

DODATEK I

SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVIL, NAČINA UPORABE, ŽIVALSKIH VRST IN IMETNIKOV DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM V ZADEVNIH DRŽAVAH ČLANICAH

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime izdelka	Jakost	Farmacevtska oblika	Vrsta živali	Pogostnost	Priporočeni odmerek Način uporabe zdravila
Avstrija	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Nemčija	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo (teleta in junice)	En odmerek	10 mg tilmikozina/kg TM subkutana uporaba
Belgija	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Belgija	Micotil	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo, ovce	En odmerek	10 mg/kg TM subkutana uporaba
Češka republika	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Avstrija	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Mlado govedo Ni za uporabo pri kravah za mleko za prehrano ljudi	En odmerek	1 ml na 30 kg TM (tj. 10 mg tilmikozina/kg TM) subkutana uporaba
Francija	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Francija	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	En odmerek	10 mg/kg TM subkutana uporaba
Nemčija	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Nemčija	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo (ni za uporabo pri kravah v obdobju laktacije)	En odmerek	10 mg tilmikozina na kg TM, enakovredno 1 ml zdravila Micotil 300 na 30 kg TM subkutana uporaba
Grčija	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Grčija	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo, ovce	En odmerek	10 mg tilmikozina/kg TM subkutana uporaba
Madžarska	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Avstrija	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo (teleta)	En odmerek	10 mg tilmikozina/kg TM subkutana uporaba

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime izdelka	Jakost	Farmacevtska oblika	Vrsta živali	Pogostnost	Priporočeni odmerek Način uporabe zdravila
Irska	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Združeno kraljestvo	Micotil Injection	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo in ovce	En odmerek	Vse indikacije pri ovcah in pljučnica pri govedu: 1 ml zdravila Micotil na 30 kg TM, (enakovredno 10 mg tilmikozina na kg TM). Interdigitalna nekrobaciloza pri govedu: 0,5 – 1 ml zdravila Micotil na 30 kg TM, (enakovredno 5-10 mg tilmikozina na kg TM) subkutana uporaba
Italija	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Italija	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo, ovce in kunci	En odmerek	10 mg tilmikozina/kg TM (1 ml/30 kg TM) subkutana uporaba
Nizozemska	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Nizozemska	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo in teleta do 2 let starosti; Ovce, ki niso v obdobju laktacije	En odmerek	10 mg tilmikozina/kg TM subkutana uporaba
Poljska	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Poljska	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	En odmerek	1 ml/30 kg TM subkutana uporaba
Portugalska	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugalska	Micotil	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Teleta	En odmerek	10 mg tilmikozina na kg TM (1 ml na 30 kg TM) subkutana uporaba
Slovaška republika	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Slovaška	Micotil	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Mlado govedo	En odmerek	10 mg Tilmicosinum/kg TM enakovredno 1 ml na 30 kg TM, v 3-4 dneh subkutana uporaba.

Država članica	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Lastniško ime izdelka	Jakost	Farmacevtska oblika	Vrsta živali	Pogostnost	Priporočeni odmerek Način uporabe zdravila
Slovenija	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovenija	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	En odmerek	1 ml zdravila Micotil 300 na 30 kg (10 mg tilmikozina/kg TM) subkutana uporaba
Španija	Lilly S.A. Elanco Valquimica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Španija	Micotil 300	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo	En odmerek	10 mg tilmikozina/kg TM subkutana uporaba
Združeno kraljestvo	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Združeno kraljestvo	Micotil	300 mg/ml	Raztopina za injiciranje	Govedo Ovce (težje od 15 kg)	En odmerek	Ovce: 10 mg/kg TM Govedo: Pljučnica: 10 mg/kg TM Interdigitalna nekrobaciloza: 5 mg/kg TM subkutana uporaba

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGE ZA DOPOLNITEV POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, KI JIH ZASTOPA EMEA

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

ZAKLJUČNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA MICOTIL (glejte Dodatek I)

Uvod

Tilmikozin je makrolidni antibiotik, sintetiziran iz tilozina. Spekter bakterij, proti katerim je tilmikozin učinkovit, je podoben tilozinu, vendar ima povečano aktivnost proti bakterijama *Pasteurella multocida* in *Pasteurella haemolytica*.

Tilmikozin lahko pri človeku ob injiciranju velikih odmerkov povzroči smrt.

Predstavljeni so bili zadržki o ustreznosti sedanjih varnostnih opozoril in pogojev uporabe zdravila v smislu varovanja uporabnika pred samoinjiciranjem in potencialno hudimi posledicami; predstavljena je bila tudi potreba po zagotovitvi zadostnih podatkov za zdravniško oskrbo v primeru takšnih dogodkov ali zlorabe zdravila (samomor).

Iz Združenih držav Amerike poročajo o dveh smrtnih primerih po nenamernem injiciranju zdravila Micotil, vendar v Evropi od uvedbe zdravila Micotil nikoli ni bilo poročil o nezgodnih smrtnih primerih pri ljudeh. Vendar so bila poročila o hudih neželenih reakcijah po nenamernem injiciranju. V nekaterih primerih je bila potrebna hospitalizacija.

Skupna ocena tveganja

Analiza tveganja in koristi zdravila Micotil je precej zapletena, zato je treba natančno upoštevati različne predloge upravljanja s tveganjem.

Koristi

Zdravilo Micotil je za enkratno injiciranje z majhnim volumnom in zato ima koristi enostavne uporabe, blagostanja živali in doslednega upoštevanja sheme uporabe. Dejstvo, da se zdravilo daje subkutano, se lahko z vidika kakovosti živil (mišic) v primerjavi s pripravki s podaljšanim delovanjem (npr. tetraciklini) smatra kot korist. Korist zdravljenja z zdravilom Micotil je med drugim tudi, da se žival zdravi z učinkovitim protibakterijskim sredstvom. Zlasti zato, ker protibakterijska učinkovina tilmikozin v pljučih doseže terapevtske ravniže v eni uri po dajanju zdravila Micotil pri živalih. Zdravilo ima v praksi relativno dolgo zgodovino uporabe z le nekaj dvomi o njegovi učinkovitosti. Vendar podatki na osnovi dokazov, s katerimi bi bile prikazane koristi zdravila Micotil relativno na ostala odobrena protibakterijska sredstva, niso bili predloženi.

Tilmikozin je protimikrobno sredstvo, ki se v humani medicini ne uporablja in je odpornost pri bakterijah človeka zelo redka (vir: DANMAP). Tilmikozin zlasti ni učinkovit proti vrstam iz rodu *Salmonella* in proti *E. coli*, dvema skupinama bakterij, ki pri človeku pogosto povzročajo bolezni preko živil. Pričakuje se, da je verjetnost razvoja odpornosti pri teh patogenih organizmih zaradi izpostavitve tilmikozinu pri zdravljenju živali, zanemarljiva.

Tveganja

Pri injiciranju je bil tilmikozin usoden za različne živalske vrste, vključno s primati (pri opicah je bil smrtni odmerek 30 mg/kg TM), predvsem zaradi svojih kardiotoksičnih učinkov. Te kardiotoksične učinke so opazili tudi pri ljudeh (predvsem po namernem injiciranju, vendar tudi v 2 znanih primerih nenamernega injiciranja zdravila Micotil izven EU). Izgleda, da je tveganje hudih znakov toksičnosti in smrti pri ljudeh povezano s plazemskimi koncentracijami približno 5 µg/ml, plazemske koncentracije 1-2 µg/ml pa niso povzročile smrti. Raziskava 13 primerov namernega intramuskularnega injiciranja kaže, da umre 60 % oseb, ki prejmejo 10 do 12 ml zdravila Micotil.

Pri predpostavki standardne telesne mase človeka 60 kg, je to enakovredno 50-60 mg/kg TM. Stopnjo preživetja zelo izboljša pravilna zdravniška pomoč. Vendar na podlagi dostopnih dokazov ni možno oceniti odmerka brez neželenih učinkov pri človeku. Neželene učinke so povzročili odmerki 2-3 ml.

Razvidno je, da do nenamernega injiciranja lahko pride, vendar je običajno injicirani volumen majhen. Zelo redko je volumen večji od 1-2 ml in smrtni primeri niso verjetni. Kljub temu je treba v praksi začeti uresničevati nekatere ukrepe za zmanjšanje tveganja nenamernega samoinjiciranja.

Predloženi so bili podatki v zvezi s 4 raziskavami o verjetnem mehanizmu delovanja tilmikozina na srce in o možnih ukrepih za zdravljenje. V enem poskusu preučili profil blokiranja Ca-kanalčkov tipa L na izoliranih atrijskih miocitih iz človeškega srca. Ugotovili so, da tilmikozin v odvisnosti od odmerka zmanjša amplitudo ICa z vrednostjo IC₅₀ 26,75 uM. Blokada tega srčnega električnega toka je možen mehanizem negativnih inotropnih učinkov, ki so jih opazili po dajanju te spojine psom pri zavesti. S kasnejšimi raziskavami so ugotavljali, ali intravensko dajanje CaCl₂ zmanjša ali odpravi ta toksični kardiovaskularni učinek tilmikozina. Zdravljenje s CaCl₂ je pokazalo pozitivni inotropni učinek na inotropno stanje levega prekata po dajanju tilmikozina psom pasme beagle.

Predstavniki imetnikov dovoljenj za promet z zdravili je nadalje predložil poročilo o nenamernem injiciranju pri ljudeh, kjer so uporabili CaCl₂ kot del nujnega zdravljenja bolnika.

Čeprav dejanska vloga infundiranja CaCl₂ po izpostavitvi tilmikozinu pri ljudeh ni dokončna zaradi omejene količine podatkov, ki so na voljo, izgleda, da infundiranje CaCl₂ pri ljudeh lahko pripomore k spremembi induciranih sprememb krvnega tlaka in srčne frekvence.

Povezano tveganje predstavljajo določene snovi, zlasti adrenalin (epinefrin), ki se uporabljajo v standardnem nujnem zdravljenju v humani medicini, ker lahko poslabšajo učinke tilmikozina. Določene druge snovi (npr. dobutamin) so delno zmanjšale kardiološke učinke tilmikozina v poskusih na živalih (prašičih in psih).

Rezultati dodatne raziskave z dajanjem epinefrina za zdravljenje intravenske toksičnosti tilmikozina pri prašičih močno nakazuje, da je morda intravensko dajanje epinefrina kontraindicirano zaradi visoke smrtnosti v skupini, ki je prejemale zdravljenje.

Vrednotenje izpostavitve

Pred poskusom kvantitativnega vrednotenja tveganja neželenih reakcij na Micotil pri človeku, je treba izpostaviti, da se lahko vse izračune pojavnosti reakcij v veterinarski farmakovigilanci jemlje kot grobe ocene, na katere vplivajo številne spremenljivke, med drugim tudi negotovost dejansko uporabljenih odmerkov, na podlagi katerih bi ocenili število epizod zdravljenj živali, in podcenjeno dejansko poročanje o neželenih učinkih.

Upoštevajoč navedeno in na podlagi podatkov, ki jih je predložil predstavnik imetnikov dovoljenj za promet, o svetovni prodaji zdravila Micotil od leta 1999 in 2 doslej ugotovljenih primerih nenamernega smrtnega injiciranja v ZDA, je tveganje nezgodne smrti pri ljudeh ocenjeno na manj kot 1 na 60 milijonov odmerjanj¹. Ta ocena ni bila neodvisno preverjena. Ker je odmerek zdravila pri odraslih ovcah ponavadi 1-5 ml, pri odraslem govedu pa ponavadi 15-20 ml, je težko natančno oceniti pojavnost reakcij in smrtnih primerov pri ljudeh. V dveh nezgodnih smrtnih primerih ugotovljenih do sedaj, sta bila žrtvi kmeta in v obeh primerih je bil pri zdravljenju neželenih reakcij uporabljen adrenalin (epinefrin), ki je kontraindiciran v primerih človeške izpostavitve tilmikozinu. V EU ni zabeleženih nezgodnih smrti zaradi nenamernega injiciranja zdravila Micotil.

Pojavnost nenamernega injiciranja ali nenamernega samoinjiciranja zdravila Micotil je ocenil tudi predstavnik imetnikov dovoljenj za promet na podlagi 1,6 milijona odmerjanj, pri čemer je bila ugotovljena skupna pojavnost nenamerne izpostavitve človeka 3 na milijon odmerjanj. Skupno so od leta 1999 poročali o 520 izpostavitvah človeka, od tega je bilo 509 izpostavitvev nenamernih. Od teh 509 poročil je bilo 214 primerov povezanih z izpostavitvijo brez injiciranja in 295 primerov povezanih z izpostavitvijo z injiciranjem, pri čemer so bile najpogostejše manjše praske z iglo.

¹ Izračun števila odmerjanj (odmerkov) je za ZDA temeljilo na odmerku 10 mg/kg TM, 90 % pri govedu (250 kg TM) in 10 % pri ovcah (30 kg TM). Za EU je bila upoštevana povprečna telesna masa govedi 150 kg (90 % prodaje), povprečna masa ovac pa je ostala 30 kg.

Pri tem je treba upoštevati, da v vseh državah na svetu, kjer se zdravilo trži, niso vzpostavljeni sistemi beleženja sumov neželenih reakcij. Prav tako je situacija dinamična in se lahko spremeni z odkritjem novih primerov.

Kvalitativno vrednotenje tveganja

Odbor za zdravila za uporabo v veterinarski medicini (CVMP) se strinja s predstavnikom imetnikov dovoljenj za promet, da je „tveganje smrtnega izida kot posledice nenamernega injiciranja/samoinjiciranja povezano z naslednjimi dejavniki: odmerek, nezadržane živali, nezaščitene igle na napolnjeni brizgi, delo brez spremljevalcev, nedostopnost podatkov o zdravilu za osebe nujne medicinske pomoči in zdravstveno osebje, na podlagi katerih bi se lahko izbralo primerno zdravljenje“.

Glede na raznolikost pogojev kmetovanja po državah članicah EU, ki jih zadeva postopek napotitve, različne zmogljivosti kmetov v zadevnih članicah EU ter nedavne trende v pretežnejši reji dojlj in pomanjkanje dela v nekaterih državah članicah EU, CVMP ne soglaša s pogledom predstavnika imetnikov dovoljenj za promet, da imamo lahko vse „profesionalne“ kmete za izkušene in usposobljene.

Ob upoštevanju, da se kmetovanje v ZDA, kjer sta bila zabeležena nezgodna smrtna primera, znatno razlikuje od kmetovanja v EU, se bo morda moral pristop k upravljanju tveganja v EU razlikovati od tistega v ZDA.

Pomemben vidik vrednotenja tveganja je dejstvo, da je z govedom povezano večje tveganje za hude neželene učinke pri človeku kot z ovcami, ker je odraslo govedo fizično bolj ogrožajoče in ker se za govedo uporabljajo večji volumni zdravila. Zaradi tega se zdi, da je pri uporabi pri ovcah lahko večje tveganje nesmrtnih učinkov kot pri govedu, ker se za ovce uporabljajo manjši odmerki in ker je zdravilo široko uporabljeno za zdravljenje teh živali. Tveganje hudih učinkov se bi verjetno zmanjšalo z izboljšanjem nasvetov za zdravnike in dostopa do ustreznih zdravstvenih podatkov po zastrupitvi, saj bi verjetno bila nudena bolj učinkovita bolnišnična oskrba. Če pa bi bila uporaba zdravila s strani laikov še naprej možna, bi bila vsa izboljšanja nasvetov in bolnišnične oskrbe nepraktična, saj bi bila ustrezna zdravniška oskrba prepozna.

Razpravljanje o možnostih upravljanja tveganja

V spodnjem besedilu so podrobno predstavljene možnosti upravljanja s tveganjem, o katerih je razpravljal CVMP. Druge kombinacije ukrepov bi teoretično bile možne, vendar ne predstavljajo znatnih dodatnih koristi k upravljanju tveganja, zato o njih ni bilo razprave.

1. Umik zdravila iz prometa v EU

V analizi tveganja je CVMP obravnaval umik zdravila Micotil iz prometa v EU. Pri tem bi se tveganje za smrtne primere pri ljudeh in vse neželene učinke pri ljudeh zmanjšalo na nič.

Ob upoštevanju koristnih učinkov zdravila, ki so opredeljeni zgoraj, in na podlagi dokazov, ki jih je predložil predstavnik imetnikov dovoljenj za promet, je CVMP mnenja, da ta pristop ni sorazmeren. Ocenjeno je bilo, da bi ta ukrep zmanjšal terapevtske možnosti za učinkovito zdravljenje bolezni pri živalih.

2. Ohranjanje statusa quo

Teoretična možnost upravljanja s tveganjem bi bila vzdrževanje statusa quo glede razlik med posameznimi državami članicami EU v varnostnih opozorilih za uporabnike in dodatnih varnostnih ukrepov, kot so omejitve volumna na brizgo in omejitve uporabe na samo veterinarje.

Po mnenju CVMP to ni rešitev zaradi potencialnega tveganja nezgodnih smrtnih primerov pri ljudeh.

3. Priporočilo o usklajenih obveznih varnostnih opozorilih za uporabnike v EU, vključno z nasveti za zdravnike o ustreznem zdravljenju ter ustreznih izobraževalnih ukrepih za uporabnike brez dodatnih omejitev

Usklajena obvezna varnostna opozorila za uporabnike bi vključevala:

- Jasno opozorilo, da je injiciranje tega zdravila v človeka povezano s smrtnimi primeri;
- Navodila za varno uporabo zdravila (uporaba različnih igel za polnjenje brizge in injiciranje v žival, vedno sneti brizgo z igle med prenašanjem);
- Navodila za ustrezno zadržanje živali (zdravljene živali in živali v bližini);
- Navodilo, da mora biti pri dajanju zdravila prisotnih več oseb;
- Priporočilo, da se zdravniku v primeru nenamernega injiciranja pokaže viala ali navodilo za uporabo;
- Opomba zdravniku v navodilu za uporabo in SPC s podrobnostmi o znanih učinkih zdravila Micotil pri človeku, postopkih zdravljenja, katerim se je treba izogniti, in snoveh, ki delno zmanjšajo določene učinke zdravila Micotil, ter telefonskimi številkami nacionalnih centrov za zastupitve.

Ustrezne izobraževalne ukrepe za uporabnike (predvsem kmetijsko skupnost) bi izvedli imetniki dovoljenj za promet.

Ta možnost predstavlja naslednja tveganja:

- Izobraževalni ukrepi za uporabnike so predpogoj za zagotovitev primerne doslednosti pri upoštevanju varnostnih opozoril. CVMP se zaveda, da izobraževalni ukrepi verjetno ne bodo 100-odstotno učinkovito dosegli ciljnega občinstva, uporabnikov, in bodo za doseganje visoke stopnje zavesti potrebne ponovitve v rednih časovnih presledkih. Pričakuje se realno tveganje neuspeha predlaganega ukrepa;
- Čeprav so lahko nekateri uporabniki zdravila visoko usposobljeni in izkušeni pri ravnanju z domačimi živalmi, se ostali verjetno zelo razlikujejo med seboj v izkušnosti pri ravnanju z zdravili in dajanju zdravil z visokim potencialom toksičnosti. Številni uporabniki verjetno ne bodo popolnoma razumeli pomembnosti opozoril in:
 - o ne bodo popolnoma upoštevali ukrepov, ki so namenjeni njihovi osebni varnosti (tj. opozorilo, da mora biti pri dajanju zdravila prisotnih več oseb, bo verjetno prezrto; uporabniki morda ne bodo sneli igel iz brizge z zdravilom in popolnoma razumeli tveganja nenamernega injiciranja);
 - o bodo nepravilno hranili zdravilo, kar bo potencialno povzročilo lažjo dostopnost za nepravilno uporabo in zlorabo;
 - o bodo lahko kasneje neprimerno porabili zdravilo preostalo po zdravljenju prvotne(ih) živali s posledičnimi tveganji.

4. Priporočilo o usklajenih obveznih varnostnih opozorilih za uporabnike v EU, vključno z nasveti za zdravnike o ustreznem zdravljenju, omejitvi uporabe na veterinarje in druge ustrezno usposobljene osebe (po presoji veterinarjev) ter ustreznih izobraževalnih ukrepih za uporabnike

Usklajena obvezna varnostna opozorila za uporabnike bi vključevala:

- Jasno opozorilo, da je injiciranje tega zdravila v človeka povezano s smrtnimi primeri;
- Navodila za varno uporabo zdravila (uporaba različnih igel za polnjenje brizge in injiciranje v žival, vedno sneti brizgo z igle med prenašanjem);
- Navodila za ustrezno zadržanje živali (zdravljene živali in živali v bližini);
- Navodilo, da mora biti pri dajanju zdravila prisotnih več oseb;
- Priporočilo, da se zdravniku v primeru nenamernega injiciranja pokaže viala ali navodilo za uporabo;
- Opomba zdravniku v navodilu za uporabo in SPC s podrobnostmi o znanih učinkih zdravila Micotil pri človeku, postopkih zdravljenja, katerim se je treba izogniti, in snoveh, ki delno zmanjšajo določene učinke zdravila Micotil, ter telefonskimi številkami nacionalnih centrov za zastupitve.

Potrebna je dokumentacija, kjer bo zabeležena odločitev veterinarja, ki je izdaja zdravilo, o primerni usposobljenosti posamezne osebe in kjer bo primerno usposobljena oseba potrdila, da razume tveganja, povezana z zdravilom, posledice v zvezi z osebno varnostjo in varnim shranjevanjem.

Ustrezne izobraževalne ukrepe za uporabnike (veterinarje in kmetijsko skupnost) bi jih izvedli imetniki dovoljenja za promet.

Ta možnost predstavlja naslednja tveganja:

- CVMP se zaveda, da izobraževalni ukrepi verjetno ne bodo 100-odstotno učinkovito dosegli celotnega ciljnega občinstva in bodo za doseganje visoke stopnje zavesti potrebne ponovitve v rednih časovnih presledkih. Ker pa bo moral pristojni veterinar ugotoviti usposobljenost uporabnika, pri čemer bosta morali obe strani podpisati obrazec, je verjetno, da bo prišlo do zmanjšanja tveganja neuspeha tega dela ukrepov na najmanjšo raven;
- Čeprav bodo v okviru te možnosti uporabniki zdravila Micotil bolj verjetno razumeli posledice priporočenih opozoril, še vedno obstaja tveganje, čeprav verjetno manjše od možnosti številka 3, da:
 - o ne bodo popolnoma upoštevali priporočenih ukrepov, ki so namenjeni njihovi osebni varnosti (tj. opozorilo, da mora biti pri dajanju zdravila prisotnih več oseb, bo verjetno prezrto; uporabniki morda ne bodo sneli igle iz brizge z zdravilom in popolnoma razumeli tveganja nenamernega injiciranja);
 - o bodo nepravilno hranili zdravilo, kar bo potencialno povzročilo lažjo dostopnost za nepravilno uporabo in zlorabo;
 - o bodo lahko kasneje neprimerno porabili zdravilo preostalo po zdravljenju prvotne(ih) živali s posledičnimi tveganji.

5. Priporočilo o usklajenih obveznih varnostnih opozorilih za uporabnike v EU, vključno z nasveti za zdravnike o ustreznem zdravljenju, omejitvi uporabe na samo veterinarje ter ustreznih izobraževalnih ukrepih za uporabnike

Usklajena obvezna varnostna opozorila za uporabnike bi vključevala:

- Jasno opozorilo, da je injiciranje tega zdravila v človeka povezano s smrtnimi primeri;
- Navodila za varno uporabo zdravila (uporaba različnih igel za polnjenje brizge in injiciranje v žival, vedno sneti brizgo z igle med prenašanjem);
- Navodila za ustrezno zadržanje živali (zdravljene živali in živali v bližini);
- Navodilo, da mora biti pri dajanju zdravila prisotnih več oseb;
- Priporočilo, da se zdravniku v primeru nenamernega injiciranja pokaže viala ali navodilo za uporabo;
- Opomba zdravniku v navodilu za uporabo in SPC s podrobnostmi o znanih učinkih zdravila Micotil pri človeku, postopkih zdravljenja, katerim se je treba izogniti, in snoveh, ki delno zmanjšajo določene učinke zdravila Micotil, ter telefonskimi številkami nacionalnih centrov za zastrupitve.

Uporaba zdravila bi bila omejena samo na veterinarje.

Z ustreznimi izobraževalnimi ukrepi za veterinarje v praksi bi moral imetnik dovoljenja za promet (MAH) zagotoviti zavedanje veterinarjev o spremenjeni oceni zdravila.

Ta možnost predstavlja naslednje tveganje:

- Ostaja tveganje, da veterinarji morda ne bodo popolnoma upoštevali priporočenih ukrepov, ki so namenjeni njihovi osebni varnosti (tj. uporabniki morda ne bodo sneli igle iz brizge z zdravilom).

Na podlagi vsega naštetega CVMP smatra, da bodo tveganja pri tej možnosti najmanjša. Veterinarji so specifično usposobljeni na področjih varnosti zdravil, klinične medicine, živinoreje, zadržanja in ravnanja z živalmi. So telesno dejavni in ravnajo z živalmi vsak dan. Usposobljeni so za shranjevanje potencialno smrtonosnih pripravkov in teh postopkov so tudi vajeni.

6. Dodatna priporočila k možnostim 3 do 5 glede omejitev volumna zdravila Micotil na brizgo, največjega pakiranja ali reformulacije zdravila

Po mnenju CVMP ni potrebe po priporočilu omejitve količine zdravila Micotil na brizgo. Zaradi takšne omejitve volumna bi bilo potrebno isti živali zdravilo dati večkrat. Kljub zmanjšanju največje količine, ki bi bila uporabniku na voljo za nenamerno injiciranje, bi ta ukrep povečal verjetnosti nenamerne izpostavitve ljudi. Ta ukrep bi dodatno povečal stres pri zdravljenih živalih zaradi časovno dolgotrajnejšega zadržanja, večkratnega injiciranja in zmanjšanja koristnih učinkov zdravila glede na večje število mest injiciranja. Poleg tega bi ta ukrep povečal tveganje ignoriranja ukrepa.

V okviru priporočila Odbora o omejitvi uporabe na samo veterinarje omejitev največjega pakiranja ni smiselna, ker bo zdravilo v presoji veterinarja.

Po mnenju CVMP priporočilo o reformulaciji zdravila v šibkejšo obliko ni izvedljivo ali primerno. Upošteval je, da bi šibkejša oblika zdravila povzročila povečanje števila odmerjanj, ki bi bila potrebna za doseganje terapevtskega odmerka. Drugič, reformulacija bi zahtevala nove raziskave kakovosti, varnosti in učinkovitosti, ki morda niso izvedljive. Tretjič, reformulacija v šibkejšo obliko morda ne bo realno zmanjšala tveganja, saj odmerek, ki povzroča neželene učinke pri ljudeh ni znan, pričakuje pa se, da je odvisen od telesne kondicije posameznika.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA:

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je preučil postopek napotitve po členu 35 Direktive 2001/82/ES v interesu Skupnosti glede varnosti uporabnika v nacionalnih dovoljenjih za promet zdravila Micotil ali variacij tega imena iz Dodatka 1 mnenja;
- Odbor je ovrednotil podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet kot odgovor na seznam vprašanj, o katerih se je Odbor sporazumel 16. junija 2004, in dodatne podatke, ki so bili predloženi 12. julija 2005;
- Odbor je po preučitvi vprašanja v napotitvi, ali naj se besedilo v zvezi z varnostjo uporabnikov v literaturi zdravila Micotil uskladi, soglasno ugotovil, da je nujno uskladiti varnostna opozorila za zadevno zdravilo po vsej EU, da se zagotovi ustrezno varnost uporabnikov.
- Odbor je po preučitvi vprašanja v napotitvi, ali naj se besedilo v zvezi z varnostjo uporabnikov v literaturi zdravila Micotil uskladi z omejitvijo uporabe na samo veterinarje, z večino ugotovil, da se pogoj za uporabo uskladi z besedilom 'Zdravilo lahko uporablja samo veterinar'; ta pogoj se smatra kot ključen za varno uporabo zdravila za veterinarsko uporabo;
- Odbor je po preučitvi vprašanja v napotitvi, ali naj se besedilo v zvezi z varnostjo uporabnikov v literaturi zdravila Micotil uskladi glede volumna za injiciranje na brizgo, soglasno ugotovil, da takšna omejitev ni ustrezen ukrep za zagotovitev ustrezne varnosti uporabnikov po EU;

CVMP z večino 18 od 27 glasov priporoča, da se uskladijo opozorila v zvezi z varnostjo uporabnikov v nacionalnih dovoljenjih za promet in da se uskladijo pogoji uporabe z besedilom 'Zdravilo lahko uporablja samo veterinar'; v Dodatku III so opredeljeni popravljeni vidiki Povzetka glavnih značilnosti zdravila in pogoji, v Dodatku IV pa so opredeljeni spremenjeni pogoji, ki so ključni za varno uporabo zdravila, iz člena 36(4) Direktive 2001/82/ES.

DODATEK III

DOPOLNILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pod točko 4,4 „Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto“

Ovce

Ne injicirajte jagnjem lažjim od 15 kg, saj obstaja resnično tveganje toksičnosti čezmernega odmerka. Natančno tehtanje jagnj je pomembno, da preprečite prekomerno odmerjanje. Natančnejše odmerjanje bo lažje z 2-mililitrsko ali manjšo brizgo.

V odstavku 4.5 „Posebna opozorila in previdnostni ukrepi“

„Posebni varnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki daje zdravilo živalim“

Varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

Izjava v okvirju z rumeno podlago in naslednjim besedilom:

**INJICIRANJE TEGA ZDRAVILA LAHKO PRI ČLOVEKU POVZROČI SMRT –
BODITE ZELO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE.
NATANČNO UPOŠTEVAJTE SPODNJA NAVODILA IN SMERNICE ZA UPORABO**

- To zdravilo lahko daje samo veterinar.
- Nikoli ne prenašajte brizge napolnjene z zdravilom Micotil in nameščeno iglo. Iglo namestite na brizgo samo pri polnjenju brizge ali injiciranju. Brizga in igla morata biti vedno ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da je žival ustrezno zadržana, prav tako morajo biti zadržane živali v bližini.
- Zdravila Micotil ne uporabljajte sami.
- V primeru injiciranja v človeka NEMUDOMA POIŠČITE ZDRAVNIŠKO POMOČ in s sabo vzemite to vialo ali navodilo. Na mesto vbizganja položite hladen obkladek (ledu ne polagajte neposredno).

Dodatna varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

- Preprečite stik z očmi.
- V stiku s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA

INJICIRANJE TEGA ZDRAVILA V ČLOVEKA JE POVEZANO S SMRTNIMI PRIMERI.

Ciljno tkivo toksičnih učinkov je srčno-žilni sistem. Toksični učinki so morda posledica blokade kalcijevih kanalčkov. Uporabo intravenskega dajanja kalcijevega klorida preučite le po potrditvi izpostavitvi tilmikozinu.

Raziskave pri psih so pokazale, da tilmikozin sproži negativni inotropni učinek in naknadno tahikardijo ter znižanje sistemskega arterijskega krvnega tlaka ter arterijskega utripnega tlaka.

NE DAJAJTE ADRENALINA ALI ZAVIRALCEV BETA-ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV, KOT JE PROPRANOLOL.

Pri prašičih adrenalin poveča s tilmikozinom povzročeno smrtnost.

Pri psih je intravensko dajanje kalcijevega klorida pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter določeno izboljšanje žilnega krvnega tlaka in tahikardije.

Predklinični podatki in osamljeno klinično poročilo kažejo, da infundiranje kalcijevega klorida pri ljudeh lahko pripomore k spremembi induciranih sprememb krvnega tlaka in srčne frekvence.

Upoštevati je treba tudi možnost dajanja dobutamina zaradi njegovih pozitivnih inotropnih učinkov, čeprav ne vpliva na tahikardijo.

Ker tilmikozin vztraja v tkivih več dni, je potrebno srčno-žilni sistem skrbno nadzorovati in nuditi podporno zdravljenje.

Zdravnikom, ki zdravijo bolnike izpostavljene tej spojini, svetujemo, da se o kliničnem postopanju posvetujejo s Centrom za zastrupitve na: *(telefon Centra)*.

Pod točko 4.9 „Odmerjanje in način uporabe“

Način uporabe:

Odmerite zahtevan odmerek iz vial in snemite brizgo iz igle. Če zdravite skupino živali, pustite iglo v viali za odmerjanje naslednjih odmerkov. Zadržite žival in subkutano uvedite drugo iglo na mesto injiciranja. Priporoča se kožna guba nad rebri za pleči. Namestite brizgo na iglo in vbrizgajte zdravilo v bazo kožne gube. Ne vbrizgajte več kot 20 ml pripravka na enem mestu vbrizganja.

Pod točko 5.1 „Farmakodinamične lastnosti“

Pri peroralni ali parenteralni uporabi je srce poglavitni ciljni organ toksičnih učinkov tilmikozina. Primarni kardiološki učinki so zvišana srčna frekvenca (tahikardija) in zmanjšana krčljivost (negativna inotropija). Kardiovaskularna toksičnost je lahko posledica blokiranja kalcijevih kanalčkov.

Pri psih je zdravljenje s CaCl_2 po dajanju tilmikozina pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter nekaj sprememb v žilnem krvnem tlaku in srčni frekvenci.

Dobutamin pri psih delno kompenzira negativne inotropne učinke tilmikozina. Zaviralci beta-adrenergičnih receptorjev, kot je propranolol, pri psih stopnjujejo negativno inotropijo tilmikozina.

Pri prašičih je intramuskularno injiciranje 10 mg tilmikozina/kg povzročilo pospešeno dihanje, bruhanje in krče; odmerek 20 mg/kg je povzročil smrt pri 3 od 4 prašičev, odmerek 30 mg/kg pa je povzročil smrt pri vseh 4 preskušanih prašičih. Intravensko injiciranje od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg, kateremu je sledilo injiciranje 1 ml epinefrina (1/100) dva- do šestkrat, je povzročilo smrt pri vseh šestih prašičih, katerim so navedene pripravke injicirali. Vsi prašiči, katerim so intravensko dali od 4,5 do 5,6 mg tilmikozina/kg brez epinefrina, so preživel. Ti rezultati kažejo, da je intravensko dajanje epinefrina morda kontraindicirano.

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET

Zdravilo lahko uporablja samo veterinar.

Poleg tega je treba spremembe Povzetka glavnih značilnosti zdravila uvesti tudi v označevanje zdravila in njegovo navodilo za uporabo, kakor je prikazano spodaj.

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLICA – VSA ODOBRENA PAKIRANJA

7. NAČIN UPORABE IN DAJANJA

Način uporabe:

Odmerite zahtevan odmerek iz viala in snemite brizgo iz igle. Če zdravite skupino živali, pustite iglo v viali za odmerjanje naslednjih odmerkov. Zadržite žival in subkutano uvedite drugo iglo na mesto injiciranja. Priporoča se kožna guba nad rebri za pleči. Namestite brizgo na iglo in vbrizgajte zdravilo v bazo kožne gube. Ne vbrizgajte več kot 20 ml pripravka na enem mestu injiciranja.

Ovce

Ne injicirajte jagnjem lažjim od 15 kg, saj obstaja resnično tveganje toksičnosti čezmernega odmerka. Natančno tehtanje jagenj je pomembno, da preprečite prekomerno odmerjanje. Natančnejše odmerjanje bo lažje z 2-mililitrsko ali manjšo brizgo.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

Izjava v okvirju z rumeno podlago in naslednjim besedilom:

**INJICIRANJE TEGA ZDRAVILA LAHKO PRI ČLOVEKU POVZROČI SMRT –
BODITE ZELO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE.
NATANČNO UPOŠTEVAJTE SPODNJA NAVODILA IN SMERNICE ZA UPORABO**

- To zdravilo lahko daje samo veterinar.
- Nikoli ne prenašajte brizge napolnjene z zdravilom Micotil in nameščeno iglo. Iglo namestite na brizgo samo pri polnjenju brizge ali injiciranju. Brizga in igla morata biti vedno ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da je žival ustrezno zadržana, prav tako morajo biti zadržane živali v bližini.
- Zdravila Micotil ne uporabljajte sami.
- V primeru injiciranja v človeka NEMUDOMA POIŠČITE ZDRAVNIŠKO POMOČ in s sabo vzemite vialo ali navodilo. Na mesto vbrizganja položite hladen obkladek (ledu ne polagajte neposredno).

Dodatna varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

- Preprečite stik z očmi.
- V stiku s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA:

Za podrobnosti glejte notranji del nalepke ali navodilo za uporabo.

13. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“

Samo za živali. Uporablja se le na osnovi recepta veterinarja.

Zdravilo lahko uporablja samo veterinar.

PODATKI NA STIČNI OVOJNINI

NALEPKA NA STEKLENIČKI – VSE ODOBRENE VELIKOSTI PAKIRANJA

7. NAČIN UPORABE IN DAJANJA

Pred uporabo preberite navodila za uporabo.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Na zunanji površini odlepljive nalepke

Varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

Izjava v okvirju z rumeno podlago in naslednjim besedilom:

**INJICIRANJE TEGA ZDRAVILA LAHKO PRI ČLOVEKU POVZROČI SMRT –
BODITE ZELO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE.
NATANČNO UPOŠTEVAJTE SPODNJA NAVODILA IN SMERNICE ZA UPORABO**

- To zdravilo lahko daje samo veterinar.
- Nikoli ne prenašajte brizge napolnjene z zdravilom Micotil 300 in nameščeno iglo. Iglo namestite na brizgo samo pri polnjenju brizge ali injiciranju. Brizga in igla morata biti vedno ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da je žival ustrezno zadržana, prav tako morajo biti zadržane živali v bližini.
- Zdravila Micotil ne uporabljajte sami.
- V primeru injiciranja v človeka NEMUDOMA POIŠČITE ZDRAVNIŠKO POMOČ in s sabo vzemite to vialo ali navodilo. Na mesto vbizganja položite hladen obkladek (ledu ne polagajte neposredno).

Dodatna varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

- Preprečite stik z očmi.
- V stiku s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA:

Za podrobnosti glejte notranji del nalepke ali navodilo za uporabo.

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA

INJICIRANJE TEGA ZDRAVILA V ČLOVEKA JE POVEZANO S SMRTNIMI PRIMERI.

Ciljno tkivo toksičnih učinkov je srčno-žilni sistem. Toksični učinki so morda posledica blokade kalcijevih kanalčkov. Uporabo intravenskega dajanja kalcijevega klorida preučite le po potrditvi izpostavitvi tilmikozinu.

Raziskave pri psih so pokazale, da tilmikozin sproži negativni inotropni učinek in naknadno tahikardijo ter znižanje sistemskega arterijskega krvnega tlaka ter arterijskega utripnega tlaka.

NE DAJAJTE ADRENALINA ALI ZAVIRALCEV BETA-ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV, KOT JE PROPRANOLOL.

Pri prašičih adrenalin poveča s tilmikozinom povzročeno smrtnost.

Pri psih je intravensko dajanje kalcijevega klorida pokazalo pozitivni učinek na inotropno stanje levega prekata ter določeno izboljšanje žilnega krvnega tlaka in tahikardije.

Predklinični podatki in osamljeno klinično poročilo kažejo, da infundiranje kalcijevega klorida pri ljudeh lahko pripomore k spremembi induciranih sprememb krvnega tlaka in srčne frekvence.

Upoštevati je treba tudi možnost dajanja dobutamina zaradi njegovih pozitivnih inotropnih učinkov, čeprav ne vpliva na tahikardijo.

Ker tilmikozin vztraja v tkivih več dni, je potrebno srčno-žilni sistem skrbno nadzorovati in nuditi podporno zdravljenje.

Zdravnikom, ki zdravijo bolnike izpostavljene tej spojini, svetujemo, da se o kliničnem postopanju posvetujejo s Centrom za zastrupitve na: *(telefonska številka Centra)*.

13. BESEDILO „SAMO ZA ŽIVALI“

Samo za živali. Uporablja se le na osnovi recepta veterinarja.

Zdravilo lahko uporablja samo veterinar.

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

8. ODMEREK ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER NAČIN UPORABE IN DAJANJA ZDRAVILA

Način uporabe:

Odmerite zahtevan odmerek iz viala in snemite brizgo iz igle. Če zdravite skupino živali, pustite iglo v viali za odmerjanje naslednjih odmerkov. Zadržite žival in subkutano uvedite drugo iglo na mesto injiciranja. Priporoča se kožna guba nad rebri za pleči. Namestite brizgo na iglo in vbrizgajte zdravilo v bazo kožne gube. Ne vbrizgajte več kot 20 ml pripravka na enem mestu vbrizganja.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Ovce

Ne injicirajte jagnjem lažjim od 15 kg, saj obstaja resnično tveganje toksičnosti čezmernega odmerka. Natančno tehtanje jagenj je pomembno, da preprečite prekomerno odmerjanje. Natančnejše odmerjanje bo lažje z 2-mililitrsko ali manjšo brizgo.

12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)

Varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

Izjava v okvirju z rumeno podlago in naslednjim besedilom:

**INJICIRANJE TEGA ZDRAVILA LAHKO PRI ČLOVEKU POVZROČI SMRT –
BODITE ZELO PREVIDNI, DA PREPREČITE NENAMERNO SAMOINJICIRANJE.
NATANČNO UPOŠTEVAJTE SPODNJA NAVODILA IN SMERNICE ZA UPORABO**

- To zdravilo lahko daje samo veterinar.
- Nikoli ne prenašajte brizge napolnjene z zdravilom Micotil in nameščeno iglo. Iglo namestite na brizgo samo pri polnjenju brizge ali injiciranju. Brizga in igla morata biti vedno ločeni.
- Ne uporabljajte opreme za samodejno injiciranje.
- Zagotovite, da je žival ustrezno zadržana, prav tako morajo biti zadržane živali v bližini.
- Zdravila Micotil ne uporabljajte sami.
- V primeru injiciranja v človeka NEMUDOMA POIŠČITE ZDRAVNIŠKO POMOČ in s sabo vzemite to navodilo ali vialo. Na mesto vbrizganja položite hladen obkladek (ledu ne polagajte neposredno).

Dodatna varnostna opozorila za osebo, ki daje zdravilo:

- Preprečite stik z očmi.
- V stiku s kožo lahko povzroči senzibilizacijo. Po uporabi si umijte roke.

OPOMBA ZA ZDRAVNIKA

INJICIRANJE TEGA ZDRAVILA V ČLOVEKA JE POVEZANO S SMRTNIMI PRIMERI.

Ciljno tkivo toksičnih učinkov je srčno-žilni sistem. Toksični učinki so morda posledica blokade kalcijevih kanalčkov. Uporabo intravenskega dajanja kalcijevega klorida preučite le po potrditvi izpostavitvi tilmikozinu.

Raziskave pri psih so pokazale, da tilmikozin sproži negativni inotropni učinek in naknadno tahikardijo ter znižanje sistemskega arterijskega krvnega tlaka ter arterijskega utripnega tlaka.

NE DAJAJTE ADRENALINA ALI ZAVIRALCEV BETA-ADRENERGIČNIH RECEPTORJEV, KOT JE PROPRANOLOL.

Pri prašičih adrenalin poveča s tilmikozinom povzročeno smrtnost.

Pri psih je intravensko dajanje kalcijevega klorida pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter določeno izboljšanje žilnega krvnega tlaka in tahikardije.

Predklinični podatki in osamljeno klinično poročilo kažejo, da infundiranje kalcijevega klorida pri ljudeh lahko pripomore k spremembi induciranih sprememb krvnega tlaka in srčne frekvence.

Upoštevati je treba tudi možnost dajanja dobutamina zaradi njegovih pozitivnih inotropnih učinkov, čeprav ne vpliva na tahikardijo.

Ker tilmikozin vztraja v tkivih več dni, je potrebno srčno-žilni sistem skrbno nadzorovati in nuditi podporno zdravljenje.

Zdravnikom, ki zdravijo bolnike izpostavljene tej spojini, svetujemo, da se o kliničnem postopanju posvetujejo s Centrom za zastrupitve na: *(telefonska številka Centra)*.

15. DRUGE INFORMACIJE

Pri peroralni ali parenteralni uporabi je srce poglavitni ciljni organ toksičnih učinkov tilmikozina. Primarni kardiološki učinki so zvišana srčna frekvenca (tahikardija) in zmanjšana krčljivost (negativna inotropija). Kardiovaskularna toksičnost je lahko posledica blokiranja kalcijevih kanalčkov.

Pri psih je zdravljenje s CaCl_2 po dajanju tilmikozina pokazalo pozitiven učinek na inotropno stanje levega prekata ter nekaj sprememb v žilnem krvnem tlaku in srčni frekvenci.

Dobutamin pri psih delno kompenzira negativne inotropne učinke tilmikozina. Zaviralci beta-adrenergičnih receptorjev, kot je propranolol, pri psih stopnjujejo negativno inotropijo tilmikozina.

Pri prašičih je intramuskularno injiciranje 10 mg tilmikozina/kg povzročilo pospešeno dihanje, bruhanje in krče; odmerek 20 mg/kg je povzročil smrt pri 3 od 4 prašičev, odmerek 30 mg/kg pa je povzročil smrt pri vseh 4 preskušanih prašičih. Intravensko injiciranje 4,5 in 5,6 mg tilmikozina/kg, kateremu je sledilo injiciranje 1 ml epinefrina (1/100) dva- do šestkrat, je povzročilo smrt pri vseh šestih prašičih, katerim so navedene pripravke injicirali. Vsi prašiči, katerim so intravensko dali 4,5 in 5,6 mg tilmikozina/kg brez epinefrina, so preživel. Ti rezultati kažejo, da je intravensko dajanje epinefrina morda kontraindicirano.