, gdyż na odpowiednią pomoc lekarską byłoby za późno.

Dyskusja opcji zarządzania ryzykiem

Poniżej przedstawiony jest szereg opcji zarządzania ryzykiem, rozważanych przez CVMP. Inne połączenia działań teoretycznie byłyby możliwe, lecz nie wniosłyby one istotnych dodatkowych korzyści dla zarządzania ryzykiem i z tego powodu nie są rozważane.

1. Wycofanie produktu z rynku w UE

Wycofanie Micotilu z rynku w UE zostało rozważone w analizie ryzyka przeprowadzonej przez CVMP i doprowadziłoby do zredukowania ryzyka wypadków śmiertelnych u człowieka lub jakichkolwiek działań niepożądanych u człowieka do zera.

Mając na uwadze opisane powyżej korzyści, jakie przynosi produkt, oraz na podstawie dowodów przedstawionych przez przedstawiciela podmiotów odpowiedzialnych, CVMP wyraża opinię, że taka strategia jest jednak niestosowna. Ocenia się, że takie działanie zmniejszyłoby zakres dostępnych środków do skutecznego leczenia chorób u zwierząt.

2. Utrzymanie stanu obecnego

Teoretyczną opcją zarządzania ryzykiem byłoby utrzymanie stanu obecnego w odniesieniu do rozbieżności w różnych Państwach Członkowskich UE w kwestiach ostrzeżeń dla użytkownika, dodatkowych środków ostrożności, takich jak ograniczenia objętości dla pojedynczej strzykawki lub ograniczenia do stosowania wyłącznie przez lekarzy weterynarii.

W opinii CVMP, nie stanowi to rozwiązania, po uwzględnieniu potencjalnego ryzyka przypadkowych efektów śmiertelnych u człowieka.

3. Zalecenie ujednoliconych, zaostrzonych wymagań dotyczących ostrzeżeń dla użytkownika w UE, w tym wskazówek dla lekarzy o właściwym leczeniu, oraz stosownych środków instruktażowych dla użytkowników, bez wprowadzania dodatkowych restrykcji

Zaostrzone, ujednolicone ostrzeżenia dla użytkownika objęłyby:

- czytelne ostrzeżenie, że wstrzyknięcie produktu u człowieka może być przyczyną zagrożenia życia;
- instrukcje bezpiecznego użycia produktu (stosować różne igły do napełniania strzykawki i wstrzykiwania, zawsze upewnić się, że na czas transportu na strzykawkę nie jest nałożona igła);
- instrukcje poprawnego poskramiania zwierząt (zwierzęcia poddawane go zabiegowi i innych w pobliżu);
- instrukcję, aby nigdy nie pracować w odosobnieniu;
- zalecenie, aby w razie przypadkowego wstrzyknięcia pokazać lekarzowi fiolkę lub ulotkę z opakowania;
- notę dla lekarza w ulotce w opakowaniu i w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wyszczególniającą wszystkie znane działania Micotilu u człowieka, sposoby leczenia, których należy unikać i substancje, które mogą częściowo zmniejszyć pewne skutki działania Micotilu, w tym numery telefoniczne krajowych centrów ds. zatruć.

Podmioty odpowiedzialne wdrożyłyby stosowne środki instruktażowe skierowane do użytkowników (głównie do społeczności rolniczej).

Opcja ta posiada następujące ukryte zagrożenia:

- Środki instruktażowe dla użytkownika stanowią warunek zapewnienia właściwego stosowania się do ostrzeżeń dla użytkownika. CVMP ma świadomość, że środki instruktażowe najprawdopodobniej nie będą w 100% skuteczne w kwestii dotarcia do zamierzonej rzeszy użytkowników i dlatego będą wymagały powtarzania w regularnych odstępach czasu, aby mogły osiągnąć zamierzony wysoki stopień świadomości wśród użytkowników. Ryzyko niespełnienia tego celu przez proponowane środki jest oceniane na bardzo duże;
- Mimo, że pewna liczba użytkowników produktu ma wysokie kwalifikacje i znaczne doświadczenie w obchodzeniu się ze zwierzętami hodowlanymi, ogólnie stopień doświadczenia użytkowników w obchodzeniu się i podawaniu preparatów leczniczych o wysokim poziomie toksyczności jest bardzo zróżnicowany. Znacząca liczba takich użytkowników najprawdopodobniej nie zrozumie w pełni następstw takiego ostrzeżenia i dlatego:
 - o nie zastosuje środków zamierzonych dla zapewnienia ich osobistego bezpieczeństwa (tj. ostrzeżenie, aby nie pracować w odosobnieniu zostanie najprawdopodobniej zignorowane; użytkownicy mogą nie zdejmować igły ze strzykawki zawierającej produkt oraz w pełni zrozumieć zagrożenia płynące z przypadkowego wstrzyknięcia);
 - o będzie przechowywała produkt w niewłaściwych warunkach, potencjalnie prowadzących do ułatwionego dostępu do niego i błędnego użycia i nadużycia;
 - o będzie niewłaściwie używała produktu pozostały po kuracji pierwotnych zwierząt w przyszłości, narażając się na związane z tym ryzyko.

4. Zalecenie ujednoliconych, zaostrzonych wymagań dotyczących ostrzeżeń dla użytkownika w UE, w tym wskazówek dla lekarzy o właściwym leczeniu, ograniczenia do stosowania wyłącznie przez lekarzy weterynarii i inne stosownie wykwalifikowane osoby (według uznania lekarza weterynarii), oraz odpowiednich działań instruktażowych skierowanych do użytkowników

Zaostrzone, ujednolicone ostrzeżenia dla użytkownika objęłyby:

- czytelne ostrzeżenie, że wstrzyknięcie produktu u człowieka może być przyczyną zagrożenia życia;
- instrukcje bezpiecznego użycia produktu (stosować różne igły do napełniania strzykawki i wstrzykiwania, zawsze upewnić się, że na czas transportu na strzykawkę nie jest nałożona igła);
- instrukcje poprawnego poskramiania zwierząt (zwierzęcia poddawane zabiegowi i innych w pobliżu);
- instrukcję, aby nigdy nie pracować w odosobnieniu;
- zalecenie, aby w razie przypadkowego wstrzyknięcia pokazać lekarzowi fiolkę lub ulotkę z opakowania;
- notę dla lekarza w ulotce w opakowaniu i w Charakterystyce Produktu Leczniczego, wyszczególniającą wszystkie znane działania Micotilu u człowieka, sposoby leczenia, których należy unikać i substancje, które mogą częściowo zmniejszyć pewne skutki działania Micotilu, w tym numery telefoniczne krajowych centrów ds. zatruć.

Należałoby przyjąć określoną formę dokumentacji obejmującą wydanie przez lekarza weterynarii decyzji o uznaniu danej osoby za stosownie wykwalifikowaną, przy czym osoba stosownie wykwalifikowana oświadczałaby, że zrozumiała zagrożenia płynące ze stosowania produktu oraz jego następstwa dla bezpieczeństwa osobistego i dotyczące bezpiecznego przechowywania.

Podmioty odpowiedzialne wdrożyłyby stosowne środki instruktażowe skierowane do użytkowników (lekarzy weterynarii i społeczności rolniczej).

Opcja ta posiada następujące ukryte zagrożenia:

- CVMP ma świadomość, że środki instruktażowe najprawdopodobniej nie będą w 100% skuteczne w kwestii dotarcia do zamierzonej rzeszy użytkowników i dlatego będą wymagały powtarzania w regularnych odstępach czasu, aby mogły osiągnąć zamierzony wysoki stopień świadomości wśród użytkowników. Niemniej jednak, fakt, że lekarz weterynarii musi poświadczyć kompetencje użytkownika, przy czym obie strony podpisują formularz, najprawdopodobniej zmniejszy ryzyko niewypełnienia tego zadania przez podjęte środki;
- Chociaż w tej opcji użytkownicy Micotilu najprawdopodobniej lepiej zrozumieją następstwa zalecanych ostrzeżeń, pozostaje ryzyko, choć znacznie mniejsze niż w opcji numer 3, że:
 - o środki zamierzone dla zapewnienia ich osobistego bezpieczeństwa nie będą w pełni stosowane (tj. ostrzeżenie, aby nie pracować w odosobnieniu zostanie najprawdopodobniej zignorowane; użytkownicy mogą nie zdejmować igły ze strzykawki zawierającej produkt oraz w pełni zrozumieć zagrożenia płynącego z przypadkowego wstrzyknięcia);
 - o produkt będzie przechowywany w niewłaściwych warunkach, potencjalnie prowadzących do ułatwionego dostępu do niego i błędnego użycia i nadużycia;
 - o produkt pozostały po kuracji pierwotnych zwierząt będzie niewłaściwie użyty w przyszłości, ze wszystkimi skutkującymi z tego zagrożeniami.

5. Zalecenie ujednoliconych, zaostrzonych wymagań dotyczących ostrzeżeń dla użytkownika w UE, w tym wskazówek dla lekarzy o właściwym leczeniu, ograniczenia do stosowania wyłącznie przez lekarzy weterynarii oraz odpowiednich działań instruktażowych skierowanych do użytkowników

Zaostrzone, ujednolicone ostrzeżenia dla użytkownika objęłyby:

- czytelne ostrzeżenie, że wstrzyknięcie produktu u człowieka może być przyczyną zagrożenia życia;
- instrukcje bezpiecznego użycia produktu (stosować różne igły do napełniania strzykawki i wstrzykiwania, zawsze upewnić się, że na czas transportu na strzykawkę nie jest nałożona igła);
- instrukcje poprawnego poskramiania zwierząt (zwierzęcia poddawane zabiegowi i innych w pobliżu);
- instrukcję, aby nigdy nie pracować w odosobnieniu;
- zalecenie, aby w razie przypadkowego wstrzyknięcia pokazać lekarzowi fiolkę lub ulotkę z opakowania;
- notę dla lekarza w ulotce, w opakowaniu i w Charakterystyce Produktu Leczniczego wyszczególniającą wszystkie znane działania Micotilu u człowieka, sposoby leczenia, których należy unikać i substancje, które mogą częściowo zmniejszyć pewne skutki działania Micotilu, w tym numery telefoniczne krajowych centrów ds. zatruć.

Stosowanie produktu zostałoby ograniczone wyłącznie do lekarzy weterynarii.

Od podmiotu odpowiedzialnego wymagane byłoby podjęcie działań instruktażowych, skierowanych do praktykujących lekarzy weterynarii, w celu zapoznania lekarzy weterynarii ze zmienioną oceną produktu.

Opcja ta posiada następujące ukryte zagrożenia:

- Pozostaje ukryte zagrożenie, że lekarz weterynarii może nie zastosować się w pełni do zalecanych środków zamierzonych dla zapewnienia jego osobistego bezpieczeństwa (np. użytkownik może nie zdejmować igły ze strzykawki zawierającej produkt).

Ogólnie rzecz biorąc, CVMP uważa ryzyko zawarte w tej opcji za najniższe. Lekarze weterynarii posiadają określoną wiedzę z zakresu bezpieczeństwa leków, medycyny klinicznej, zootechniki, poskramiania i postępowania ze zwierzętami. Są oni raczej sprawni fizycznie i mają do czynienia ze zwierzętami codziennie. Są wyszkoleni i przyzwyczajeni do właściwego przechowywania potencjalnie zabójczych produktów.

6. Dodatkowe zalecenie do opcji od 3 do 5 dotyczące ograniczenia objętości Micotilu w pojedynczej strzykawce lub maksymalnej wielkości opakowania lub zmiany formuły produktu

CVMP nie uznał za konieczne zalecenie ograniczenia ilości Micotilu w jednej strzykawce. Takie ograniczenie objętości pociągałoby konieczność dodatkowych podań temu samemu zwierzęciu. Chociaż zmniejszeniu uległby potencjalny rozmiar przypadkowego wstrzyknięcia przez użytkownika, środek ten zwiększyłby ryzyko przypadkowego narażenia ludzi na działanie produktu. Dodatkowo, środek ten zwiększyłby stres zwierząt poddawanych zabiegowi poprzez wydłużenie okresu poskromienia oraz wielokrotne iniekcje, redukując w ten sposób korzyści płynące z użycia produktu, związane z większą ilością miejsc zastrzyku. Co więcej, środek ten byłby obciążony wysokim ryzykiem jego zignorowania.

Uwzględniając zalecenie Komitetu ograniczenia stosowania wyłącznie do lekarzy weterynarii, ograniczenia maksymalnej wielkości opakowania nie jest istotne, ponieważ produkt pozostanie pod opieką lekarza weterynarii..

CVMP nie uznał za możliwe lub właściwe zalecenie zmiany formuły produktu na produkt o niższej mocy. Wziął on pod uwagę, że produkt o zmniejszonej mocy przede wszystkim zwiększyłby liczbę

podaj, konieczną do osiągnięcia dawki terapeutycznej. Po drugie, zmiana formuły pociągałaby konieczność nowych badań jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, co mogłoby być niewykonalne. Po trzecie, zmiana formuły na produkt o niższej mocy mogłaby nie doprowadzić do zauważalnego zmniejszenia ryzyka, jako że dawka powodująca działania niepożądane u ludzi pozostaje nieznana i uważana jest za zmienną w zależności od kondycji fizycznej jednostki.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO:

Uwzględniając co następuje:

- Komitet przeprowadził postępowanie wyjaśniające zgodnie z art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w interesie Wspólnoty w sprawie bezpieczeństwa użytkownika dla krajowych zezwoleń na wprowadzenie do obrotu dla preparatu Micotil lub jego odmian tak jak wyszczególniono w Załączniku I do opinii;
- Komitet dokonał oceny informacji dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w odpowiedzi na listę pytań, uzgodnioną przez Komitet w dniu 16 czerwca 2004 r. oraz informacje dodatkowe przedstawione 12 lipca 2005 r.;
- Komitet jednomyślnie uznał za konieczne ujednolicenie ostrzeżeń dla użytkownika dla produktów objętych procedurą w całej UE, w celu zapewnienia właściwego poziomu bezpieczeństwa użytkowników, w odpowiedzi na pytanie z postępowania, czy sformułowania dotyczące bezpieczeństwa użytkowników, w literaturze dotyczącej produktu Micotil, powinny zostać ujednolicone;
- Komitet, po rozważeniu pytania z postępowania, czy sformułowania dotyczące bezpieczeństwa użytkowników w literaturze dotyczącej produktu Micotil powinny zostać ujednolicone, w zakresie ograniczenia do stosowania wyłącznie przez lekarzy weterynarii, większością głosów uznał, że warunkiem stosowania produktu ma być sformułowanie „Do stosowania wyłącznie przez lekarza weterynarii”; warunek ten został uznany za konieczny dla bezpiecznego użytkowania weterynaryjnego produktu leczniczego;
- Komitet, po rozpatrzeniu pytania z postępowania, czy sformułowania w literaturze dotyczące produktu Micotil powinny zostać ujednolicone, w odniesieniu do objętości przypadającej na jedną strzykawkę w związku z bezpieczeństwem użytkowników, jednomyślnie nie zgodził się na wprowadzenie takiego ograniczenia jako środka do zapewnienia właściwego poziomu bezpieczeństwa użytkowników na całym terytorium UE;

CVMP zaleca większością 18 z 27 głosów, aby ostrzeżenia związane z bezpieczeństwem użytkownika, ujęte w przyznawanych na poziomie krajowym zezwoleniach na wprowadzenie do obrotu, zostały ujednolicone oraz aby warunki stosowania zostały ujednolicone do sformułowania „Do stosowania wyłącznie przez lekarza weterynarii”; zmienione aspekty Charakterystyki Produktu Leczniczego zostały ujęte w Załączniku III a warunki uznane za konieczne dla bezpiecznego stosowania produktu, tak jak określono w art. 36 ust. 4 zmienionej dyrektywy 2001/82/WE, ujęto w Załączniku IV.

ZAŁĄCZNIK III
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

W ustępie 4.4 „Ostrzeżenia specjalne dla gatunków docelowych”

Owce

Nie stosować u owiec o wadze mniejszej niż 15 kg w związku z ryzykiem przedawkowania. Dokładne ważenie jagniąt jest istotne dla uniknięcia przedawkowania. Stosowanie strzykawki 2 ml lub mniejszej, ułatwia dokładne dawkowanie.

W ustępie 4.5 „Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania”

„Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy zwierzętom”

Ostrzeżenia dla użytkownika:

Następujące ostrzeżenie w ramce z tłem w kolorze żółtym:

WSTRZYKNIĘCIE TEGO LEKU CZŁOWIEKOWI MOŻE DOPROWADZIĆ DO ZGONU – NALEŻY ZACHOWAĆ NAJWYŻSZĄ OSTROŻNOŚĆ W CELU UNIKNIĘCIA SAMOWSTRZYKNIĘCIA ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WSKAZÓWEK

- Ten produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nie przenosić strzykawki napełnionej Micotilem z dołączoną igłą. Igła powinna zostać dołączona do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki lub podawania leku. W pozostałych przypadkach strzykawka i igła nie mogą być połączone.
- Nie używać sprzętu do iniekcji automatycznych.
- Zapewnić właściwe poskromienie zwierząt, w tym pozostających w pobliżu zabiegu.
- Nie pracować w odosobnieniu przy stosowaniu preparatu Micotil.
- W razie wstrzyknięcia człowiekowi należy NIEZWŁOCZNIE UDAĆ SIĘ DO LEKARZA, zabierając ze sobą fiolkę leku lub ulotkę dołączoną do opakowania. W miejscu wstrzyknięcia należy umieścić zimny pakiet (nie bezpośrednio lód).

Dodatkowe ostrzeżenia dla użytkownika:

- Unikać kontaktu z oczami.
- Może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą. Po użyciu umyć ręce.

INFORMACJE DLA LEKARZA

WSTRZYKNIĘCIE TEGO LEKU CZŁOWIEKOWI BYŁO ZWIĄZANE ZE ZGONEM.

Toksyczność leku jest związana z jego wpływem na układ krążenia; może ona być spowodowana blokadą kanałów wapniowych. Podanie dożylnie chlorku wapnia należy rozważać tylko w przypadku potwierdzenia ekspozycji na tylmikozynę.

W badaniach prowadzonych na psach tylmikozyna wykazywała działanie inotropowe ujemne z następczą tachykardią, jak również redukcję ciśnienia krwi w krążeniu systemowym i ciśnienia tętna tętniczego.

NIE NALEŻY PODAWAĆ ADRENALINY ANI BETA-BLOKERÓW, TAKICH JAK PROPRANOLOL.

U świń adrenalina zwiększa śmiertelność związaną z tylmikozyną.

U psów dożylnie podanie chlorku wapnia wykazywało korzystny wpływ na stan inotropowy lewej komory oraz powodowało pewną poprawę ciśnienia krwi i zmniejszenie tachykardii.

Dane z badań przedklinicznych oraz pojedyncze doniesienie kliniczne sugerują, że wlew dożylny z chlorku wapnia może pomóc w odwróceniu spowodowanych przez tylmikozynę zmian ciśnienia krwi i częstości akcji serca u ludzi.

Należy także rozważyć podanie dobutaminy ze względu na jej działanie inotropowe dodatnie, choć nie ma ona wpływu na tachykardię.

Ze względu na to, że tylmikozyna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni, należy uważnie monitorować układ krążenia i stosować leczenie wspomagające.

Lekarzom leczącym pacjentów narażonych na działanie tego związku zaleca się omówienie postępowania klinicznego z Krajową Służbą Informacyjną ds. Trucizn pod numerem telefonu: *(podać numer telefonu centrum)*.

W ustępie 4.9 „Dawkowanie i sposoby podawania”

Sposób podawania:

Pobrać żadaną dawkę z fiolki i odłączyć strzykawkę od igły. Jeśli zabiegowi poddana jest grupa zwierząt, zostawić igłę w fiolce jako igłę do naciągania kolejnych dawek. Poskromić zwierzę i wprowadzić podskórną oddzielną igłę w miejsce iniekcji. Wstrzykiwać w fałd skórny ponad żebrami, w okolicy za barkami. Po dołączeniu strzykawki do igły wstrzyknąć pobraną zawartość w podstawę fałdu skórny. Nie przekraczać dawki 20 ml na jedno miejsce iniekcji.

W ustępie 5.1 „Właściwości farmakodynamiczne”

Po podaniu doustnym lub parenteralnym tylmikozyny głównym organem docelowym dla toksyczności jest serce. Podstawowe działania na serce dotyczą zwiększenia częstości akcji serca (tachykardia) i zmniejszenia kurczliwości (działanie inotropowe ujemne). Toksyczny wpływ leku na układ krążenia może być spowodowany blokadą kanałów wapniowych.

U psów podanie CaCl_2 wykazywało korzystny wpływ na stan inotropowy lewej komory po podaniu tylmikozyny, jak również powodowało pewne zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca.

Dobutamina częściowo odwraca działanie inotropowe ujemne tylmikozyny u psów. Beta-blokery, takie jak propranolol, nasilają działanie inotropowe ujemne tylmikozyny u psów.

U świń wstrzyknięcie domięśniowe tylmikozyny w dawce 10 mg/kg powodowało wzrost częstości oddechów, wymioty i drgawki; dawka 20 mg/kg powodowała śmierć 3 świń na 4, a dawka 30 mg/kg powodowała śmierć wszystkich 4 badanych świń. Wstrzyknięcie dożylnie tylmikozyny w

dawce od 4,5 do 5,6 mg/kg, a następnie wstrzyknięcie dożylne 1 ml epinefryny (1/1000) od 2 do 6 razy powodowało śmierć wszystkich 6 badanych świń. Przeżyły natomiast wszystkie świny, które otrzymały tylnikozynę dożylne w dawce od 4,5 do 5,6 mg bez epinefryny. Wyniki te sugerują, że podanie dożylne epinefryny może być przeciwwskazane.

ZAŁĄCZNIK IV

WARUNKI PRYZNANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do stosowania wyłącznie przez lekarza weterynarii

Dalej, zmienione aspekty Charakterystyki Produktu Leczniczego powinny zostać wprowadzone do etykiety i ulotki załączonej do opakowania jak podano poniżej.

ETYKIETY I ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

A. ETYKIETA

INFORMACJE SZCZEGÓŁOWE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM

KARTON ZEWNĘTRZNY – WSZYSTKIE ZATWIERDZONE ROZMIARY OPAKOWAŃ

7. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Sposób podawania:

Pobrać żadaną dawkę z fiolki i odłączyć strzykawkę od igły. Jeśli zabiegowi poddana jest grupa zwierząt, zostawić igłę w fiolce jako igłę do naciągania kolejnych dawek. Poskromić zwierzę i wbić oddzielną igłę w miejsce iniekcji. Wstrzykiwać w fałd skórny ponad żebrami, w okolicy za barkami. Po dołączeniu strzykawki do igły wstrzyknąć pobraną zawartość w podstawę fałdu skórniego. Nie przekraczać dawki 20 ml na jedno miejsce iniekcji.

Owce

Nie stosować u owiec o wadze mniejszej niż 15 kg w związku z ryzykiem przedawkowania. Dokładne ważenie jagniąt jest istotne dla uniknięcia przedawkowania. Stosowanie strzykawki 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie.

9. OSTRZEŻENIA SPECJALNE

Ostrzeżenia dla Użytkownika:

Następujące ostrzeżenie w ramce z tłem w kolorze żółtym:

WSTRZYKNIĘCIE TEGO LEKU CZŁOWIEKOWI MOŻE DOPROWADZIĆ DO ZGONU – NALEŻY ZACHOWAĆ NAJWYŻSZĄ OSTROŻNOŚĆ W CELU UNIKNIĘCIA SAMOWSTRZYKNIĘCIA ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WSKAZÓWEK

- Ten produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nie przenosić strzykawki napelnionej Micotilem z dołączoną igłą. Igła powinna zostać dołączona do strzykawki wyłącznie podczas napelniania strzykawki lub podawania leku. W pozostałych przypadkach strzykawka i igła nie mogą być połączone.
- Nie używać sprzętu do iniekcji automatycznych.
- Zapewnić właściwe poskromienie zwierząt, w tym pozostających w pobliżu zabiegu.
- Nie pracować w odosobnieniu przy stosowaniu preparatu Micotil.
- W razie wstrzyknięcia człowiekowi należy NIEZWŁOCZNIE UDAĆ SIĘ DO LEKARZA, zabierając ze sobą fiolkę leku lub ulotkę dołączoną do opakowania. W miejscu wstrzyknięcia należy umieścić zimny pakiet (nie bezpośrednio lód).

Dodatkowe ostrzeżenia dla użytkownika:

- Unikać kontaktu z oczami.
- Może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą. Po użyciu umyć ręce.

INFORMACJE DLA LEKARZA

Szczegółowe informacje znajdują się na wewnętrznej stronie etykiety lub w ulotce załączonej do opakowania.

13. SŁOWA „WYŁĄCZNIE DO LECZENIA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA
--

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do leczenia zwierząt i jest dostarczany tylko z przepisu lekarza weterynarii.

Do stosowania wyłącznie przez lekarzy weterynarii.

INFORMACJE SZCZEGÓŁOWE NA OPAKOWANIU JEDNOSTKOWYM

ETYKIETA JEDNOSTKOWA (FIOŁKA) – WSZYSTKIE ZATWIERDZONE ROZMIARY

7. DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Przed użyciem przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania.

9. OSTRZEŻENIA SPECJALNE

Na zewnętrznej stronie przyklejonej etykiety

Ostrzeżenia dla Użytkownika:

Następujące ostrzeżenie w ramce z tłem w kolorze żółtym:

WSTRZYKNIĘCIE TEGO LEKU CZŁOWIEKOWI MOŻE DOPROWADZIĆ DO ZGONU – NALEŻY ZACHOWAĆ NAJWYŻSZĄ OSTROŻNOŚĆ W CELU UNIKNIĘCIA SAMOWSTRZYKNIĘCIA ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WSKAZÓWEK

- Ten produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nie przenosić strzykawki napelnionej Micotilem z dołączoną igłą. Igła powinna zostać dołączona do strzykawki wyłącznie podczas napelniania strzykawki lub podawania leku. W pozostałych przypadkach strzykawka i igła nie mogą być połączone.
- Nie używać sprzętu do iniekcji automatycznych.
- Zapewnić właściwe poskromienie zwierząt, w tym pozostających w pobliżu zabiegu.
- Nie pracować w odosobnieniu przy stosowaniu preparatu Micotil.
- W razie wstrzyknięcia człowiekowi należy **NIEZWŁOCZNIE UDAĆ SIĘ DO LEKARZA**, zabierając ze sobą tę fiolkę leku lub ulotkę dołączoną do opakowania. W miejscu wstrzyknięcia należy umieścić zimny pakiet (nie bezpośrednio lód).

Dodatkowe ostrzeżenia dla użytkownika:

- Unikać kontaktu z oczami.
- Może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą. Po użyciu umyć ręce.

INFORMACJE DLA LEKARZA

Szczegółowe informacje znajdują się na wewnętrznej stronie etykiety lub w ulotce załączonej do opakowania.

INFORMACJE DLA LEKARZA

WSTRZYKNIECIE TEGO LEKU CZŁOWIEKOWI BYŁO ZWIĄZANE ZE ZGONEM.

Toksyczność leku jest związana z jego wpływem na układ krążenia; może ona być spowodowana blokadą kanałów wapniowych. Podanie dożylnie chlorku wapnia należy rozważać tylko w przypadku potwierdzenia ekspozycji na tylnikozynę.

W badaniach prowadzonych na psach tylnikozyna wykazywała działanie inotropowe ujemne z następczą tachykardią, jak również redukcję ciśnienia krwi w krążeniu systemowym i ciśnienia tętna tętniczego.

NIE NALEŻY PODAWAĆ ADRENALINY ANI BETA-BLOKERÓW, TAKICH JAK PROPRANOLOL.

U świń adrenalina zwiększa śmiertelność związaną z tylnikozyną.

U psów dożylnie podanie chlorku wapnia wykazywało korzystny wpływ na stan inotropowy lewej komory oraz powodowało pewną poprawę ciśnienia krwi i zmniejszenie tachykardii.

Dane z badań przedklinicznych oraz pojedyncze doniesienie kliniczne sugerują, że wlew dożylny z chlorku wapnia może pomóc w odwróceniu spowodowanych przez tylnikozynę zmian ciśnienia krwi i częstości akcji serca u ludzi.

Należy także rozważyć podanie dobutaminy ze względu na jej działanie inotropowe dodatnie, choć nie ma ona wpływu na tachykardię.

Ze względu na to, że tylnikozyna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni, należy uważnie monitorować układ krążenia i stosować leczenie wspomagające.

Lekarzom leczącym pacjentów narażonych na działanie tego związku zaleca się omówienie postępowania klinicznego z Krajową Służbą Informacyjną ds. Trucizn pod numerem telefonu: *(podać numer telefonu centrum)*.

13. SŁOWA „WYŁĄCZNIE DO LECZENIA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA

Produkt jest przeznaczony wyłącznie do leczenia zwierząt i jest dostarczany tylko z przepisu lekarza weterynarii.

Do stosowania wyłącznie przez lekarzy weterynarii.

B. ULOTKA ZAŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

ULOTKA ZAŁĄCZONA DO OPAKOWANIA

8. DAWKI DLA POSZCZEGÓLNYCH GATUNKÓW, DROGI I METODY PODAWANIA

Sposób podawania:

Pobrać żadaną dawkę z fiolki i odłączyć strzykawkę od igły. Jeśli zabiegowi poddana jest grupa zwierząt, zostawić igłę w fiolce jako igłę do naciągania kolejnych dawek. Poskromić zwierzę i wbić oddzielną igłę w miejsce iniekcji. Wstrzykiwać w fałd skórny ponad żebrami, w okolicy za barkami. Po dołączeniu strzykawki do igły wstrzyknąć pobraną zawartość w podstawę fałdu skórniego. Nie przekraczać dawki 20 ml na jedno miejsce iniekcji.

9. WSKAZÓWKI WŁAŚCIWEGO PODANIA

Owce

Nie stosować u owiec o wadze mniejszej niż 15 kg w związku z ryzykiem przedawkowania. Dokładne ważenie jagniąt jest istotne dla uniknięcia przedawkowania. Stosowanie strzykawki 2 ml lub mniejszej ułatwia dokładne dawkowanie.

12. OSTRZEŻENIE(A) SPECJALNE

Ostrzeżenia dla Użytkownika:

Następujące ostrzeżenie w ramce z tłem w kolorze żółtym:

WSTRZYKNIĘCIE TEGO LEKU CZŁOWIEKOWI MOŻE DOPROWADZIĆ DO ZGONU – NALEŻY ZACHOWAĆ NAJWYŻSZĄ OSTROŻNOŚĆ W CELU UNIKNIĘCIA SAMOWSTRZYKNIĘCIA ORAZ DOKŁADNIE PRZESTRZEGAĆ INSTRUKCJI PODAWANIA I PONIŻSZYCH WSKAZÓWEK

- Ten produkt powinien być podawany wyłącznie przez lekarza weterynarii.
- Nie przenosić strzykawki napełnionej Micotilem z dołączoną igłą. Igła powinna zostać dołączona do strzykawki wyłącznie podczas napełniania strzykawki lub podawania leku. W pozostałych przypadkach strzykawka i igła nie mogą być połączone.
- Nie używać sprzętu do iniekcji automatycznych.
- Zapewnić właściwe poskromienie zwierząt, w tym pozostających w pobliżu zabiegu.
- Nie pracować w odosobnieniu przy stosowaniu preparatu Micotil.
- W razie wstrzyknięcia człowiekowi należy NIEZWŁOCZNIE UDAĆ SIĘ DO LEKARZA, zabierając ze sobą tę ulotkę dołączoną do opakowania lub fiolkę leku. W miejscu wstrzyknięcia należy umieścić zimny pakiet (nie bezpośrednio lód).

Dodatkowe ostrzeżenia dla użytkownika:

- Unikać kontaktu z oczami.
- Może powodować uczulenie w kontakcie ze skórą. Po użyciu umyć ręce.

INFORMACJE DLA LEKARZA

WSTRZYKNIĘCIE TEGO LEKU CZŁOWIEKOWI BYŁO ZWIĄZANE ZE ZGONEM.

Toksyczność leku jest związana z jego wpływem na układ krążenia; może ona być spowodowana blokadą kanałów wapniowych. Podanie dożylnie chlorku wapnia należy rozważać tylko w przypadku potwierdzenia ekspozycji na tylnikozynę.

W badaniach prowadzonych na psach tylnikozyna wykazywała działanie inotropowe ujemne z następczą tachykardią, jak również redukcję ciśnienia krwi w krążeniu systemowym i ciśnienia tętna tętniczego.

NIE NALEŻY PODAWAĆ ADRENALINY ANI BETA-BLOKERÓW, TAKICH JAK PROPRANOLOL.

U świń adrenalina zwiększa śmiertelność związaną z tylnikozyną.

U psów dożylnie podanie chlorku wapnia wykazywało korzystny wpływ na stan inotropowy lewej komory oraz powodowało pewną poprawę ciśnienia krwi i zmniejszenie tachykardii.

Dane z badań przedklinicznych oraz pojedyncze doniesienie kliniczne sugerują, że wlew dożylny z chlorku wapnia może pomóc w odwróceniu spowodowanych przez tylnikozynę zmian ciśnienia krwi i częstości akcji serca u ludzi.

Należy także rozważyć podanie dobutaminy ze względu na jej działanie inotropowe dodatnie, choć nie ma ona wpływu na tachykardię.

Ze względu na to, że tylnikozyna utrzymuje się w tkankach przez kilka dni, należy uważnie monitorować układ krążenia i stosować leczenie wspomagające.

Lekarzom leczącym pacjentów narażonych na działanie tego związku zaleca się omówienie postępowania klinicznego z Krajową Służbą Informacyjną ds. Trucizn pod numerem telefonu: *(podać numer telefonu centrum).*

15. INNE INFORMACJE

Po podaniu doustnym lub parenteralnym tylnikozyny głównym organem docelowym dla toksyczności jest serce. Podstawowe działania na serce dotyczą zwiększenia częstości akcji serca (tachykardia) i zmniejszenia kurczliwości (działanie inotropowe ujemne). Toksyczny wpływ leku na układ krążenia może być spowodowany blokadą kanałów wapniowych.

U psów podanie CaCl_2 wykazywało korzystny wpływ na stan inotropowy lewej komory po podaniu tylnikozyny, jak również powodowało pewne zmiany ciśnienia krwi i częstości akcji serca.

Dobutamina częściowo odwraca działanie inotropowe ujemne tylnikozyny u psów. Beta-blokery, takie jak propranolol, nasilają działanie inotropowe ujemne tylnikozyny u psów.

U świń wstrzyknięcie domięśniowe tylnikozyny w dawce 10 mg/kg powodowało wzrost częstości oddechów, wymioty i drgawki; dawka 20 mg/kg powodowała śmierć 3 świń na 4, a dawka 30 mg/kg powodowała śmierć wszystkich 4 badanych świń. Wstrzyknięcie dożylnie tylnikozyny w dawce od 4,5 do 5,6 mg/kg, a następnie wstrzyknięcie dożylnie 1 ml epinefryny (1/1000) od 2 do 6 razy powodowało śmierć wszystkich 6 badanych świń. Przeżyły natomiast wszystkie świny, które otrzymały tylnikozynę dożylnie w dawce od 4,5 do 5,6 mg bez epinefryny. Wyniki te sugerują, że podanie dożylnie epinefryny może być przeciwwskazane.