

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI DEI
MEDICINALI, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE, DELLE SPECIE ANIMALI E DEI
TITOLARI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI
STATI MEMBRI INTERESSATI**

Stato Membro	Titolare dell'AIC	Denominazione e commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie di destinazione	Frequenza	Dose raccomandata Via di somministrazione
Austria	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Germania	Micotil - Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini (vitelli e giovenche)	Dose unica	10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo Uso sottocutaneo
Belgio	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Belgio	Micotil	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini	Dose unica	10 mg/kg di peso corporeo Uso sottocutaneo
Repubblica ceca	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Austria	Micotil 300 inj. ad us. vet.	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Giovani bovini Non utilizzare nei bovini che producono latte destinato al consumo umano	Dose unica	1 ml per 30 kg di peso corporeo (p.es. 10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo) Uso sottocutaneo
Francia	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Francia	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini	Dose unica	10 mg/kg di peso corporeo Uso sottocutaneo
Germania	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Germania	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini (non utilizzare nelle vacche in lattazione)	Dose unica	10 mg di tilmicosina per kg di peso corporeo, pari a 1 ml di Micotil 300 per 30 kg di peso corporeo Uso sottocutaneo
Grecia	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Grecia	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini, ovini	Dose unica	10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo Uso sottocutaneo
Ungheria	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Austria	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Soluzione iniettabile	Bovini (vitelli)	Dose unica	10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo Uso sottocutaneo

Stato Membro	Titolare dell'AIC	Denominazione e commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie di destinazione	Frequenza	Dose raccomandata Via di somministrazione
Irlanda	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Regno Unito	Micotil Injection	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini e ovini	Dose unica	Tutte le indicazioni per gli ovini e polmonite dei bovini: 1ml di Micotil per 30 kg di peso corporeo (pari a 10 mg di tilmicosina per kg di peso corporeo). Necrobacillosi interdigitale nei bovini: 0,5-1 ml di Micotil per 30 kg di peso corporeo (pari a 5-10 mg di tilmicosina per kg di peso corporeo). Usò sottocutaneo
Italia	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Italia	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini, ovini e conigli	Dose unica	10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo (1 ml/30 kg di peso corporeo) Usò sottocutaneo
Paesi Bassi	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Paesi Bassi	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini e vitelli fino a 2 anni di età; pecore non in lattazione	Dose unica	10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo Usò sottocutaneo
Polonia	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Polonia	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini	Dose unica	1 ml/30 kg di peso corporeo Usò sottocutaneo
Portogallo	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portogallo	Micotil	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Vitelli	Dose unica	10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo (1ml/30 kg di peso corporeo) Usò sottocutaneo
Repubblica slovacca	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Repubblica slovacca	Micotil	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Giovani bovini	Dose unica	10 mg di tilmicosina/ kg di peso corporeo pari a 1 ml per 30 kg di peso corporeo, per 3-4 giorni Usò sottocutaneo

Stato Membro	Titolare dell'AIC	Denominazione e commerciale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie di destinazione	Frequenza	Dose raccomandata Via di somministrazione
Slovenia	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Slovenia	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini	Dose unica	1 ml di Micotil 300 per 30 kg di peso corporeo (10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo) Uso sottocutaneo
Spagna	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spagna	Micotil 300	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini	Dose unica	10 mg di tilmicosina/kg di peso corporeo Uso sottocutaneo
Regno Unito	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Regno Unito	Micotil	300 mg/ml	Soluzione iniezzabile	Bovini Ovini (oltre i 15 kg)	Dose unica	Ovini: 10 mg/kg di peso corporeo Bovini: Polmonite: 10 mg/kg di peso corporeo Necrobacillosi interdigitale: 5 mg/kg di peso corporeo Uso sottocutaneo

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI MICOTIL (vedi allegato I)

Introduzione

La tilmicosina è un antibiotico macrolide sintetizzato dalla tilosina, dotato di uno spettro antibatterico simile alla tilosina, con spiccata attività contro *Pasteurella multocida* e *Pasteurella haemolytica*.

L'iniezione di dosi elevate di tilmicosina nell'uomo può essere letale.

Sono stati sollevati dubbi in merito all'adeguatezza delle attuali avvertenze di sicurezza e delle modalità di impiego del prodotto per evitare l'autoiniezione del farmaco da parte degli utilizzatori e le sue potenziali gravi conseguenze, ed è stata sottolineata la necessità di fornire informazioni appropriate sull'intervento medico da attuare in tali evenienze o in caso di abuso del prodotto (suicidio).

Negli Stati Uniti sono stati segnalati due decessi a seguito dell'iniezione accidentale di Micotil, mentre in Europa non si sono registrati casi di decesso nell'uomo dall'epoca dell'immissione di Micotil sul mercato. Sono state tuttavia riferite gravi reazioni avverse dopo un'iniezione accidentale. Taluni casi hanno reso necessario il ricovero in ospedale.

Valutazione complessiva dei rischi

L'analisi dei rischi e dei benefici per Micotil è abbastanza complessa e le diverse proposte di gestione dei rischi devono essere valutate attentamente.

Benefici

Micotil è una formulazione a iniezione singola e a basso dosaggio; i suoi benefici riguardano pertanto la facilità d'impiego, il benessere degli animali e l'adesione al regime posologico. Il fatto che la somministrazione avvenga per via sottocutanea può essere considerato anch'esso un beneficio dal punto di vista della qualità dei prodotti alimentari (muscolo) rispetto ad altre formulazioni cosiddette "a lunga durata d'azione" come le tetracicline. Un altro beneficio del trattamento con Micotil è il fatto che l'animale viene curato con un antibiotico efficace. In particolare, nel polmone si sono osservati livelli terapeutici dell'antibiotico tilmicosina a distanza di un'ora dalla somministrazione di Micotil negli animali. Il medicinale ha una storia d'impiego relativamente lunga, costellata da scarsi problemi dal punto di vista della sua efficacia sul campo. Tuttavia, non sono stati forniti dati empirici a dimostrazione dei benefici di Micotil rispetto ad altri antibiotici autorizzati.

La tilmicosina è un antimicrobico che non trova impiego nella medicina umana; la resistenza alla tilmicosina nei batteri umani è estremamente bassa (fonte: DANMAP). In particolare, la tilmicosina non ha alcuna attività contro *Salmonella spp.* o *E. coli*, due batteri spesso responsabili nell'uomo di malattie di origine alimentare. Le probabilità che in questi patogeni si sviluppino una resistenza successivamente all'esposizione alla tilmicosina utilizzata nella cura degli animali sono trascurabili.

Rischi

Se somministrata per iniezione, la tilmicosina è risultata letale in varie specie, compresi i primati (nelle scimmie la dose di 30 mg/kg di peso corporeo si è rivelata mortale), soprattutto per i suoi effetti cardiotossici. Gli stessi effetti cardiotossici sono stati osservati anche nell'uomo (perlopiù dopo un'iniezione intenzionale, ma in 2 casi noti al di fuori dell'Unione europea dopo un'iniezione accidentale di Micotil). Il rischio di una tossicità grave e di decesso nell'uomo sembra correlato a concentrazioni plasmatiche di circa 5 µg/ml, mentre concentrazioni plasmatiche di 1-2 µg/ml non hanno causato esiti letali. I dati ottenuti da indagini condotte su 13 casi di iniezione intramuscolare intenzionale suggeriscono che il 60% dei soggetti a cui era stata somministrata una dose di Micotil compresa tra 10 e 12 ml è deceduto. Se si considera un peso corporeo medio nell'uomo di 60 kg questa dose equivarrebbe a 50-60 mg/kg di peso corporeo. I tassi di sopravvivenza sono enormemente migliorati grazie a un intervento medico corretto. Tuttavia, sulla base dei dati disponibili, non è possibile calcolare una dose senza effetti avversi per l'uomo. Sono stati riferiti effetti avversi con dosi di 2-3 ml.

È chiaro che le iniezioni accidentali possono verificarsi, ma solitamente la quantità iniettata è bassa. Questa quantità è superiore a 1-2 ml soltanto in casi molto rari ed è quindi improbabile che si abbiano esiti letali. Ciò nonostante è necessario mettere in atto alcune misure per ridurre il rischio di autoiniezione accidentale.

Sono state messe a disposizione informazioni aggiuntive relativamente a 4 studi condotti per comprendere il probabile meccanismo d'azione della tilmicosina sulla funzione cardiaca e per individuare eventuali misure correttive. In un esperimento sono stati usati miociti atriali isolati umani per studiare il profilo di blocco dei canali del calcio di tipo L. È emerso che la tilmicosina riduce il range dell'ICa a seconda della dose, con un valore di IC₅₀ di 26,75 µM. Il blocco di questo flusso cardiaco è uno dei possibili meccanismi degli effetti inotropi negativi che sono stati osservati dopo la somministrazione del composto in cani coscienti. Successivamente sono stati condotti altri studi per stabilire se la somministrazione endovenosa di cloruro di calcio riduce o diminuisce questo effetto cardiovascolare tossico della tilmicosina. Il trattamento con CaCl₂ ha dimostrato un effetto inotropo positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro dopo la somministrazione di tilmicosina nei cani di razza Beagle.

Il rappresentante dei titolari dell'AIC ha inoltre trovato una relazione clinica di iniezione accidentale nell'uomo in cui il CaCl₂ era stato utilizzato nell'ambito di un trattamento d'emergenza del paziente.

Benché, a causa della scarsità dei dati disponibili, non sia possibile trarre conclusioni sul ruolo dell'infusione di CaCl₂ dopo un'esposizione a tilmicosina, sembra che l'infusione di CaCl₂ possa contribuire a invertire i cambiamenti indotti a livello di pressione arteriosa e frequenza cardiaca nell'uomo.

Un rischio correlato è che talune sostanze, tra cui in particolare l'adrenalina (epinefrina), se usate nella medicina umana per il trattamento standard di emergenza, possono esacerbare gli effetti della tilmicosina. Altre (per esempio, la dobutamina) hanno in parte contrastato gli effetti cardiotossici della tilmicosina negli esperimenti condotti sugli animali (maiali e cani).

I risultati di un ulteriore studio con somministrazione di epinefrina nel maiale come trattamento per contrastare la tossicità della tilmicosina iniettata in vena suggeriscono decisamente che la somministrazione endovenosa di epinefrina può essere controindicata per l'elevata percentuale di decessi registrati nel gruppo trattato.

Valutazione dell'esposizione

Prima di azzardare una valutazione quantitativa dei rischi di reazioni avverse a Micotil nell'uomo, va sottolineato che nella farmacovigilanza veterinaria qualsiasi calcolo dell'incidenza di reazioni può essere considerato solo approssimativo, perché influenzato da numerose variabili, non ultime le incertezze sulle dosi effettive utilizzate onde valutare il numero di trattamenti animali e la mancata segnalazione di casi effettivi di reazioni avverse.

Se si tiene conto di questo, sulla base dei dati forniti dal rappresentante dei titolari dell'AIC sulle vendite di Micotil a livello mondiale dal 1999 e dei 2 casi di iniezioni accidentali fatali nell'uomo riportati finora negli USA, il rischio di decesso umano accidentale può essere calcolato come inferiore a 1 ogni 60 milioni di somministrazioni¹. Questo calcolo non è stato verificato da esperti indipendenti. Poiché il dosaggio del medicinale nella pecora adulta è solitamente di 1-5 ml e di 15-20 ml in un bovino adulto, non è facile calcolare con accuratezza l'incidenza delle reazioni avverse o dei decessi nell'uomo. Nei due casi di decesso accidentale riferiti finora le vittime erano agricoltori; in entrambi i casi per la cura delle reazioni avverse sopravvenute è stata usata l'adrenalina, che è controindicata nei casi di esposizione umana alla tilmicosina. Nell'Unione europea non sono stati registrati casi di decesso per iniezione accidentale di Micotil.

¹ Calcolo del numero di somministrazioni (dosi) basato su un dosaggio di 10 mg/kg di peso corporeo in animali del peso medio di 250 kg: bovini 90% e ovini 10% (30 kg di peso corporeo) per gli USA. Per l'UE il peso medio dei bovini è stato fissato a 150 kg (90% delle vendite) mentre il peso medio degli ovini è rimasto di 30 kg.

Il rappresentante dei titolari dell'AIC ha calcolato che l'incidenza delle iniezioni accidentali o delle autoiniezioni accidentali di Micotil è di 1,6 per milione di somministrazioni, con un'incidenza complessiva di esposizioni accidentali dell'uomo di 3 esposizioni ogni milione di somministrazioni. Nel complesso, dal 1999 sono state riferite 520 esposizioni umane, di cui 509 accidentali. Di queste 509 esposizioni, 214 casi riguardavano esposizioni non riconducibili a un'iniezione e 295 esposizioni riconducibili a un'iniezione (il caso più comunemente riferito è quello di graffi con l'ago della siringa).

È opportuno sottolineare che non tutti i paesi del mondo in cui il medicinale è commercializzato possono disporre di sistemi adeguati di notifica delle reazioni avverse. Inoltre, la situazione è dinamica e può cambiare con l'emergere di nuovi casi.

Valutazione qualitativa dei rischi

Il CVMP concorda con il rappresentante dei titolari dell'AIC che "il rischio di esito infausto in conseguenza di un'iniezione accidentale o di un'autoiniezione accidentale può essere correlato ai seguenti fattori: dose, animali non opportunamente immobilizzati, aghi non protetti inseriti su una siringa carica, intervento dell'utilizzatore senza l'aiuto di altre persone, mancanza di informazioni sul prodotto accessibili per gli operatori sanitari o i medici per valutare il trattamento adeguato".

Data la diversità delle condizioni e dei sistemi agricoli negli Stati membri dell'Unione interessati dalla procedura di deferimento, nonché considerate le diverse capacità degli agricoltori in questi Stati membri, le recenti tendenze nel settore agricolo (che predilige gli animali da latte) e la scarsità di manodopera in taluni Stati membri dell'Unione europea, il CVMP non concorda con il parere del rappresentante dei titolari dell'AIC che **tutti** gli agricoltori "professionisti" possono essere considerati esperti e competenti.

Se si considera inoltre che negli USA, dove sono stati riferiti casi di decesso accidentali, le pratiche agricole sono significativamente diverse dalle pratiche in uso nell'UE, è evidente la necessità di approcci di gestione dei rischi diversi tra USA e UE.

Altri aspetti importanti correlati alla valutazione dei rischi comprendono il fatto che l'impiego nei bovini comporta probabilmente un rischio maggiore di gravi effetti avversi nell'uomo rispetto all'impiego negli ovini, visto che un bovino adulto può rappresentare una minaccia fisica maggiore per l'uomo e che le dosi da somministrare nel caso dei bovini sono più elevate. Per contro, sembra probabile che il rischio di effetti non letali nell'uomo in seguito all'impiego negli ovini sia maggiore rispetto ai bovini per il fatto che nella pecora sono sufficienti dosi di medicinale inferiori e che, quindi, il medicinale può essere usato più di frequente in questi animali. Anche i miglioramenti ottenuti in termini di consulenza ai medici nonché di accesso a informazioni mediche adeguate dopo l'intossicazione comporteranno probabilmente una diminuzione del rischio di conseguenze gravi, poiché potrebbe essere offerta un'assistenza ospedaliera più efficace. È possibile, tuttavia, che, se l'uso del medicinale da parte di persone non esperte dovesse continuare, i miglioramenti in termini di consulenza medica e di assistenza ospedaliera saranno un mero esercizio accademico, dal momento che l'intervento medico appropriato potrebbe risultare tardivo.

Discussione sulle possibilità di gestione dei rischi

È riportata di seguito una serie di opzioni di gestione dei rischi analizzate dal CVMP. In teoria possono essere possibili altre combinazioni di provvedimenti, che tuttavia non offrirebbero benefici significativi aggiuntivi alla gestione dei rischi; per questo motivo sono stati esclusi dalla discussione.

1. Ritiro del medicinale dal mercato nell'Unione europea

Il ritiro di Micotil dal mercato nell'Unione europea è stato considerato nell'ambito dell'analisi dei rischi condotta dal CVMP; questa misura ridurrebbe a zero il rischio di decesso o di reazioni avverse nell'uomo.

Tuttavia, alla luce dei benefici forniti dal prodotto e poc'anzi delineati, sulla base delle prove fornite dal rappresentante dei titolari dell'AIC, il CVMP è del parere che questo approccio sia equilibrato. Si

deve infatti tener presente che questa azione ridurrebbe i mezzi terapeutici a disposizione per curare in maniera efficace le malattie degli animali.

2. Mantenere lo status quo

Un'opzione teorica di gestione dei rischi sarebbe quella di mantenere lo status quo e, quindi, la discordanza osservata negli Stati membri dell'Unione nelle precauzioni per la sicurezza dell'utilizzatore e nelle altre misure di sicurezza, come le limitazioni della dose caricata in siringa o la restrizione d'impiego ai soli veterinari.

Il CVMP è del parere che, visto il potenziale rischio di decesso accidentale nell'uomo, questa opzione non rappresenti una soluzione.

3. Raccomandazione di avvertenze rigorose e armonizzate nell'Unione europea relative alla sicurezza dell'utilizzatore, compresa la consulenza ai medici sul trattamento adeguato, e di appropriate misure educative per gli utilizzatori, senza ulteriori restrizioni

Tra le avvertenze rigorose e armonizzate per la sicurezza dell'utilizzatore figurerebbero le seguenti:

- l'avvertenza chiara che l'iniezione del prodotto nell'uomo è stata associata a casi di decesso;
- le istruzioni per un uso corretto del medicinale (impiego di aghi diversi per caricare una siringa e per iniettare il medicinale nell'animale, non tenere mai l'ago inserito nella siringa durante il trasporto);
- le istruzioni per la corretta immobilizzazione degli animali (dell'animale a cui somministrare il medicinale e degli animali che si trovano nelle vicinanze);
- la raccomandazione di non somministrare mai il prodotto senza l'aiuto di altre persone;
- la raccomandazione di fornire al medico il flaconcino o il foglietto illustrativo in caso di iniezione accidentale;
- l'inserimento nel foglietto illustrativo e nell'RCP delle avvertenze per il medico in cui siano specificati gli effetti noti di Micotil nell'uomo, i trattamenti da evitare e le sostanze in grado di contrastare in parte taluni effetti di Micotil, compresi i numeri di telefono dei centri antiveleni nazionali.

I titolari dell'AIC dovrebbero inoltre intraprendere adeguate misure informative per l'utilizzatore (la comunità agricola in particolare).

Questa opzione comporta i seguenti rischi:

- le misure informative per l'utilizzatore sono un prerequisito per garantire l'osservanza adeguata delle precauzioni di sicurezza; il CVMP è consapevole che le misure informative non raggiungeranno i destinatari (gli utilizzatori) con un'efficacia del 100% e, pertanto, dovranno essere ripetute a intervalli regolari in modo da garantire una maggiore sensibilizzazione. Il rischio di errore della misura proposta è considerato reale;
- gli utilizzatori dei prodotti, sia pure in numero limitato, possono essere estremamente qualificati ed esperti nella gestione degli animali domestici, ma possono mostrare enormi divergenze in termini di esperienza nella manipolazione e nella somministrazione di medicinali ad alto potenziale tossico. È possibile che un numero significativo di questi utilizzatori possa non comprendere appieno le implicazioni delle avvertenze e:
 - o non adottare tutte le misure destinate a garantire la sicurezza personale (per esempio, è possibile che l'avvertenza di non intervenire senza l'aiuto di altre persone venga ignorata; gli utilizzatori possono non staccare l'ago dalla siringa contenente il farmaco e non essere pienamente consapevoli dei rischi di un'iniezione accidentale);
 - o conservare il prodotto in maniera scorretta, facilitandone potenzialmente l'abuso o il cattivo impiego;
 - o utilizzare impropriamente in un secondo tempo il medicinale eventualmente rimasto dopo il trattamento dell'animale (degli animali) originariamente bisognoso(i) di cure, con i rischi che ne conseguono.

4. Raccomandazione di avvertenze rigorose e armonizzate nell'Unione europea relative alla sicurezza dell'utilizzatore, compresa la consulenza ai medici sul trattamento adeguato, di una restrizione d'uso ai soli veterinari e ad altre persone opportunamente qualificate (individuate dai veterinari) e di appropriate misure educative per gli utilizzatori

Tra le avvertenze rigorose e armonizzate per la sicurezza dell'utilizzatore figurerebbero le seguenti:

- l'avvertenza chiara che l'iniezione del prodotto nell'uomo è stata associata a casi di decesso;
- le istruzioni per un uso corretto del medicinale (impiego di aghi diversi per caricare una siringa e per iniettare il medicinale nell'animale, non tenere mai l'ago inserito nella siringa durante il trasporto);
- le istruzioni per la corretta immobilizzazione degli animali (dell'animale a cui somministrare il medicinale e degli animali che si trovano nelle vicinanze);
- la raccomandazione di non somministrare mai il prodotto senza l'aiuto di altre persone;
- la raccomandazione di fornire al medico il flaconcino o il foglietto illustrativo in caso di iniezione accidentale;
- l'inserimento nel foglietto illustrativo e nell'RCP le avvertenze per il medico in cui siano specificati gli effetti noti di Micotil nell'uomo, i trattamenti da evitare e le sostanze in grado di contrastare in parte taluni effetti di Micotil, compresi i numeri di telefono dei centri antiveleni nazionali.

Sarebbe necessario in tal caso un certo tipo di documentazione per annotare la decisione dell'ufficiale veterinario che dispensa il farmaco di nominare una persona opportunamente qualificata, che a sua volta si dichiara consapevole dei rischi correlati all'uso del medicinale, delle implicazioni in termini di sicurezza personale e della necessità di conservare il medicinale in un luogo sicuro.

I titolari dell'AIC dovrebbero inoltre intraprendere adeguate misure informative per l'utilizzatore (veterinari e comunità agricola).

Questa opzione comporta i seguenti rischi:

- il CVMP è consapevole che le misure informative non raggiungeranno i destinatari con un'efficacia del 100% e, pertanto, dovranno essere ripetute a intervalli regolari in modo da garantire una maggiore sensibilizzazione. Tuttavia, il fatto che il veterinario incaricato del trattamento dell'animale debba accertare la competenza dell'utilizzatore e che entrambe le parti siano tenute a firmare un apposito modulo dovrebbe ridurre il rischio di inefficienza di queste misure;
- se con questa opzione gli utilizzatori di Micotil hanno maggiori probabilità di comprendere le implicazioni delle avvertenze raccomandate, permane comunque un certo rischio, per quanto probabilmente più basso rispetto alla terza opzione, nel caso in cui:
 - o non siano adottate tutte le misure destinate a garantire la sicurezza personale (per esempio, è possibile che l'avvertenza di non intervenire senza l'aiuto di altre persone venga ignorata; gli utilizzatori possono non staccare l'ago dalla siringa contenente il farmaco e non essere pienamente consapevoli dei rischi di un'iniezione accidentale);
 - o il medicinale non sia custodito in maniera corretta, rendendo potenzialmente più facile l'abuso o il cattivo uso dello stesso;
 - o il medicinale eventualmente rimasto dopo il trattamento dell'animale (degli animali) originariamente bisognoso(i) di cure può essere impropriamente utilizzato, con i rischi che ne conseguono.

5. Raccomandazione di avvertenze rigorose e armonizzate nell'Unione europea relative alla sicurezza dell'utilizzatore, compresa la consulenza ai medici sul trattamento adeguato, di una restrizione d'uso ai soli veterinari e di appropriate misure educative per gli utilizzatori

Tra le avvertenze rigorose e armonizzate per la sicurezza dell'utilizzatore figurerebbero le seguenti:

- l'avvertenza chiara che l'iniezione del prodotto nell'uomo è stata associata a casi di decesso;

- le istruzioni per un uso corretto del medicinale (impiego di aghi diversi per caricare una siringa e per iniettare il medicinale nell'animale, non tenere mai l'ago inserito nella siringa durante il trasporto);
- le istruzioni per la corretta immobilizzazione degli animali (dell'animale a cui somministrare il medicinale e degli animali che si trovano nelle vicinanze);
- la raccomandazione di non somministrare mai il prodotto senza l'aiuto di altre persone;
- la raccomandazione di fornire al medico il flaconcino o il foglietto illustrativo in caso di iniezione accidentale;
- l'inserimento nel foglietto illustrativo e nell'RCP le avvertenze per il medico in cui siano specificati gli effetti noti di Micotil nell'uomo, i trattamenti da evitare e le sostanze in grado di contrastare in parte taluni effetti di Micotil, compresi i numeri di telefono dei centri antiveleni nazionali.

L'uso del prodotto sarebbe limitato ai soli veterinari.

I titolari dell'AIC dovrebbero inoltre intraprendere adeguate misure informative per i veterinari onde avere la certezza che i veterinari stessi siano consapevoli delle variazioni intervenute nella valutazione del prodotto.

Questa opzione comporta il seguente rischio:

- permane il rischio che il veterinario non si adegui appieno alle misure raccomandate destinate a garantire la sua sicurezza personale (per esempio, l'utilizzatore può non staccare l'ago dalla siringa contenente il farmaco).

Nel complesso il CVMP ritiene che i rischi insiti in questa opzione sarebbero i minori. I veterinari hanno conoscenze specifiche in materia di sicurezza dei farmaci, medicina clinica, prassi zootecniche, immobilizzazione e manipolazione degli animali. I veterinari inoltre tendono a mantenersi fisicamente attivi e hanno a che fare con gli animali ogni giorno. Infine, hanno studiato come si custodiscono i prodotti potenzialmente letali e sono abituati a farlo.

6. Ulteriore raccomandazione relativa a una qualsiasi delle opzioni dal n° 3 al n° 5 sulla limitazione della dose di Micotil contenuta in una siringa o delle dimensioni massime della confezione ovvero sulla riformulazione del prodotto

Il CVMP non ha ritenuto necessario raccomandare una limitazione della dose di Micotil contenuta in una siringa. Questo genere di restrizione renderebbe necessarie ulteriori somministrazioni del medicinale allo stesso animale. Se, da un lato, questa soluzione ridurrebbe la massima quantità disponibile in caso di iniezione accidentale da parte dell'utilizzatore, dall'altro lato essa aumenterebbe le probabilità di esposizione accidentale dell'operatore umano. Inoltre, causerebbe maggiore stress negli animali trattati, che dovrebbero essere tenuti immobilizzati più a lungo e a cui dovrebbero essere praticate più iniezioni, con un conseguente calo dei benefici del farmaco a fronte dell'aumento del numero di siti di iniezione. Questa misura, inoltre, avrebbe più probabilità di essere ignorata.

Se si tiene in considerazione la raccomandazione del Comitato di limitare l'uso ai soli veterinari, questa ulteriore riduzione della dimensione massima della confezione appare meno rilevante, dal momento che il prodotto sarebbe manipolato da un veterinario.

Il CVMP non ha ritenuto fattibile o opportuno raccomandare una riformulazione del prodotto per ottenere una concentrazione minore. Ha fatto notare che un medicinale di minore concentrazione comporterebbe, innanzitutto, un aumento del numero di somministrazioni necessarie per ottenere la dose terapeutica. Inoltre, la riformulazione imporrebbe la necessità di effettuare nuovi studi su qualità, sicurezza ed efficacia del medicinale, e ciò non sarebbe fattibile. Infine, la riformulazione finalizzata a ottenere un medicinale di minore concentrazione non necessariamente si risolverebbe in una riduzione tangibile dei rischi, poiché il dosaggio che provoca effetti avversi nell'uomo non è noto e può variare a seconda delle condizioni fisiche della persona.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che:

- il Comitato ha esaminato il deferimento presentato ai sensi dell'Articolo 35 della direttiva 2001/82/CE nell'interesse della Comunità e relativo alla sicurezza per gli utilizzatori nel caso delle autorizzazioni all'immissione in commercio concesse a livello nazionale per Micotil o per i medicinali con diversa denominazione commerciale elencati nell'allegato I del parere;
- il Comitato ha valutato le informazioni fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in risposta all'elenco di domande approvato dal Comitato il 16 giugno 2004 e le informazioni aggiuntive fornite il 12 luglio 2005;
- in merito alla questione del deferimento se sia opportuno o meno armonizzare, nella documentazione del medicinale Micotil, i testi riguardanti la sicurezza degli utilizzatori, il Comitato all'unanimità ha ritenuto necessario armonizzare le avvertenze relative alla sicurezza degli utilizzatori dei medicinali in questione in tutta l'Unione europea, onde garantire un'adeguata sicurezza per gli utilizzatori;
- il Comitato, previo esame della questione del deferimento relativa all'eventualità o meno che il testo riguardante la sicurezza degli utilizzatori nella documentazione del medicinale Micotil sia armonizzato per quanto concerne la restrizione d'uso ai soli veterinari, ha ritenuto a maggioranza che le condizioni d'impiego debbano essere armonizzate come segue "Impiego limitato ai soli medici veterinari"; questa condizione è stata considerata essenziale per un uso sicuro del medicinale veterinario;
- il Comitato, previo esame della questione del deferimento relativa all'eventualità o meno che il testo riguardante la sicurezza degli utilizzatori nella documentazione del medicinale Micotil sia armonizzato per quanto concerne la quantità da somministrare per siringa ai fini della sicurezza degli utilizzatori, all'unanimità non ha ritenuto questa restrizione una misura appropriata per garantire un'adeguata sicurezza degli utilizzatori in tutta l'Unione europea,

il CVMP raccomanda, con una maggioranza di 18 voti su 27, che le prescrizioni relative alla sicurezza degli utilizzatori indicate nelle autorizzazioni all'immissione in commercio concesse a livello nazionale siano armonizzate e che le condizioni d'impiego siano armonizzate secondo la seguente formulazione "Impiego limitato ai soli medici veterinari"; gli aspetti rivisti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto sono illustrati nell'allegato III, mentre le condizioni d'impiego ritenute fondamentali per la sicurezza d'impiego del medicinale, in conformità con l'articolo 36, paragrafo 4, della direttiva 2001/82/CE e successive modifiche, sono riportate nell'allegato IV.

ALLEGATO III

MODIFICHE AL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Al paragrafo 4.4 “Avvertenze specifiche per ciascuna specie di destinazione”

Ovini

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore a 15 kg a causa di un rischio reale di tossicità da sovradosaggio. Per evitare sovradosaggi si raccomanda di pesare con attenzione gli agnelli. L'uso di una siringa da 2 ml o più piccola permette un dosaggio più accurato.

Al paragrafo 4.5 “Precauzioni speciali d'impiego”

“Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il prodotto agli animali”

Avvertenze di sicurezza per l'operatore:

Un'avvertenza in un riquadro su sfondo giallo, recante le seguenti informazioni:

**L'INIEZIONE DI QUESTO FARMACO NELL'UOMO PUÒ ESSERE LETALE –
PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTOINIEZIONE
ACCIDENTALE E ATTENERSI ALLE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E
ALLE INDICAZIONI RIPORTATE DI SEGUITO, VALE A DIRE**

- Questo medicinale può essere somministrato soltanto da un veterinario.
- Non trasportare mai una siringa piena di Micotil con l'ago inserito. L'ago deve essere applicato sulla siringa solo al momento di riempire la siringa stessa o al momento di praticare l'iniezione. In ogni altro momento l'ago deve essere tenuto separato dalla siringa.
- Non utilizzare sistemi di iniezione automatica.
- Assicurarci che gli animali, compresi quelli che si trovano nelle vicinanze, siano stati adeguatamente immobilizzati.
- Non lavorare da soli quando si usa Micotil.
- In caso di iniezione nell'uomo, CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO; mostrare al medico il flaconcino o il foglietto illustrativo. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito dell'iniezione.

Ulteriori avvertenze di sicurezza per l'operatore:

- Evitare il contatto con gli occhi.
- Può provocare irritazione a contatto con la pelle. Lavarsi le mani dopo l'uso.

NOTA PER IL MEDICO

IN ALCUNI CASI LA SOMMINISTRAZIONE DI QUESTO FARMACO NELL'UOMO HA CAUSATO IL DECESSO.

Particolarmente a rischio di effetti tossici è il sistema cardiovascolare; gli effetti tossici possono essere dovuti al blocco dei canali del calcio. Si consiglia di valutare l'opportunità di somministrare cloruro di calcio per endovena nel caso si abbia la certezza dell'avvenuta esposizione alla tilmicosina.

Negli studi sui cani la tilmicosina ha indotto un effetto inotropo negativo con conseguente tachicardia nonché una riduzione della pressione arteriosa sistemica e della pressione arteriosa differenziale.

NON SOMMINISTRARE ADRENALINA O ANTAGONISTI BETA-ADRENERGICI COME PROPRANOLOLO.

Nei maiali l'effetto letale indotto dalla tilmicosina è potenziato dall'adrenalina.

Nei cani il trattamento con cloruro di calcio somministrato per via endovenosa ha dimostrato di avere un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro nonché di indurre miglioramenti in termini di pressione vascolare e tachicardia.

I dati preclinici e una relazione clinica isolata suggeriscono che l'infusione di cloruro di calcio può contribuire a invertire nell'uomo i cambiamenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca indotti dalla tilmicosina.

Si deve valutare l'opportunità di somministrare dobutamina, la quale, pur non avendo alcun influsso sulla tachicardia, produce tuttavia effetti inotropi positivi.

Poiché la tilmicosina persiste nei tessuti per qualche giorno, il sistema cardiovascolare deve essere monitorato costantemente e deve essere somministrato un trattamento di supporto.

Si consiglia ai medici che hanno in cura pazienti esposti a questo composto di consultare il centro antiveleni nazionale al seguente numero di telefono: *(riportare qui il numero di telefono del centro)*.

Al paragrafo 4.9 "Quantità da somministrare e via di somministrazione"

Modalità di somministrazione:

Estrarre la dose necessaria dal flaconcino e staccare la siringa dall'ago. Nell'eventualità in cui si debba trattare un gruppo di animali, lasciare l'ago nel flaconcino per le dosi successive. Immobilizzare l'animale e inserire un secondo ago nel tessuto sottocutaneo del sito di iniezione. Si raccomanda di praticare l'iniezione in una plica cutanea al di sopra della gabbia toracica e dietro la spalla. Collegare la siringa all'ago e iniettare alla base della plica cutanea. Non somministrare più di 20 ml nello stesso sito di iniezione.

Al paragrafo 5.1 "Proprietà farmacodinamiche"

Dopo la somministrazione di tilmicosina per via orale o parenterale, il principale organo bersaglio della tossicità è il cuore. Tra i principali effetti cardiaci si annoverano aumento della frequenza cardiaca (tachicardia) e diminuzione della contrattilità (stato inotropo negativo). La tossicità cardiovascolare può essere dovuta al blocco dei canali del calcio.

Nei cani il trattamento con CaCl₂ dopo la somministrazione di tilmicosina ha avuto un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro nonché variazioni della pressione vascolare e della frequenza cardiaca.

Nei cani la dobutamina contrasta in parte gli effetti inotropi negativi indotti dalla tilmicosina. In questi animali gli antagonisti beta-adrenergici (come il propranololo) esacerbano l'effetto inotropo negativo della tilmicosina.

Nei maiali l'iniezione intramuscolare di 10 mg di tilmicosina/kg ha provocato aumento della frequenza respiratoria, emesi e convulsioni; la somministrazione di 20 mg/kg di tilmicosina ha causato il decesso di 3 maiali su 4, mentre la dose di 30 mg/kg ha comportato il decesso di tutti e quattro i maiali utilizzati per lo studio. Per 2-6 volte l'iniezione endovena di 4,5 fino a 5,6 mg di tilmicosina/kg, seguita dall'iniezione endovena di 1 ml di epinefrina (1/1000), ha avuto come esito il decesso di tutti e 6 i suini trattati. Tutti i suini trattati con 4,5-5,6 mg di tilmicosina/kg endovena senza somministrazione di epinefrina sono sopravvissuti. Questi risultati suggeriscono che la somministrazione per via endovenosa di epinefrina può essere controindicata.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Impiego limitato ai soli medici veterinari.

Inoltre, le revisioni introdotte nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto devono essere apportate sull'etichettatura e nel foglietto illustrativo come di seguito indicato.

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

SCATOLA ESTERNA – TUTTE LE CONFEZIONI AUTORIZZATE

7. MODALITÀ E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Modalità di somministrazione:

Estrarre la dose necessaria dal flaconcino e staccare la siringa dall'ago. Dovendo trattare più animali, lasciare l'ago nel flaconcino come ago di prelievo per le dosi successive. Immobilizzare l'animale e inserire un ago separato nel tessuto sottocutaneo del sito di iniezione. Si raccomanda di praticare l'iniezione in una plica cutanea al di sopra della gabbia toracica e dietro la spalla. Collegare la siringa all'ago e iniettare alla base della plica cutanea. Non somministrare più di 20 ml nello stesso sito di iniezione.

Ovini

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore a 15 kg a causa di un rischio reale di tossicità da sovradosaggio. Per evitare sovradosaggi si raccomanda di pesare con attenzione gli agnelli. L'uso di una siringa da 2 ml o più piccola permette un dosaggio più accurato.

9. AVVERTENZE SPECIFICHE

Avvertenze di sicurezza per l'operatore:

Un'avvertenza in un riquadro su sfondo giallo, recante le seguenti informazioni:

**L'INIEZIONE DI QUESTO FARMACO NELL'UOMO PUÒ ESSERE LETALE –
PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTOINIEZIONE
ACCIDENTALE E ATTENERSI ALLE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E
ALLE INDICAZIONI RIPORTATE DI SEGUITO, VALE A DIRE**

- Questo medicinale può essere somministrato soltanto da un veterinario.
- Non trasportare mai una siringa piena di Micotil con l'ago inserito. L'ago deve essere applicato sulla siringa solo al momento di riempire la siringa stessa o al momento di praticare l'iniezione. In ogni altro momento l'ago deve essere tenuto separato dalla siringa.
- Non utilizzare sistemi di iniezione automatica.
- Assicurarsi che gli animali, compresi quelli che si trovano nelle vicinanze, siano stati adeguatamente immobilizzati.
- Non lavorare da soli quando si usa Micotil.
- In caso di iniezione nell'uomo, CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO; mostrare al medico il flaconcino o il foglietto illustrativo. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito dell'iniezione.

Ulteriori avvertenze di sicurezza per l'operatore:

- Evitare il contatto con gli occhi.
- Può provocare irritazione a contatto con la pelle. Lavarsi le mani dopo l'uso.

NOTA PER IL MEDICO:

Per ulteriori informazioni si prega di leggere la parte interna dell'etichetta o il foglietto illustrativo

13. LA SCRITTA “ESCLUSIVAMENTE PER USO VETERINARIO” E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Esclusivamente per uso veterinario. Da fornire soltanto su prescrizione veterinaria.

Impiego limitato ai soli medici veterinari.

INFORMAZIONI DETTAGLIATE RIPORTATE SULLA CONFEZIONE

ETICHETTA DIRETTA (FLACONCINO) – TUTTE LE CONFEZIONI AUTORIZZATE

7. MODALITÀ E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglietto illustrativo prima dell'uso.

9. AVVERTENZE SPECIFICHE

Sul lato esterno dell'etichetta staccabile

Avvertenze di sicurezza per l'operatore:

Un'avvertenza in un riquadro su sfondo giallo, recante le seguenti informazioni:

**L'INIEZIONE DI QUESTO FARMACO NELL'UOMO PUÒ ESSERE LETALE –
PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTOINIEZIONE
ACCIDENTALE E ATTENERSI ALLE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E
ALLE INDICAZIONI RIPORTATE DI SEGUITO, VALE A DIRE**

- Questo medicinale può essere somministrato soltanto da un veterinario.
- Non trasportare mai una siringa piena di Micotil 300 con l'ago inserito. L'ago deve essere applicato sulla siringa solo al momento di riempire la siringa stessa o al momento di praticare l'iniezione. In ogni altro momento l'ago deve essere tenuto separato dalla siringa.
- Non utilizzare sistemi di iniezione automatica.
- Assicurarsi che gli animali, compresi quelli che si trovano nelle vicinanze, siano stati adeguatamente immobilizzati.
- Non lavorare da soli quando si usa Micotil 300.
- In caso di iniezione nell'uomo, **CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO**; mostrare al medico questo flaconcino o il foglietto illustrativo. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito dell'iniezione.

Ulteriori avvertenze di sicurezza per l'operatore:

- Evitare il contatto con gli occhi.
- Può provocare irritazione a contatto con la pelle. Lavarsi le mani dopo l'uso.

NOTA PER IL MEDICO:

Per ulteriori informazioni si prega di leggere la parte interna dell'etichetta o il foglietto illustrativo

NOTA PER IL MEDICO

IN ALCUNI CASI LA SOMMINISTRAZIONE DI QUESTO FARMACO NELL'UOMO HA CAUSATO IL DECESSO.

Particolarmente a rischio di effetti tossici è il sistema cardiovascolare; gli effetti tossici possono essere dovuti al blocco dei canali del calcio. Si consiglia di valutare l'opportunità di somministrare cloruro di calcio per endovena soltanto nel caso in cui si abbia la certezza dell'avvenuta esposizione alla tilmicosina.

Negli studi sui cani la tilmicosina ha indotto un effetto inotropo negativo con conseguente tachicardia nonché una riduzione della pressione arteriosa sistemica e della pressione arteriosa differenziale.

NON SOMMINISTRARE ADRENALINA O ANTAGONISTI BETA-ADRENERGICI COME PROPRANOLOLO.

Nei maiali l'effetto letale indotto dalla tilmicosina è potenziato dall'adrenalina.

Nei cani il trattamento con cloruro di calcio somministrato per via endovenosa ha dimostrato di avere un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro nonché di indurre miglioramenti in termini di pressione vascolare e tachicardia.

I dati preclinici e una relazione clinica isolata suggeriscono che l'infusione di cloruro di calcio può contribuire a invertire nell'uomo i cambiamenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca indotti dalla tilmicosina.

Si deve valutare l'opportunità di somministrare dobutamina, la quale, pur non avendo alcun influsso sulla tachicardia, produce tuttavia effetti inotropi positivi.

Poiché la tilmicosina persiste nei tessuti per qualche giorno, il sistema cardiovascolare deve essere monitorato costantemente e deve essere somministrato un trattamento di supporto.

Si consiglia ai medici che hanno in cura pazienti esposti a questo composto di consultare il centro antiveneni nazionale al seguente numero di telefono: *(riportare qui il numero di telefono del centro)*.

13. LA SCRITTA "ESCLUSIVAMENTE PER USO VETERINARIO" E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Esclusivamente per uso veterinario. Da fornire soltanto su prescrizione veterinaria.

Impiego limitato ai soli medici veterinari.

B. FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

8. DOSAGGIO PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Modalità di somministrazione:

Estrarre la dose necessaria dal flaconcino e staccare la siringa dall'ago. Dovendo trattare più animali, lasciare l'ago nel flaconcino come ago di prelievo per le dosi successive. Immobilizzare l'animale e inserire un ago separato nel tessuto sottocutaneo del sito di iniezione. Si raccomanda di praticare l'iniezione in una plica cutanea al di sopra della gabbia toracica e dietro la spalla. Collegare la siringa all'ago e iniettare alla base della plica cutanea. Non somministrare più di 20 ml nello stesso sito di iniezione.

9. CONSIGLI PER UNA CORRETTA SOMMINISTRAZIONE

Ovini

Non somministrare ad agnelli di peso inferiore a 15 kg a causa di un rischio reale di tossicità da sovradosaggio. Per evitare sovradosaggi si raccomanda di pesare con attenzione gli agnelli. L'uso di una siringa da 2 ml o più piccola permette un dosaggio più accurato.

12. AVVERTENZE SPECIFICHE

Avvertenze di sicurezza per l'operatore:

Un'avvertenza in un riquadro su sfondo giallo, recante le seguenti informazioni:

**L'INIEZIONE DI QUESTO FARMACO NELL'UOMO PUÒ ESSERE LETALE –
PRESTARE LA MASSIMA ATTENZIONE PER EVITARE L'AUTOINIEZIONE
ACCIDENTALE E ATTENERSI ALLE ISTRUZIONI DI SOMMINISTRAZIONE E
ALLE INDICAZIONI RIPORTATE DI SEGUITO, VALE A DIRE**

- Questo medicinale può essere somministrato soltanto da un veterinario.
- Non trasportare mai una siringa piena di Micotil con l'ago inserito. L'ago deve essere applicato sulla siringa solo al momento di riempire la siringa stessa o al momento di praticare l'iniezione. In ogni altro momento l'ago deve essere tenuto separato dalla siringa.
- Non utilizzare sistemi di iniezione automatica.
- Assicurarsi che gli animali, compresi quelli che si trovano nelle vicinanze, siano stati adeguatamente immobilizzati.
- Non lavorare da soli quando si usa Micotil.
- In caso di iniezione nell'uomo, CONSULTARE IMMEDIATAMENTE UN MEDICO; mostrare al medico questo foglietto illustrativo o il flaconcino. Applicare un impacco freddo (non direttamente il ghiaccio) sul sito dell'iniezione.

Ulteriori avvertenze di sicurezza per l'operatore:

- Evitare il contatto con gli occhi.
- Può provocare irritazione a contatto con la pelle. Lavarsi le mani dopo l'uso.

NOTA PER IL MEDICO

IN ALCUNI CASI LA SOMMINISTRAZIONE DI QUESTO FARMACO NELL'UOMO HA CAUSATO IL DECESSO.

Particolarmente a rischio di effetti tossici è il sistema cardiovascolare; gli effetti tossici possono essere dovuti al blocco dei canali del calcio. Si consiglia di valutare l'opportunità di somministrare cloruro di calcio per endovena nel caso si abbia la certezza dell'avvenuta esposizione alla tilmicosina.

Negli studi sui cani la tilmicosina ha indotto un effetto inotropo negativo con conseguente tachicardia nonché una riduzione della pressione arteriosa sistemica e della pressione arteriosa differenziale.

NON SOMMINISTRARE ADRENALINA O ANTAGONISTI BETA-ADRENERGICI COME PROPRANOLOLO.

Nei maiali l'effetto letale indotto dalla tilmicosina è potenziato dall'adrenalina.

Nei cani il trattamento con cloruro di calcio somministrato per via endovenosa ha dimostrato di avere un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro nonché di indurre miglioramenti in termini di pressione vascolare e tachicardia.

I dati preclinici e una relazione clinica isolata suggeriscono che l'infusione di cloruro di calcio può contribuire a invertire nell'uomo i cambiamenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca indotti dalla tilmicosina.

Si deve valutare l'opportunità di somministrare dobutamina, la quale, pur non avendo alcun influsso sulla tachicardia, produce tuttavia effetti inotropi positivi.

Poiché la tilmicosina persiste nei tessuti per qualche giorno, il sistema cardiovascolare deve essere monitorato costantemente e deve essere somministrato un trattamento di supporto.

Si consiglia ai medici che hanno in cura pazienti esposti a questo composto di consultare il centro antiveleni nazionale al seguente numero di telefono: *(riportare qui il numero di telefono del centro)*.

15. ALTRE INFORMAZIONI

Dopo la somministrazione di tilmicosina per via orale o parenterale, il principale organo bersaglio della tossicità è il cuore. Tra i principali effetti cardiaci si annoverano aumento della frequenza cardiaca (tachicardia) e diminuzione della contrattilità (stato inotropo negativo). La tossicità cardiovascolare può essere dovuta al blocco dei canali del calcio.

Nei cani il trattamento con CaCl₂ dopo la somministrazione di tilmicosina ha avuto un effetto positivo sullo stato inotropo del ventricolo sinistro nonché variazioni della pressione vascolare e della frequenza cardiaca.

Nei cani la dobutamina contrasta in parte gli effetti inotropi negativi indotti dalla tilmicosina. In questi animali gli antagonisti beta-adrenergici (come il propranololo) esacerbano l'effetto inotropo negativo della tilmicosina.

Nei maiali l'iniezione intramuscolare di 10 mg di tilmicosina/kg ha provocato aumento della frequenza respiratoria, emesi e convulsioni; la somministrazione di 20 mg/kg di tilmicosina ha causato il decesso di 3 maiali su 4, mentre la dose di 30 mg/kg ha comportato il decesso di tutti e quattro i maiali utilizzati per lo studio. Per 2-6 volte l'iniezione endovena di 4,5 e 5,6 mg di tilmicosina/kg, seguita dall'iniezione endovena di 1 ml di epinefrina (1/1000), ha avuto come esito il decesso di tutti e 6 i suini trattati. Tutti i suini trattati con 4,5 e 5,6 mg di tilmicosina/kg endovena senza somministrazione di epinefrina sono sopravvissuti. Questi risultati suggeriscono che la somministrazione per via endovenosa di epinefrina può essere controindicata.