

I. Melléklet

Az állatgyógyászati készítmények neveinek, gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, a célállatfajoknak, az alkalmazási módoknak, forgalombahozatali engedélyek tagállamokbeli jogosultjainak felsorolása.

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Nemzetközi szabadnév	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat fajok	Alkalmazási mód
Ausztria	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels AUSZTRIA	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Subcutan injekció
Belgium	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIUM	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh	Subcutan injekció
Cseh Köztársaság	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien AUSZTRIA	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Subcutan injekció
Németország	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen NÉMETORSZÁG	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Subcutan injekció
Franciaország	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANCIAORSZÁG	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Subcutan injekció
Görögország	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna AUSZTRIA	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh	Subcutan injekció

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Nemzetközi szabadnév	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Célállat fajok	Alkalmazási mód
Spanyolország	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANYOLORSZÁG	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Subcutan injekció
Magyarország	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Bécs AUSZTRIA	Micotil 300 mg/ml oldatos injekció A.U.V.	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh	Szubkután injekció
Írország	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL EGYESÜLT KIRÁLYSÁG	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh	Subcutan injekció
Olaszország	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino OLASZORSZÁG	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh, nyúl	Subcutan injekció
Hollandia	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLLANDIA	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh	Subcutan injekció
Portugália	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGÁLIA	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha	Subcutan injekció

EU/EGT tagállam	A forgalomba hozatali engedély jogosultja	Név	Nemzetközi szabadnév	Hatásereősség	Gyógyszerforma	Célállat fajok	Alkalmazási mód
Egyesült Királyság	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL EGYESÜLT KIRÁLYSÁG	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Oldatos injekció	Szarvasmarha, juh	Subcutan injekció

II. Melléklet

Tudományos következtetések és az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a használati utasítás módosításának indoklása

A Micotil 300 mg/ml Injectie és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

1. Bevezetés

A Micotil 300 Injectie milliliterenként 300 mg tilmikozint tartalmazó oldatos injekció. A tilmikozin egy tilozinból szintetizált makrolid antibiotikum, melynek antibakteriális spektruma hasonló a tilozinéhoz, fokozott hatással a *Pasteurella multocida*-val és a *Mannheimia haemolytica*-val szemben. A Micotil 300 Injectie és kapcsolódó nevek szarvasmarhák, birkák és nyulak esetében a tilmikozinra érzékeny mikroorganizmusok által okozott különféle fertőzések kezelésére engedélyezett állatgyógyászati készítmények.

2012. április 24-én Hollandia a módosított 2001/82/EK irányelv 34. cikke (1) bekezdése szerinti beterveztést nyújtott be az Európai Gyógyszerügynökség állatgyógyászati készítmények bizottságának (CVMP) a Micotil 300 mg/ml Injectie és kapcsolódó nevek vonatkozásában. Hollandia beterveztése szerint az EU tagállamok eltérő nemzeti határozatai következtében a Micotil 300 mg/ml Injectie és kapcsolódó nevek terméktájékoztatói eltérnek egymástól.

Az alkalmazási előírások az alábbi területen mutatnak jelentősebb eltéréseket:

- Céllálatfajok;
- Javallatok;
- Adagolás;
- Élelmezés-egészségügyi várakozási idő.

2. A rendelkezésre álló adatok ismertetése

Szarvasmarha

A szarvasmarhák légúti betegségeinek európai izolátumokból származó tilmikozin *in vitro* mikrobiológiai adatai több időszakban is megjelentek (2002-2004, 2004-2006, valamint 2009-2013). Az ezen izolátumokban mért MIC értékek nem mutattak emelkedett MIC szintet a *Pasteurella multocida*-nál (az izolátumok 97%-a érzékeny volt a tilmikozinra), így az ismert adatok alapján nem volt megfigyelhető rezisztencia-növekedési trend a szarvasmarhák légúti betegségeinek egyik legjelentősebb kórokozójával szemben. A *Mannheimia haemolytica* izolátumoknál kismértékű MIC növekedés volt megfigyelhető az elmúlt évtizedben, az izolátumok többsége (83%) klinikailag érzékeny volt a tilmikozinra. A nemrégiben izolált európai törzsek MIC₉₀ adatait be kell emelni az alkalmazási előírás 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok fejezetébe.

Számos, az elmúlt 20 évben végzett, természetesen fertőződött, különböző korú tüdőgyulladásos szarvasmarhák külső/területi vizsgálata arra utal, hogy a tilmikozin nem kevésbé hatásos az egyéb pozitív kontrollokhoz képest, legyenek azok hosszú hatású antibiotikumok, vagy két antibiotikum kombinációi. Orrváladék és tüdőszövet bakteriológiai vizsgálatai arra derítették fényt, hogy borjaknál a tüdőgyulladás legjelentősebb kórokozói az *M. haemolytica* és a *P. multocida*.

A bizottság úgy vélte, hogy a javasolt javallatot „*M. haemolytica* és *P. multocida* okozta légúti fertőzések kezelése” az adatok megfelelően alátámasztották.

A *Haemophilus (Actinobacillus)*, valamint a *Mycoplasma* vonatkozásában a bizottság úgy vélte, hogy az alátámasztó adatok nem voltak elégségesek, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy eltávolítja a *Haemophilus (Actinobacillus)*-t, valamint a *Mycoplasma*-t a szarvasmarhák légúti javallatai közül.

Nem nyújtottak be olyan adatot, ami alátámasztotta volna a „kontroll” kifejezést. Továbbá, a javasolt javallat szövege „... és egyéb, a tilmikozinra érzékeny mikroorganizmusok” nincs összhangban a CVMP bírálati dokumentációjának ajánlásaival a makrolidokra, linkozamidokra és a streptograminokra vonatkozóan (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹, valamint a CVMP alkalmazási előírás antimikrobákra irányelvvel (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)²

Így a hozzáférhető adatok alapján a bizottság szerint a szarvasmarhák légúti javallatára az elfogadható és sokkal pontosabb leírás a javasolt 10 mg/ttkg alapján a következő: „Szarvasmarhák *Mannheimia haemolytica* és *Pasteurella multocida* okozta légúti megbetegedésének kezelése.”

Ami a szarvasmarhák interdigitális necrobacillosisának kezelését illeti, az *in vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy a szarvasmarhákban interdigitális necrobacillosist okozó jelentősebb patogén törzsek MIC értékei (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) - a *treponema* fertőzések kivételével – elérhetők a bőralatti zsírszövetben 10 mg/ttkg tilmikozin egyszeri szubkután injekcióban adása után.

A klinikai vizsgálatoknál interdigitális necrobacillosissal természetesen fertőződött szarvasmarhákat tanulmányoztak bakteriológiai diagnózis nélkül. Az elérhető adatok alapján igazolódott az 5-10 mg/ttkg javasolt dózis, bár az *in vitro* MIC vizsgálatokkal kombinált farmakokinetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a 10 mg/ttkg-os adagolás a választandó a szarvasmarhákban interdigitális necrobacillosist okozó jelentősebb patogének kezelésekor.

Így a hozzáférhető adatok alapján a bizottság szerint a „szarvasmarhák interdigitális necrobacillosisának kezelése” javallat a 10 mg/ttkg javasolt dózis mellett fogadható el.

A javasolt 10 mg/ttkg dózisz szubkután injekció beadása után a lebomlás során visszamaradó anyagok adatai alapján marhahús és belsőségek esetében a 70 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő támogatható.

A javasolt 10 mg/ttkg dózisz szubkután injekció beadása után a lebomlás során visszamaradó anyagok adatai alapján tehéntej esetében a 36 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő támogatható. Aggodalomra adhat okot, hogy ha a készítményt, akkor kapja az állat, amikor elapadt a teje, reziduumok maradhatnak a tejben a szülés után még néhány napig. Ezért a bizottság véleménye szerint az alábbi figyelmeztetésnek szerepelnie kell az alkalmazási előírás 4.11-es Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k) fejezetében: „Ha a terméket a tehen akkor kapta, amikor elapadt a teje (az alkalmazási előírás 4.7 fejezetével összhangban), ellés után 36 napig a tehéntej emberi fogyasztása nem használható fel.”

Birka

A tolerálhatósági vizsgálatok egyértelműen bizonyítják, hogy a szubkután adott 20 mg/ttkg tilmikozin injekció a 7-11 kilós bárányoknál toxikus volt, és halálhoz vezetett. A 40 kilós birkák ellenállóbbak voltak, és túléltek a 150 mg/ttkg szubkután adagot is, ataxiássá és letargiássá válva. A 30 mg/ttkg-os adag fokozott légzésszámot eredményezett. Néha (12-ből egyszer) a szubkután adott tilmikozin injekció után fájdalomreakciót figyeltek meg.

1992-ben végzett *in vitro* vizsgálatok alapján a farmakokinetikai vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a tilmikozin koncentrációja a tüdőben több mint 3 napig meghaladhatja a 2 µg/ml-t, ami a terápiás dózis *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (korábbi névén *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* és *Mycoplasma ovipneumonia* esetében. Egy *M. haemolytica*-ra vonatkozó mesterséges légúti fertőzéses vizsgálat során egyszer alkalmazott 10 mg/ttkg szubkután injekció jelentős állapotjavulást eredményezett a kontrollcsoporthoz képest. Természetes úton *M.*

¹ CVMP Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) -

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

² CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) -

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

haemolytica-val fertőződött birkákon végzett vizsgálatokban 3 nappal az egyszeri, szubkután 10 mg/ttkg tilmikozin injekció beadása után egyértelműen csökkent a testhőmérséklet, a dyspnoea mértéke és a viselkedési zavar. Nem volt különbség a tilmikozincsoport és a hosszúhatású antibiotikumot kapó kontrollcsoport között.

A bizottság úgy vélte, hogy a javasolt javallatot „*M. haemolytica* okozta légúti fertőzések kezelése” az adatok megfelelően alátámasztották. Ami a *P. multocida*-t illeti, a szarvasmarhánál nyert információk alapján arra a következtetésre jutottak, hogy ez a kórokozó a javallatban maradhat.

A *Haemophilus (Actinobacillus)*, valamint a *Mycoplasma* vonatkozásában a bizottság úgy vélte, hogy az alátámasztó adatok ennél a két kórokozónál nem voltak elégségesek, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy eltávolítja a *Haemophilus (Actinobacillus)*-t, valamint a *Mycoplasma*-t a birkák légúti javallatából.

Nem nyújtottak be olyan adatot, ami alátámasztotta volna a „kontroll” kifejezést. Továbbá, a javasolt javallat szövege „... és egyéb, a tilmikozinra érzékeny mikroorganizmusok” nincs összhangban a CVMP bírálati dokumentációjának ajánlásaival a makrolidokra, linkozamidokra és streptograminokra vonatkozóan (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹, valamint a CVMP alkalmazási előírás antimikrobákra irányelvvel (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)²

Így a hozzáférhető adatok alapján a bizottság szerint birkák esetében az elfogadható légúti javallat a javasolt 10 mg/ttkg dózis mellett a következő: „*Mannheimia haemolytica* és *Pasteurella multocida* okozta légúti fertőzések kezelése.”

Birkák *Dichelobacter nodosus* és *Fusobacterium necrophorum* okozta lábüszkösödésének kezelése vonatkozásában az *in vitro* vizsgálatok azt bizonyították, hogy számos, birkáknál lábüszkösödést okozó baktérium MIC értékei (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) érzékenységet mutatnak a tilmikozinra, bár egyes törzsek rezisztensek rá. A farmakokinetikai adatok alapján az 5, illetve 10 mg/ttkg szubkután adott injekció után a tilmikozin jó eloszlást mutatott a birkák bőrében. Egy számos esetet tartalmazó területi klinikai vizsgálatban az 5, illetve 10 mg/ttkg dózisban adott tilmikozinnal végzett kezelés eredményeként jobb gyógyulási arány volt megfigyelhető, mint a kontrollcsoportnál (amoxicillin 15 mg/ttkg). A relapszusok aránya alacsonyabb volt a 10 mg/ttkg tilmikozint kapó csoportnál, ami arra utal, hogy lehetőség szerint ezt a dózist kell alkalmazni.

Így a hozzáférhető adatok alapján a bizottság szerint a „birkák *Dichelobacter nodosus* és *Fusobacterium necrophorum* okozta lábüszkösödésének kezelése” a 10 mg/ttkg javasolt dózis mellett fogadható el.

Ami a *Staphylococcus aureus* és *Mycoplasma agalactiae* okozta heveny juh-tőgygyulladás kezelését illeti, a *Staphylococcus aureus* és a *Mycoplasma agalactiae* a MIC értékek alapján (*S. aureus* MIC <0,25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0,5 µg/ml) érzékenynek bizonyult a tilmikozinra. A tilmikozinnak a 3. napon a tejben mért koncentrációja 1,2 µg/ml volt, ami arra utal, hogy a kórokozók MIC értékeinek többsége felett volt a koncentráció. Egy *Staphylococcus aureus*-t tanulmányozó vizsgálatban a tilmikozin kezelés (egyszeri, 10 mg/ttkg szubkután injekció) anyajuhoknál szignifikánsan kevesebb elhullást és normális tőgyet eredményezett a 10. napon, bár a tejminták még bakteriológiailag pozitívak voltak a kezelt állatoknál a 10. napon. Egy területi vizsgálatban, amelyben *Mycoplasma agalactiae*-vel természetes úton fertőződött tőgygyulladásos birkákat tanulmányoztak, az egyszeri 10 mg/ttkg szubkután adott tilmikozin szignifikánsan kevesebb tejpontot és teljes tőgypontot eredményezett, mint a hosszúhatású oxitetraciklin. A 10. napon a tilmikozin még mindig alacsonyabb tőgypontot mutatott, bár ez már nem volt szignifikáns. A CVMP arra a következtetésre jutott, hogy mivel erre a javallatra korlátozott számban állnak rendelkezésre állatgyógyászati készítmények, valamint a feltételezhető hatástalanságról szóló riportok hiányában a „*Staphylococcus aureus* és *Mycoplasma agalactiae* okozta juh-tőgygyulladás kezelésére” javallat megmaradhat, de módosítva, ami jobban tükrözi a vizsgálati eredményeket: „*Staphylococcus aureus* és *Mycoplasma agalactiae* okozta akut juh-tőgygyulladás kezelésére”. Az

alkalmazási előírás 4.4 Különleges figyelmeztetések fejezetben minden egyes fajnál ki kell jelenteni, hogy a klinikai vizsgálatban nem bizonyított a bakteriológiai gyógyulás.

A „*Chlamydia psittaci* okozta, anyajuhoknál jelentkező abortuszjárvány kitörésének kontrolljára szolgáló segédeszköz” javallatot csak pozitív kontrolladatok támasztották alá. A kezelés preventívnek tűnik, ami nincs összhangban az antibiotikumok körültekintő alkalmazási elvével. A „*Chlamydia psittaci* okozta, anyajuhoknál jelentkező abortuszjárvány kitörésének kontrolljára szolgáló segédeszköz” javasolt javallattal szemben a CVMP által emelt súlyos kifogások következtében a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy eltávolítja az erre a javallatra vonatkozó összes hivatkozást a terméktájékoztatóból.

A javasolt 10 mg/ttkg dóziszú szubkután injekció beadása után a lebomlás során visszamaradó anyagok adatai alapján birkahús és belsőségek esetében a 42 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő támogatható.

A javasolt 10 mg/ttkg dóziszú szubkután injekció beadása után a lebomlás során visszamaradó anyagok adatai alapján juhtej esetében a 18 napos élelmezés-egészségügyi várakozási idő támogatható. Aggodalomra adhat okot, hogy ha a készítményt, akkor kapja az állat, amikor elapadt a teje, reziduumok maradhatnak a tejben a szülés után még néhány napig. Ezért a bizottság véleménye szerint az alábbi figyelmeztetésnek szerepelnie kell az alkalmazási előírás 4.11-es Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k) fejezetében: „Ha a terméket a juh akkor kapta, amikor elapadt a teje (az alkalmazási előírás 4.7 fejezetével összhangban), ellés után 18 napig a tej emberi fogyasztása nem használható fel.”

Nyulak

Egy klinikai vizsgálatban a Pasteurellosis kezelésére 25 mg/ttkg dózist alkalmaztak. Mivel nyulaknál nem történtek dóziskereső vizsgálatok, az elérhető adatok alapján nem lehet arra a következtetésre jutni, hogy a Pasteurellosis gyógyítható a tilmikozin javasolt 10 mg/ttkg-os dóziséval. *Bordetella bronchiseptica* nem lett izolálva sem klinikai, sem preklinikai vizsgálatban, valamint *in vitro* vizsgálat sem történt ezzel a baktériummal. *Staphylococcus aureus* nem lett izolálva semmilyen preklinikai vagy klinikai vizsgálatban.

A második klinikai vizsgálat, amelyben a tilmikozin hatásosságát tanulmányozták a reproduktív betegségekkel szemben, nem mutatott rosszabb hatásosságot, mint a pozitív kontrollcsoport (penicillin és aminoglikozid kombinációja), jóllehet negatív kontrollok nem kerültek bevonásra. Ezért nehéz értékelni a tilmikozin hatásosságát, mivel semmilyen bakteriológiai diagnózis nem történt, és mind a tilmikozin, mind a pozitív kontroll szer preventív lett alkalmazva, 5 nappal az ellés előtt.

Mindent egybevetve, azt a következtetést lehet levonni, hogy nyulaknál a javasolt javallatot alátámasztó adatok alig vannak, vagy egyáltalán nincsenek.

Továbbá a termék biztonsági zónája nincs összhangban a termék biztonságos adásával nyulaknál, mivel nagyon kis mennyiséget kellene adni. Ha injekcióban adják, a tilmikozinnak nagyon keskeny a biztonsági zónája. Ez 2005-ben arra vezette a CVMP-t, hogy a Micotil alkalmazását a 15 kilogramm feletti juhokra korlátozza, és csak állatorvos adhassa be (2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti Micotil 300 betérjesztési eljárás (EMEA/V/A/010)). Ez a birkáknál fennálló korlátozás nehezen „élhet együtt” a nyulaknál történő engedélyezéssel, melyeknek a súlya kevesebb, mint 5 kilogramm (a nyulakat általában 2,5 kg-os súlyuknál vágják le) A tilmikozin adagja 10 mg/ttkg, vagyis 1 ml 30 ttkg-ra vonatkoztatva. Egy 5 kilós nőstény nyúlnál ez 0,1 ml terméket jelentene, egy fiatal nyúlnál pedig körülbelül 0,05 ml-t. Ilyen kis adagnál nagy a valószínűsége a túladagolásnak.

A fentebbi adatok figyelembe vételével, valamint a CVMP által a termék nyulaknál történő alkalmazásával szemben emelt súlyos kifogások következtében a forgalomba hozatali engedély

jogosultja egyetértett azzal, hogy eltávolítja a nyulakra vonatkozó összes hivatkozást a terméktájékoztatóból.

3. Előny-kockázat értékelés

Számos vizsgálat bizonyította, hogy a 10 mg/ttkg tilmikozin hatásos szarvasmarhánál és birkánál az *M. haemolytica* és *P. multocida* által okozott légúti fertőzésekkel szemben.

Mivel az *M. haemolytica* MIC értékei növekedést mutattak az elmúlt évtizedben, a nemrégiben izolált európai törzsek MIC₉₀ adatait be kell emelni az alkalmazási előírás 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok fejezetébe.

Az elérhető adatok bizonyították, hogy a tilmikozin hatásos a javasolt 10 mg/ttkg dózisban szarvasmarhák interdigitális necrobacillosisával és birkák lábúszkösödésével szemben.

A vizsgálatok bizonyították, hogy a tilmikozin 10 mg/ttkg dózisban hatásos birkák esetében az akut tőgygyulladás kezelésében, melyet *Staphylococcus aureus* és *Mycoplasma agalactiae* okoz, bár a bakteriológiai gyógyulás nem bizonyított. Az alkalmazási előírás 4.4 Különleges figyelmeztetések fejezetben minden egyes fajnál ki kell jelteni, hogy a klinikai vizsgálatban nem bizonyított a bakteriológiai gyógyulás.

A termék nyulaknál történő alkalmazására, valamint a „*Chlamydia psittaci* okozta, anyajuhoknál jelentkező abortuszjárvány kitörésének kontrolljára szolgáló segédeszköz” javasolt javallatra vonatkozóan a CVMP által emelt súlyos kifogások következtében a forgalomba hozatali engedély jogosultja egyetértett azzal, hogy eltávolítja a nyulakra, valamint a juhok abortuszjárványára vonatkozó összes hivatkozást a terméktájékoztatóból.

A szarvasmarhákra és birkákra vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idők tekintetében aggodalomra adhat okot, hogy ha a készítményt, akkor kapja az állat, amikor elapadt a teje, reziduumok maradhatnak a tejben a szülés után még néhány napig. Ezért az alábbi figyelmeztetéseknek szerepelniük kell az alkalmazási előírás 4.11-es Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k) fejezetében: (i) „Ha a terméket a tehén akkor kapta, amikor elapadt a teje (az alkalmazási előírás 4.7 fejezetével összhangban), ellés után 36 napig a tehéntej emberi fogyasztása nem használható fel.”, valamint (ii) „Ha a terméket a juh akkor kapta, amikor elapadt a teje (az alkalmazási előírás 4.7 fejezetével összhangban), ellés után 18 napig a tej emberi fogyasztása nem használható fel.”

A termék szarvasmarhánál és birkánál történő alkalmazásának mindenre kiterjedő előny-kockázat egyensúlya pozitívnak tekinthető azzal a feltétellel, hogy a terméktájékoztatóban javasolt változtatások megtörténnek (lásd III. melléklet).

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a használati utasítás módosítására vonatkozó indokok

Tekintettel arra, hogy

- a CVMP véleménye szerint a betervezés célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a használati utasítás harmonizációja volt;
- a CVMP áttekintette a forgalomba hozatali engedélyek jogosultja által javasolt alkalmazási előírást, címkeszöveget és használati utasítást, és mérlegelte az összes benyújtott adatot;

a CHMP javasolja a Micotil 300 Injectie és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását, melyekre vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepel.

III. Melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás

1.sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Micotil 300 mg/ml oldatos injekció A.U.V.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 ml oldatos injekció tartalmaz:

Hatóanyag:

Tilmikozin 300 mg

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció.

Átlátszó oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Szarvasmarha és juh

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Szarvasmarha

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légzőszervi megbetegedések kezelése.

Interdigitális nekrobacillózis („büdös sántaság”) kezelése.

Juhok

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légúti fertőzések kezelése.

Dichelobacter nodosus és *Fusobacterium necrophorum* által okozott „büdös sántaság” kezelése.

Staphylococcus aureus és *Mycoplasma agalactiae* által okozott akut tőgygyulladás kezelése.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható intravénásan.

Nem alkalmazható intramuszkulárisan.

Nem alkalmazható 15 kg-nál kisebb testtömegű bárányoknál.

Nem alkalmazható főemlősöknél.

Nem alkalmazható sertéseknél.

Nem alkalmazható lovaknál és szamaraknál.

Nem alkalmazható kecskéknél.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Juhok

A klinikai vizsgálatok nem igazolták a bakteriológiai gyógyulást *Staphylococcus aureus* és *Mycoplasma agalactiae* által okozott akut tőgygyulladás esetén.

Nem alkalmazható 15 kg-nál kisebb testtömegű bárányoknál a túladagolás kockázata miatt. A bárányok túladagolásának elkerülése érdekében fontos a testtömeg pontos mérése. 2 ml-es vagy annál kisebb fecskendő használata lehetővé teszi a pontos adagolást.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény használatakor figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és regionális antimikrobiális irányelveket.

Az öninjekciózás elkerülése érdekében ne használjon automata injekciós eszközt. A készítmény csak az antibiotikum-érzékenységi vizsgálat eredménye alapján alkalmazható.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

A kezelést végző személyre vonatkozó biztonsági figyelmeztetések:

**A TILMIKOZIN BEFECSEKENDÉZÉSE EMBEREK ESETÉBEN HALÁLÓS
KIMENETELŰ LEHET - A VÉLETLEN ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE
ÉRDEKÉBEN RENDKÍVÜLI KÖRÜLTEKINTÉSSEL JÁRJON EL, ÉS PONTOSAN
KÖVESSE AZ ADAGOLÁSI UTASÍTÁSOKAT, VALAMINT AZ ALÁBBI
ÚTMUTATÁST**

- Ezt a készítményt kizárólag állatorvos adhatja be.
- Soha ne hordozza a Micotil 300 mg/ml oldatos injekció készítménnyel megtöltött fecskendőt olyan módon, hogy a tű is csatlakoztatva van. A tűt csak akkor szabad a fecskendőhöz csatlakoztatni, amikor a fecskendőt megtölti vagy beadja az injekciót. Ezenkívül minden egyéb esetben tárolja külön a tűt és a fecskendőt.
- Ne használjon automata injekciós eszközt.
- Győződjön meg arról, hogy az állatok - ideértve a közelben tartózkodókat is- megfelelően rögzítve lettek..
- Ne dolgozzon egyedül a *Micotil* használata esetén.
- Öninjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és az injekciós üveget vagy a használati utasítást meg kell mutatni. Az injekció beadásának helyén hideg borogatást kell alkalmazni (de ne közvetlenül jeget).

További biztonsági figyelmeztetések a kezelést végző személy részére:

- A szemmel vagy bőrrel való érintkezést kerülni kell. A bőrre vagy szembe kerülő anyagot vízzel azonnal le kell mosni.
- Bőrrel érintkezve túlérzékenységet okozhat. A készítmény alkalmazása után kezet kell mosni.

MEGJEGYZÉS AZ ORVOS RÉSZÉRE

**A TILMIKOZIN BEFECSEKENDÉZÉSE EMBER ESETÉBEN HALÁLÓS
KIMENETELŰ LEHET.**

A toxicitás célszerve a szív-, és keringési rendszer, és ez a toxicitás a kalciumcsatornák blokkolása miatt alakulhat ki. A kalcium-klorid intravénás beadása kizárólag akkor jöhet szóba, ha a tilmikozin expozíció megerősítése pozitív eredménnyel zárul.

A kutyákon végzett vizsgálatokban a tilmikozin tahikardiához vezető negatív inotróp hatást okozott, továbbá a szisztémás artériás vérnyomás és az artériás pulzus nyomás csökkenését váltotta ki.

NE ADJON ADRENALINT VAGY OLYAN BÉTA-ADRENERG ANTAGONISTÁT, MINT A PROPRANOLOL.

A sertéseknél a tilmikozin által okozott elhullások számát az adrenalin növelte.

A kutyáknál az intravénás kalcium-kloridos kezelés pozitív hatással volt a bal kamra inotróp állapotára, és némi javulást eredményezett a vaszkuláris vérnyomásban valamint a tahikardia esetében.

A preklinikai adatok és egy izolált klinikai jelentés arra utalnak, hogy a kalcium-klorid infúzió segíthet a tilmikozin által okozott vérnyomás és szívritmus változások visszafordításában az emberek esetében.

Pozitív inotróp hatásai miatt a dobutamin beadását is meg kell fontolni, bár a tahikardiát nem befolyásolja.

Mivel a tilmikozin több napon át visszamarad a szövetekben, a keringési rendszert szorosan ellenőrizni kell, és támogató kezelést kell alkalmazni.

A készítménynek kitett betegeket kezelő orvosok részére javasoljuk, hogy konzultáljanak a klinikai ellátásról az Egészségügyi Toxokológiai Tájékoztató Szolgálattal (ETTSZ) a következő elérhetőségeken: tel: 06-1-476-6464; Zöld szám: 06-80-201-199

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Előfordulhat, hogy egy lágy, diffúz duzzanat jelentkezik az injekció beadásának helyén, de ez öt-nyolc napon belül eltűnik. Ritka esetekben elfekvést, koordinációs zavarokat és görcsrohamokat figyeltek meg.

Szarvasmarhák elhullását figyelték meg egyszeri 5 mg/ttkg intravénás dózist követően, valamint 72 órás időközönként 150 mg/ttkg dózis szubkután beadása után. A sertéseknél 20 mg/ttkg intramuszkuláris injekció elhullást okozott. Juhok 7,5 mg/ttkg egyszeri intravénás injekció beadását követően pusztultak el.

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség idején.

Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyes fajknál makrolidok és ionoforok közti interakciót figyeltek meg.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Kizárólag szubkután alkalmazásra!

10 mg/ttkg tilmikozin (ami megegyezik 1 ml Micotil 300 mg/ml oldatos injekció/30 ttkg).

Szarvasmarha:

Alkalmazási mód:

Szívja fel a szükséges mennyiséget az üvegből, majd vegye le az injekciós fecskendőt a tűről. Amikor egy állatcsoportot kell kezelni, hagyja a tűt az injekciós üvegben a következő adagok felszívásához. Fogja le az állatot és szúrjon be egy külön tűt a bőr alá az injekció beadásának helyén, lehetőleg váll mögött egy, a bordák fölötti bőrredőbe. Illessze a tűt a fecskendőbe és adja be az injekciót a bőrredő alá. Egy beadási helyen ne alkalmazzon 20 ml-nél többet.

Juhok:**Alkalmazási mód:**

A túladagolás elkerülése érdekében fontos a bárányok pontos lemérése. A pontos adagolást a 2 ml-es vagy annál kisebb fecskendő alkalmazásával érheti el.

Szívja fel a szükséges mennyiséget az üvegből, majd vegye le az injekciós fecskendőt a tűről. Rögzítse a juhot, és miközben az állat fölé hajol, szúrjon be egy külön tűt a bőr alá az injekció beadásának helyén, lehetőleg a váll mögött egy, a borda fölötti bőrredőbe. Illessze a tűt a fecskendőbe, és adja be az injekciót a bőrredő alá. Egy beadási helyen ne alkalmazzon 2 ml-nél többet.

Ha 48 órán belül nem figyelhető meg javulás, a diagnózist meg kell erősíteni.

Használat közben kerülje el, hogy az injekciós üveg kontaminációját. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy injekciós üvegben nincsenek-e idegen anyagrészesecskék, és/vagy nem tapasztalható-e szokatlan fizikai megjelenés. Ha bármelyik említett eset előfordulna, az injekciós üveg nem használható fel.

4.10 Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Szarvasmarhánál a 10, 30 és 50 mg/ttkg dózissal 72 óránként háromszor ismételt szubkután injekció nem okozott elhullást. Mint várható volt, az injekció helyén ödéma alakult ki. A boncolás során észlelt egyetlen elváltozás a szívizom-elhalás volt annál a csoportnál, amelyet 50 mg/ttkg dózissal kezeltek.

A 72 órás intervallumban szubkután beadott két 150 mg/ttkg-os adag halált okozott. Az injekció beadásának helyén ödémát figyeltek meg, és a boncolás során az egyetlen észlelt elváltozás az enyhe szívizom-elhalás volt. Egyéb megfigyelt tünetek a következők voltak: mozgási nehézség, étvágycsökkenés és tahikardia.

Juhok esetében egyszeri injekció beadása (kb. 30 mg/ttkg) enyhe légzésszám növekedést eredményezhet. Nagyobb adagok (150 mg/ttkg) ataxiát, letargiát valamint a fej felemelési képességének elvesztését okozták.

Elhullás következett be egyetlen, 5 mg/ttkg dózisú, intravénás injekció hatására szarvasmarhánál, és 7,5 mg/ttkg dózis hatására juhoknál.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)**Szarvasmarha:**

Hús és egyéb ehető szövetek: 70 nap

Tej: 36 nap

Ha a készítményt teheneknek a szárazon álló időszakban vagy vemhes üszőnek adják be (a 4.7 szakasznak megfelelően), akkor a tej az ellést követően 36 napig emberi fogyasztásra nem alkalmas.

Juhok:

Hús és egyéb ehető szövetek: 42 nap

Tej: 18 nap

Ha a készítményt az anyajuhoknak a szárazonálló időszakban vagy vemhes anyajuhoknak adják be (a 4.7 szakasznak megfelelően), akkor a tej az ellést követően 18 napig emberi fogyasztásra nem alkalmas.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: antibakteriális szerek szisztémás használatra, makrolidok.
Állatgyógyászati ATC kód: QJ01FA91

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A tilmikozin a makrolid csoportba tartozó, főként baktericid tulajdonságú félszintetikus antibiotikum. Valószínűleg a fehérje szintézist befolyásolja. Bakteriosztatikus hatású, viszont magas koncentrációban baktericid hatása lehet. Ez az antibakteriális aktivitás elsődlegesen a Gram-pozitív mikroorganizmusokkal szemben áll fenn, de kiterjed egyes Gram-negatív mikroorganizmusokra, valamint szarvasmarha és juh eredetű *Mycoplasma* fajokra is. Az aktivitást főként a következő mikroorganizmusok esetében mutatták ki:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* és szarvasmarha és juh eredetű *Mycoplasma*-fajok.

A szarvasmarhák légzőrendszeri betegségből származó, a közelmúltban (2009-2012.) izolált európai törzseken mért minimális gátló koncentráció.

Baktérium törzsek	MIC ($\mu\text{g/ml}$) tartomány	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>P. multocida</i>	0,5- > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

A Klinikai és Laboratóriumi Szabványügyi Intézet (CLSI) a következőképpen határozta meg a tilmikozin értelmezési kritériumait a szarvasmarha eredetű *M. haemolytica*-val szemben, különösen a szarvasmarhák légzőszervi megbetegedéseinek szempontjából: $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = érzékeny, $16 \mu\text{g/ml}$ = közepes és $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = rezisztens. A CLSI-nek jelenleg nincs értelmezési kritériuma a szarvasmarha eredetű *P. multocida*-ra, azonban a sertés eredetű *P. multocida*-ra, különösen a sertések légzőszervi betegségére a következőket határozta meg: $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = érzékeny és $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = rezisztens.

Tudományos bizonyítékok vannak arra vonatkozóan, hogy a makrolidok a gazda immunrendszerével szinergizmusban fejtik ki hatásukat. Úgy tűnik, hogy a makrolidok fokozzák a fagociták baktériumölő képességét.

A tilmikozin orális vagy parenterális használatát követően a toxicitás főként a szívet célozza meg. Az elsődleges szívvel kapcsolatos hatásai az emelkedett pulzusszám (tahikardia) és a csökkent izomösszehúzóerepeség (negatív inotrópia). A szív- és érrendszeri toxicitás oka a kalcium-csatorna blokkolása lehet.

Kutyák esetében, a CaCl_2 kezelés pozitívan befolyásolta a bal kamrai inotróp állapotot tilmikozin beadása után, és némi változás állt be a vérnyomásban és pulzusszámban. Kutyák esetében a tilmikozin által előidézett negatív inotróp hatásokat a dobutamin részben ellensúlyozta. Béta adrenerg antagonisták, például a propranolol, súlyosbították a tilmikozin negatív inotróp hatását kutyák esetében.

Sertéseknél a 10 mg/ttkg tilmikozin intramuszkuláris beadása szapora légzést, hányást és görcsrohamokat okozott; 20 mg/ttkg adag 4-ből 3 sertés elhullását okozta, és a 30 mg/ttkg adag pedig

mind a négy vizsgált sertés elhullását okozta. A 4,5 -5,6 mg/ttkg adagban intravénásan beadott tilmikozin injekciót követően intravénásan beadott 1 ml (1/1000) adrenalin 2-6 alkalommal történő beadása mind a 6 beinjektózott sertés elhullását okozta. Azok a sertések, melyek nem kaptak adrenalin 4,5 -5,6 mg/ttkg tilmikozin intravénás beadását követően, nem hullottak el. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az adrenalin intravénás alkalmazása ellenjavallt.

A tilmikozin és más makrolidok és linkomicinek között keresztrezisztenciát figyeltek meg.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Felszívódás: Számos vizsgálatra került sor. Az eredmények azt mutatják, hogy amikor a javallatnak megfelelően adagolják a szarvasmarháknak és juhoknak a szubkután injekciót a felső-oldalsó mellkasba, akkor a fő paraméterek a következők:

	Adag	Tmax	Cmax
Szarvasmarha:			
Újszülött borjak	10 mg/kg ttkg	1 óra	1,55 µg/ml
Hizlalt szarvasmarha	10 mg/kg ttkg	1 óra	0,97 µg/ml
Juhok			
40 kg-os állatok	10 mg/kg ttkg	8 óra	0,44 µg/ml
28-50 kg-os állatok	10 mg/kg ttkg	8 óra	1,18 µg/ml

Eloszlás: A szubkután injekciót követően a tilmikozin eloszlik a testben, de különösen nagy koncentrációban a tüdőben található meg.

Biotranszformáció: Több metabolit képződik, amelyek közül a túlsúlyban levő az úgynevezett T1-es (N-demetil-tilmikozin). A tilmikozin legnagyobb része azonban változatlan formában ürül ki.

Kiürülés: A szubkután injekciót követően a tilmikozin főleg az epén keresztül a bélsárba választódik ki, viszont egy kis mennyiség a vizelettel is kiválasztódik. Szarvasmarháknál a felezési idő a szubkután injekciót követően 2-3 nap.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Propilénlikol
Foszforsav (a pH-érték beállításához)
Víz parenterális célra

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 2 év
A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 28 nap

6.4 Különleges tárolási előírások

Közvetlen napfénytől védve tartandó.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

25 ml, 50 ml, 100 ml vagy 250 ml (I-es vagy II-es típusú) gumidugóval és alumínium zárókupakkal lezárt borostyán színű injekciós üvegek. Minden injekciós üveg kartondobozba csomagolt.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

Az állatgyógyászati készítmény nem semmisíthető meg a szennyvízhálózatba vagy a csatornába kiöntve.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Eli Lilly Regional Operations GmbH
Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10
1030 Bécs
AUSZTRIA

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

2191/1/07 MgSzH ÁTI (50 ml)
2191/2/07 MgSzH ÁTI (100 ml)
2191/3/07 MgSzH ÁTI (250 ml)
2191/4/07 MgSzH ÁTI (25 ml)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1991. június 17.

A forgalomba hozatali engedély megújításának dátuma: 1999. július 14./2007. május 9.

10 A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

{éééé. hónap. nap.}

A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK

Nem értelmezhető.

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Kartondoboz

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Micotil 300 mg/ml oldatos injekció A.U.V.

2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tilmikozin 300 mg/ml

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Szarvasmarha és juh

6. JAVALLAT(OK)

Szarvasmarha

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légzőszervi megbetegedések kezelése.

Interdigitalis nekrobacillózis (büdös sántaság) kezelése.

Juhok

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légúti fertőzések kezelése.

Dichelobacter nodosus és *Fusobacterium necrophorum* által okozott „büdös sántaság” kezelése.

Staphylococcus aureus és *Mycoplasma agalactiae* által okozott akut tőgygyulladás kezelése.

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

KIZÁRÓLAG SZUBKUTÁN ALKALMAZÁSRA.

Alkalmazás előtt olvassa el a kihajtható címkét vagy a használati utasítást!

A készítmény használatakor figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és regionális antimikrobiális irányelveket.

Az öninjekciózás elkerülése érdekében ne használjon automata injekciós eszközt.

A készítmény csak az érzékenységi vizsgálat eredménye alapján alkalmazható.

Használat közben el kell kerülni az injekciós üveg kontaminációját. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy injekciós üvegben nincsenek-e idegen anyagrészecskék, és/vagy nem látható-e rajta szokatlan fizikai elváltozás. Ha bármelyik említett eset előfordulna, az injekciós üveg nem használható fel.

10 mg/ttkg tilmikozin (ami megegyezik 1 ml Micotil 300 mg/ml oldatos injekció/30 ttkg). A túlادagolás veszélye miatt 15 kg-nál kisebb tömegű bárány nem kezelhető.

A túlادagolás elkerülése érdekében fontos a bárányok pontos lemérése. 2 ml-es vagy annál kisebb fecskendő használata lehetővé teszi a pontos adagolást.

Ha 48 órán belül nem történik javulás, a diagnózist meg kell erősíteni.

8. ÉLELMÉZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐK

Szarvasmarha:

Hús és egyéb ehető szövetek: 70 nap

Tej: 36 nap

Juhok:

Hús és egyéb ehető szövetek: 42 nap

Tej: 18 nap

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK), HA SZÜKSÉGESEK

Ne adagolja intravénásan. A szarvasmarhák és juhok intravénás injekciózása elhulláshoz vezetett.

Ne alkalmazza intramuszkulárisan.

Ne alkalmazza 15 kg-nál kisebb testtömegű bárányoknál.

Ne alkalmazza lovaknál, szamaraknál, sertéseknél, kecskéknél és főemlősöknél. A készítmény kecskéknél és sertéseknél történő befecskendezése elhulláshoz vezetett.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

A kezelést végző személyre vonatkozó biztonsági figyelmeztetések:

A TILMIKOZIN BEFECSKENDEZÉSE AZ EMBEREK ESETÉBEN HALÁLÓS KIMENETELŰ LEHET - A VÉLETLEN ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE ÉRDEKÉBEN RENDKÍVÜLI KÖRÜLTEKINTÉSEL JÁRJON EL, ÉS PONTOSAN KÖVESSE AZ ADAGOLÁSI UTASÍTÁSOKAT, VALAMINT AZ ALÁBBI ÚTMUTATÁST

- Ezt a készítményt kizárólag állatorvos adhatja be.
- Soha ne hordozza a Micotil 300 mg/ml oldatos injekció” készítménnyel megtöltött fecskendőt olyan módon, hogy a tű is csatlakoztatva van. A tűt csak akkor szabad a fecskendőhöz csatlakoztatni, amikor a fecskendőt megtölti vagy beadja az injekciót. Ezenkívül minden egyéb esetben tárolja külön a tűt és a fecskendőt.
- Ne használjon automata injekciós eszközt.
- Győződjön meg arról, hogy az állatok - ideértve a közelben tartózkodókat is- megfelelően rögzítve lettek. .
- Ne dolgozzon egyedül a „Micotil” használata esetén.
- Öninjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és az injekciós üveget vagy a használati utasítást meg kell mutatni. Az injekció beadásának helyén hideg borogatást kell alkalmazni (de ne közvetlenül jeget).

MEGJEGYZÉS AZ ORVOS SZÁMÁRA: Tekintse meg a címke belsejét vagy a használati utasítást a részletekért.

További biztonsági figyelmeztetések a kezelést végző személy részére:

- A szemmel vagy bőrrel való érintkezést kerülni kell. A bőrre vagy szembe kerülő anyagot vízzel azonnal le kell mosni.
- Bőrrel érintkezve túlérzékenységet okozhat. A készítmény alkalmazása után kezet kell mosni.

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 28 napig használható fel.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Közvetlen napfénytől védve tartandó.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.
Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek előtt gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eli Lilly Regional Operations GmbH
Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10
1030 Bécs
AUSZTRIA

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

2191/1/07 MgSzH ÁTI (50 ml)
2191/2/07 MgSzH ÁTI (100 ml)
2191/3/07 MgSzH ÁTI (250 ml)
2191/4/07 MgSzH ÁTI (25 ml)

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg - alapcímke (a kihajtható címke tartalma azonos a használati utasításával)

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Micotil 300 mg/ml oldatos injekció A.U.V.

2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Tilmikozin 300 mg/ml

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Szarvasmarha és juh

6. JAVALLAT(OK)

Szarvasmarha

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légzőszervi megbetegedések kezelése.

Interdigitalis nekrobacillózis (büdös sántaság) kezelése.

Juhok

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légúti fertőzések kezelése.

A *Dichelobacter nodosus* és *Fusobacterium necrophorum* által okozott „büdös sántaság” kezelése..

Staphylococcus aureus és *Mycoplasma agalactiae* által okozott akut tőgygyulladás kezelése.

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

KIZÁRÓLAG SZUBKUTÁN ALKALMAZÁSRA.

Alkalmazás előtt olvassa el a kihajtható címkét vagy a használati utasítást!

8. ÉLELMÉZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐK

Lásd a kihajtható címkét vagy a használati utasítást a részletekért.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK), HA SZÜKSÉGESEK

A kezelést végző személyre vonatkozó biztonsági figyelmeztetések:

**A TILMIKOZIN BEFECSKENDEZÉSE AZ EMBEREK ESETÉBEN HALÁLOS
KIMENETELŰ LEHET - A VÉLETLEN ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE
ÉRDEKÉBEN RENDKÍVÜLI KÖRÜLTEKINTÉSEL JÁRJON EL, ÉS PONTOSAN
KÖVESSE AZ ADAGOLÁSI UTASÍTÁSOKAT, VALAMINT AZ ALÁBBI
ÚTMUTATÁST**

- Ezt a készítményt kizárólag az állatorvos adhatja be.
- Soha ne hordozza a Micotil 300 mg/ml oldatos injekció készítménnyel megtöltött fecskendőt olyan módon, hogy a tű is csatlakoztatva van. A tűt csak akkor szabad a fecskendőhöz csatlakoztatni, amikor a fecskendőt megtölti vagy beadja az injekciót. Ezenkívül minden egyéb esetben tárolja külön a tűt és a fecskendőt.
- Ne használjon automata injekciós eszközt.
- Győződjön meg arról, hogy az állatok - ideértve a közelben tartózkodókat is- megfelelően rögzítve lettek.
- Ne dolgozzon egyedül a Micotil használata esetén.
- Öninjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és az injekciós üveget vagy a használati utasítást meg kell mutatni. Az injekció beadásának helyén hideg borogatást kell alkalmazni (de ne közvetlenül jeget).

MEGJEGYZÉS AZ ORVOS SZÁMÁRA: Tekintse meg a címke belsejét vagy a használati utasítást a részletekért.

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Felbontás után 28 napig használható fel.

Megsemmisítés dátuma:

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Közvetlen napfénytől védve tartandó.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

13. A „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS AZ ELLÁTÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra.

Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI!” SZAVAK

Gyermekek előtt gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Eli Lilly Regional Operations GmbH

Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10
1030 Bécs
AUSZTRIA

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

2191/1/07 MgSzH ÁTI (50 ml)
2191/2/07 MgSzH ÁTI (100 ml)
2191/3/07 MgSzH ÁTI (250 ml)
2191/4/07 MgSzH ÁTI (25 ml)

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS
Micotil 300 mg/ml oldatos injekció A.U.V.

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Eli Lilly Regional Operations GmbH
Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10, 1030 Bécs, AUSZTRIA

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

Eli Lilly and Company Ltd., Speke Operations, Liverpool, Egyesült Királyság

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Micotil 300 mg/ml oldatos injekció A.U.V.

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐ(K) MEGNEVEZÉSE

Tilmikozin 300 mg/ml

4. JAVALLATOK

Szarvasmarha

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légzőszervi megbetegedések kezelése.

Interdigitalis nekrobacillózis (bűdös sántaság) kezelése.

Juhok

Mannheimia haemolytica és *Pasteurella multocida* által okozott légúti fertőzések kezelése.

Dichelobacter nodosus és *Fusobacterium necrophorum* által okozott „bűdös sántaság” kezelése.

Staphylococcus aureus és *Mycoplasma agalactiae* által okozott akut tőgygyulladás kezelése.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható intravénásan.

Nem alkalmazható intramuszkulárisan.

Nem alkalmazható 15 kg-nál kisebb testtömegű bárányoknál.

Nem alkalmazható főemlősöknél.

Nem alkalmazható sertéseknél.

Nem alkalmazható lovaknál és szamaraknál.

Nem alkalmazható kecskéknél.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

6. MELLÉKHATÁSOK

Előfordulhat, hogy egy lágy, diffúz duzzanat jelentkezik az injekció beadásának helyén, de ez öt-nyolc napon belül eltűnik. Ritka esetekben elfekvést, koordinációs zavarokat és görcsrohamokat figyeltek meg.

Szarvasmarhák elhullását figyelték meg egyszeri 5 mg/ttkg intravénás dózist követően, valamint 72 órás időközönként 150 mg/ttkg dózis szubkután beadása után. A sertéseknél 20 mg/ttkg

intramuszkuláris injekció elhullást okozott. Juhok 7,5 mg/ttkg egyszeri intravénás injekció beadását követően pusztultak el.

Ha súlyos nemkívánatos hatást vagy egyéb, ebben a használati utasításban nem szereplő hatásokat észlel, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJOK

Szarvasmarha és juh.

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

KIZÁRÓLAG SZUBKUTÁN ALKALMAZÁSRA.

10 mg/ttkg tilmikozin (ami megegyezik 1 ml Micotil 300 mg/ml oldatos injekció/30 ttkg).

Szarvasmarha:

Alkalmazási mód:

Szívja fel a szükséges mennyiséget az üvegből, majd vegye le az injekciós fecskendőt a tőről. Amikor egy állatcsoportot kell kezelni, hagyja a tűt az injekciós üvegben a következő adagok felszívásához. Fogja le az állatot és szúrjon be egy külön tűt a bőr alá az injekció beadásának helyén, lehetőleg váll mögött egy, a bordák fölötti bőrredőbe. Illessze a tűt a fecskendőbe és adja be az injekciót a bőrredő alá. Egy beadási helyen ne alkalmazzon 20 ml-nél többet.

Juhok:

Alkalmazási mód:

A túladagolás elkerülése érdekében fontos a bárányok pontos lemérése. A pontos adagolást a 2 ml-es vagy annál kisebb fecskendő alkalmazásával érheti el.

Szívja fel a szükséges mennyiséget az üvegből, majd vegye le az injekciós fecskendőt a tőről. Rögzítse a juhot, és miközben az állat fölé hajol, szúrjon be egy külön tűt a bőr alá az injekció beadásának helyén, lehetőleg a váll mögött egy, a borda fölötti bőrredőbe. Illessze a tűt a fecskendőbe, és adja be az injekciót a bőrredő alá. Egy beadási helyen ne alkalmazzon 2 ml-nél többet.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

A készítmény használatakor figyelembe kell venni a hivatalos, nemzeti és regionális antimikrobiális irányelveket.

Az öninjekciózás elkerülése érdekében ne használjon automata injekciós eszközt.

A készítmény csak az antibiotikum-érzékenységi vizsgálat eredménye alapján alkalmazható.

Ha 48 órán belül nem történik javulás, akkor a diagnózist meg kell erősíteni.

Használat közben el kell kerülni az injekciós üveg kontaminációját. Ne használja a *Micotilt*, ha bármilyen idegen részecske és/vagy szokatlan fizikai megjelenés látható.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Szarvasmarha:

Hús és egyéb ehető szövetek: 70 nap

Tej: 36 nap

Ha a készítményt teheneknek a szárazon álló időszakban vagy vemhes üszőnek adják be, akkor a tej az ellést követően 36 napig emberi fogyasztásra nem alkalmas.

Juhok:

Hús és egyéb ehető szövetek: 42 nap

Tej: 18 nap

Ha a készítményt az anyajuhoknak a szárazon álló időszakban vagy vemhes anyajuhoknak adják be, akkor a tej az ellést követően 18 napig emberi fogyasztásra nem alkalmas.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Közvetlen napfénytől védve tartandó.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni!

A tartály első felbontása után felhasználható: 28 nap

Ne használja fel „Micotil 300 mg/ml oldatos injekciót, ha bármilyen idegen anyagrészecskét és/vagy szokatlan fizikai megjelenést tapasztal.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

Juhok

A klinikai vizsgálatok nem igazolták a bakteriológiai gyógyulást *Staphylococcus aureus* és *Mycoplasma agalactiae* által okozott akut tüdőgyulladás esetén.

Nem alkalmazható 15 kg-nál kisebb testtömegű bárányoknál a túladagolás kockázata miatt.

A bárányok túladagolásának elkerülése érdekében fontos a testtömeg pontos lemérése. A 2 ml-es vagy az annál kisebb fecskendő használata lehetővé teszi a pontos adagolást.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

A kezelést végző személyre vonatkozó biztonsági figyelmeztetések:

**A TILMIKOZIN BEFECSKENDEZÉSE AZ EMBEREK ESETÉBEN HALÁLÓS
KIMENETELŰ LEHET - A VÉLETLEN ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE
ÉRDEKÉBEN RENDKÍVÜLI KÖRÜLTEKINTÉSSEL JÁRJON EL, ÉS PONTOSAN
KÖVESSE AZ ADAGOLÁSI UTASÍTÁSOKAT, VALAMINT AZ ALÁBBI
ÚTMUTATÁST**

- Ezt a készítményt kizárólag az állatorvos adhatja be.
- Soha ne hordozza a Micotil 300 mg/ml oldatos injekció készítménnyel megtöltött fecskendőt olyan módon, hogy a tű is csatlakoztatva van. A tűt csak akkor szabad a fecskendőhöz csatlakoztatni, amikor a fecskendőt megtölti vagy beadja az injekciót. Ezenkívül minden egyéb esetben tárolja külön a tűt és a fecskendőt.
- Ne használjon automata injekciós eszközt.
- Győződjön meg arról, hogy az állatok - ideértve a közelben tartózkodókat is- megfelelően rögzítve lettek.
- Ne dolgozzon egyedül a Micotil használata esetén.
- Öninjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és az injekciós üveget vagy a használati utasítást meg kell mutatni. Az injekció beadásának helyén hideg borogatást kell alkalmazni (de ne közvetlenül jeget).

További biztonsági figyelmeztetések a kezelést végző személy részére:

- A szemmel vagy bőrrel való érintkezést kerülni kell. A bőrre vagy szembe kerülő anyagot vízzel azonnal le kell mosni.
- Bőrrel érintkezve túlérzékenységet okozhat. A készítmény alkalmazása után kezet kell mosni.

MEGJEGYZÉS AZ ORVOS RÉSZÉRE

A TILMIKOZIN BEFECSEKENDÉZÉSE EMBER ESETÉBEN HALÁLOS KIMENETELŰ LEHET.

A toxicitás célszerve a szív- és keringési rendszer, és ez a toxicitás a kalciumcsatornák blokkolása miatt alakulhat ki. A kalcium-klorid intravénás beadása kizárólag akkor jöhet szóba, ha a tilmikozin expozíció megerősítése pozitív eredménnyel zárul.

A kutyákon végzett vizsgálatokban a tilmikozin tahikardiához vezető negatív inotróp hatást, továbbá a szisztémás artériás vérnyomás és az artériás pulzus nyomás csökkenését váltotta ki.

NE ADJON ADRENALINT VAGY OLYAN BÉTA-ADRENERG ANTAGONISTÁT, MINT A PROPRANOLOL.

A sertéseknél a tilmikozin által okozott elhullások számát az adrenalin növelte.

A kutyáknál az intravénás kalcium-kloridos kezelés pozitív hatással volt a bal kamra inotróp állapotára, és némi javulást eredményezett a vaszkuláris vérnyomásban valamint a tahikardia esetében.

A preklinikai adatok és egy elszigetelt klinikai jelentés arra utalnak, hogy a kalcium-klorid infúzió segíthet a tilmikozin által okozott vérnyomás és szívritmus változások visszafordításában az emberek esetében.

Pozitív inotróp hatásai miatt a dobutamin beadását is meg kell fontolni, bár a tahikardiát nem befolyásolja.

Mivel a tilmikozin több napon át visszamarad a szövetekben, a keringési rendszert szorosan ellenőrizni kell, és támogató kezelést kell alkalmazni.

A készítménynek kitett betegeket kezelő orvosok részére javasoljuk, hogy konzultáljanak a klinikai ellátásról az Egészségügyi Toxokológiai Tájékoztató Szolgálattal (ETTSZ) a következő elérhetőségeken: tel: 06-1-476-6464; Zöld szám: 06-80-201-199

Vemhesség:

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség idején.

Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Szarvasmarhánál a 10, 30 és 50 mg/ttkg dózissal 72 óránként háromszor ismételt szubkután injekció nem okozott elhullást. Mint várható volt, az injekció helyén ödéma alakult ki. A boncolás során észlelt egyetlen elváltozás a szívizom elhalás volt annál a csoportnál, amelyet 50 mg/ttkg dózissal kezeltek.

A 72 órás intervallumban szubkután beadott két 150 mg/ttkg-os adag halált okozott. Az injekció beadásának helyén ödémát figyeltek meg, és a boncolás során az egyetlen észlelt elváltozás az enyhe szívizom-elhalás volt. Egyéb megfigyelt tünetek a következők voltak: mozgási nehézség, étvágycsökkenés és tahikardia.

Juhok esetében egyszeri injekció beadása (kb. 30 mg/ttkg) enyhe légzésszám növekedést eredményezhet. Nagyobb adagok (150 mg/ttkg) ataxiát, letargiát valamint a fej felemelési képességének elvesztését okozták.

Elhullás következett be egyetlen, 5 mg/ttkg dózisé, intravénás injekció hatására szarvasmarhánál, és 7,5 mg/ttkg dózis hatására juhoknál.

Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

Az állatgyógyászati készítmény nem kerülhet sem a szennyvízbe, sem a háztartási hulladékba! Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA éééé. hónap. nap.

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

A Micotil 300 mg/ml oldatos injekció A.U.V.25 ml, 50 ml, 100 ml vagy 250 ml térfogatú (I-es vagy II-es típusú), gumidugóval és alumínium zárókupakkal lezárt borostyán színű injekciós üvegekben kerül forgalomba. Minden injekciós üveg kartondobozba csomagolt. Előfordulhat, hogy nem minden kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.