

I. MELLÉKLET

**GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK KERESKEDELMi NEVEIT, GYÓGYSZERFORMÁIT,
HATÁSERŐSSÉGEIT, ALKALMAZÁSI MÓDJAIT, AZ ÁLLATFAJOKAT ÉS A
FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJAIT TARTALMAZÓ LISTA AZ
ÉRINTETT TAGÁLLAMOKRA LEBONTVA**

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi terméknév	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Adagolás gyakorisága	Ajánlott adag Alkalmazási mód
Ausztria	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH Binger Strasse 173 55216 Ingelheim Németország	Micotil – Injektions- lösung für Rinder	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha (borjak és üszők)	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ttkg bőr alá adva
Belgium	Eli Lilly Benelux Stoofstraat 52 1000 Brussels Belgium	Micotil	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha, juh	Egyszeri adag	10 mg/ttkg bőr alá adva
Cseh Köztársaság	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Ausztria	Micotil 300 inj. Ad us. vet.	300 mg/ml	Injekciós oldat	Fiatalkorú szarvasmarha (szarvasmarhafélék) Nem alkalmazható emberi fogyasztásra szánt tejet termelő tehennél	Egyszeri adag	1 ml /30 ttkg (azaz 10 mg tilmicosin /ttkg) bőr alá adva
Franciaország	Lilly France 13 rue Pages 92158 Suresnes cedex Paris Franciaország	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarhafélék	Egyszeri adag	10 mg/ttkg bőr alá adva
Németország	Lilly Deutschland GmbH Abt. ELANCO Animal Health Teichweg 3 D-35396 Gießen Németország	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha (szoptató tehennél nem alkalmazható)	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ttkg, ami megfelel 1 ml Micotil 300/30 ttkg mennyiségnek bőr alá adva
Görögország	ELANCO ELLAS Messogion 335 Av, 15231 Athens Görögország	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha, juh	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ttkg bőr alá adva
Magyarorszá g	Eli Lilly Regional Operations GmbH Barichgasse 40-42 A-1030 Wien Ausztria	Micotil 300 Injection A.U.V.	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha (borjú)	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ttkg bőr alá adva

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi terméknév	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Adagolás gyakorisága	Ajánlott adag Alkalmazási mód
Írország	Eli Lilly & Company Ltd. Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Egyesült Királyság	Micotil Injection	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha és juh	Egyszeri adag	Minden juh indikációra és szarvasmarha pneumoniára 1ml Micotil/30 ttkg (ami megfelel 10 mg tilmicosin/ttkg mennyiségnek) Ujjak közötti necrobacillosis szarvasmarhákban: 0.5 – 1ml Micotil/30 ttkg (ami megfelel 5-10 mg tilmicosin/ttkg mennyiségnek) bőr alá adva
Olaszország	Eli Lilly Italia S.p.A Elanco Animal Health Via Gramsci, 733 Sesto Fiorentino, 50019 Firenze Olaszország	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha, juh és nyúl	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ts kg (1 ml/30 ttkg) bőr alá adva
Hollandia	Eli Lilly Nederland B.V. Postbus 379 3990 GD Houten Hollandia	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha és borjak 2 éves korig; Nem szoptató juhok	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ttkg bőr alá adva
Lengyelország	Eli Lilly (Suisse) S.A. ul. Stawki no. 2, 21 pietro 00-193 Warsaw Lengyelország	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarhafélék	Egyszeri adag	1 ml/30 ttkg bőr alá adva
Portugália	Lilly Farma – Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 4 – piso 3 Arquiparque – Miraflores 1495-131 Algés Portugália	Micotil	300 mg/ml	Injekciós oldat	Borjak	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ts kg (1ml /30 ttkg) bőr alá adva
Szlovák Köztársaság	Eli Lilly Regional Operations Oblina 54 90027 Bernolakova, Szlovák Köztársaság	Micotil	300 mg/ml	Injekciós oldat	Fiatál szarvasmarha	Egyszeri adag	10 mg Tilmicosin/ttkg ami megfelel 1 ml /30 ttkg mennyiségnek, 3-4 napon keresztül bőr alá adva

Tagállam	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi terméknév	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Adagolás gyakorisága	Ajánlott adag Alkalmazási mód
Szlovénia	Iris mednarodna trgovina d.o.o Cesta v Gorice 8, SI-1000 Ljubljana, Szlovénia	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha	Egyszeri adag	1 ml Micotil 300 /30 ttkg (10 mg tilmicosin/ttkg) bőr alá adva
Spanyolország	Lilly S.A. Elanco Valquímica S.A. Avda. de la Industria, 30 28108 Alcobendas Madrid Spanyolország	Micotil 300	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha	Egyszeri adag	10 mg tilmicosin/ttkg bőr alá adva
Egyesült Királyság	Eli Lilly Industries Ltd Elanco Animal Health Kingsclere Road Basingstoke Hampshire RG21 6XA Egyesült Királyság	Micotil	300 mg/ml	Injekciós oldat	Szarvasmarha Juh (15 kg felett)	Egyszeri adag	Juh: 10 mg/ttkg Szarvasmarha: Pneumonia: 10 mg/ttkg Ujjak közötti necrobacillosis: 5 mg/ttkg bőr alá adva

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ EMEA ÁLTAL BENYÚJTOTT TERMÉKJELLEGZETESSÉGEK ÖSSZEFOGLALÓJA (SPC) MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A MICOTIL TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁLTALÁNOS ÖSSZEFOGLALÁSA (lásd az I. mellékletet)

Bevezetés

A Tilmicosin tilozinból előállított makrolid antibiotikum, amelynek antibakteriális spektruma a tilozinhoz hasonló; a *Pasteurella multocida* és a *Pasteurella haemolytica* ellen fokozott aktivitást mutat.

A tilmicosin nagy adagban történő befecskendezést követően embereknél halált okozhat.

Aggályok merültek fel azt illetően, hogy a meglévő biztonsági figyelmeztetések és a készítmény alkalmazási feltételei megfelelőek-e az öninjekciózás és annak lehetséges súlyos következményei megelőzéséhez, valamint arra vonatkozóan, hogy ennek előfordulása vagy a készítmény nem rendeltetésszerű használata (öngyilkosság) esetében az orvosi beavatkozáshoz megfelelő információval kell szolgálni.

Az Egyesült Államokban a Micotil véletlen befecskendezését követően két halálesetet jelentettek, de Európában nem jelentettek véletlen emberi halálesetet a Micotil bevezetése óta. Véletlen befecskendezést követő súlyos mellékhatásokról azonban már érkezett jelentés. Ezen esetek közül néhány kórházi ápolást igényelt.

Általános kockázat becslés

A Micotil kockázat/haszon elemzése meglehetősen összetett, és a különböző kockázatkezelési javaslatok gondos megfontolást igényelnek.

Előnyök

A Micotil egy egyadagos injekció, a kezelés kis mennyiséggel történik, ezért előnye az egyszerű alkalmazhatóság, kényelmes az állat számára és ezzel az adagolással rezsimmal biztosítható az együttműködési készség is. Az a tény, hogy a készítmény alkalmazása bőr alá adva történik szintén előnyösnek tekinthető az élelmiszer (izomzat) minősége szempontjából, ha olyan hosszan tartó hatású formulációkkal hasonlítjuk össze, mint a tetracyclinek. A Micotil kezelés előnyei közé tartozik az is, hogy az állatot egy hatékony baktériumellenes szerrel kezelik. Főleg a tüdőben jelentettek magas terápiás tilmicosin szinteket állatokban a Micotil alkalmazását követő egy órán belül. A termék használata viszonylag hosszú időre nyúlik vissza, melynek során néhány kérdés merült fel a hatásosságával kapcsolatban. Nem történt meg még azonban a Micotil előnyeinek bizonyítékokon alapuló adatokkal történő igazolása más egyéb engedélyezett antibakteriális szerekhez viszonyítva.

A tilmicosin egy olyan mikróbaelleni anyag, melyet a humán gyógyászatban nem használnak, a tilmicosinnal szembeni humán bakteriális rezisztencia nagyon alacsony (forrás: DANMAP). Konkrétan a tilmicosin nem hatékony konkrétan a *Salmonella spp.* vagy *E. coli* ellen, mely két baktérium gyakran áll az emberi táplálékkal átvitt betegségek középpontjában. A rezisztencia kialakulásának valószínűsége ezekben a kórokozókban az állatok kezelése során alkalmazott tilmicosin következményeként elhanyagolhatónak tekinthető.

Kockázatok

Injekcióban alkalmazva a tilmicosin néhány állatfajnál, beleértve a főemlősöket, halálos kimenetelű volt (majmokban 30 mg/ttkg halálosnak bizonyult), főleg a cardiotoxicus hatásai miatt. Ilyen cardiotoxicus hatások emberben is megfigyelhetők voltak (főleg szándékos befecskendezés után, de 2 ismert EU-n kívüli, Micotillal történt véletlen injekciózást követően is). A súlyos toxikus tünetek és a halál kockázata embernél 5 µg/ml körüli plazma koncentrációhoz látszik kapcsolódni, mivel az 1-2 µg/ml plazma koncentrációk nem okoztak halált. 13 szándékos intramuszkuláris injekciós eset kivizsgálásából származó bizonyítékok azt mutatják, hogy azoknál, akiknek a szervezetébe 10-12 ml Micotil került, 60%-a meghalt.

Ez az adag egy átlagos, 60 kg-os emberi testsúlyt alapul véve 50-60 mg/ttkg adaggal lenne egyenértékű. A túlélési arány nagymértékben növekedett a megfelelő orvosi beavatkozás következtében. A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján azonban az embernél jelentkező mellékhatások nélkül nem lehet egy konkrét adagot megbecsülni. A jelentések szerint 2-3 ml-es dózis már mellékhatásokat eredményezett.

Nyilvánvaló, hogy véletlen befecskendezés előfordulhat, de a befecskendezett mennyiség rendszerint kevés. A mennyiség nagyon ritkán haladja meg az 1-2 ml-t, és haláleset bekövetkezése nem valószínű. Ennek ellenére a véletlen öninjekciózás kockázatainak csökkentése érdekében néhány intézkedés alkalmazására van szükség.

A tilmicosin szívműködésre kifejtett valószínű hatásmechanizmusára és a lehetséges orvosló intézkedésekre vonatkozóan 4 vizsgálattal kapcsolatban nyújtottak be további adatokat. Az egyik kísérletben izolált humán pitvari izomsejteket alkalmaztak az L-típusú Ca-csatorna-gátló profil tanulmányozásához. Megállapították, hogy a tilmicosin dózistól függően csökkentette az ICa amplitúdót, 26,75 μM -os IC₅₀ érték mellett. E szívben zajló áramlás gátlása a negatív inotróp hatások egyik lehetséges mechanizmusa, amelyeket a szer tudatuknál lévő kutyáknak történő beadását követően figyeltek meg. Ezt követően vizsgálatot végeztek annak meghatározására, hogy kalcium-klorid intravénás beadása csökkenti vagy enyhíti-e a tilmicosin fenti toxikus szív-érrendszeri hatását. Beagle fajtájú (vadászkopó) kutyáknál a tilmicosin beadása után alkalmazott CaCl₂ kezelés pozitív hatást gyakorolt a bal kamra inotróp állapotára.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjainak képviselője egy további jelentést azonosított, amely az embereknek történő véletlen befecskendezésről szól, ahol a beteg sürgősségi kezelésének részeként CaCl₂-ot alkalmaztak.

Bár embereknél a tilmicosin-expozíciót követő CaCl₂-infúzió tényleges szerepe a rendelkezésre álló adatok korlátozott száma miatt nem meggyőző, embereknél a CaCl₂-infúzió a jelek szerint segítheti a vérnyomásban és szívverésszámban okozott változások visszafordítását.

Egy kapcsolódó kockázat, hogy bizonyos anyagok, konkrétan az adrenalin (epinephrin), amit a szokásos sürgősségi ellátásban használnak a humán gyógyászatban, fokozhatják a tilmicosin hatását. Egyes más szerek (pl. dobutamin) állatkísérletekben (sertés és kutya) részben ellensúlyozzák tilmicosin szívre kifejtett hatását.

Az intravénás tilmicosin-toxicitás kezelése érdekében alkalmazott epinefrinre vonatkozóan sertéseken végzett további vizsgálat eredményei határozottan arra utalnak, hogy az epinefrin intravénás alkalmazása a kezelt csoportban megfigyelt halálozási arány miatt ellenjavallt lehet.

Expozíció értékelés

Mielőtt megpróbálnánk a Micotil humán mellékhatásainak mennyiségi kockázateértékelését elvégezni, ki kell hangsúlyozni, hogy a reakciók előfordulásának bármilyen számítása az állatgyógyászati mellékhatások vizsgálata során csak durva becslésnek tekinthető, amit sok változó paraméter befolyásol, nem utolsósorban az állatkezelések számának becsléséhez használt tényleges dózisokkal kapcsolatos bizonytalanságok, valamint, hogy a mellékhatások egy részének bejelentése elmarad.

A fent említetteket szem előtt tartva a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak képviselője által megadott, a Micotil 1999 óta rendelkezésre álló világpiaci értékesítési adatai és az Egyesült Államokban a mai napig bejelentett 2 halálos kimenetelű humán baleset alapján a véletlen balesetekből származó halálesetek kockázata kisebb, mint a 1:60 millió alkalmazás¹. Ezt a becslést független forrás még nem erősítette meg. Mivel a termék adagolása felnőtt juhoknál jellemzően 1-5 ml, felnőtt szarvasmarháknál jellemzően 15-20 ml, nehéz a humán reakciók vagy halálesetek előfordulását pontosan megbecsülni. Az eddig feljegyzett két halálos áldozatot követelő baleset áldozatai farmerek voltak, mindkettőjük mellékhatásainak kezelése során adrenalin (epinephrin) alkalmaztak, aminek alkalmazása ellenjavalltnak tekintendő emberi tilmicosin expozíció esetén. Az

¹ Az alkalmazások (adagok) számának kiszámítása 10 mg/ttkg adagon alapul egy átlag 250 kg-os állatnál szarvasmarhában (90%) és 10% juhnál (30 kg testsúly) az Amerikai Egyesült Államokban. Az EU-ban a szarvasmarhafélék súlya 150 kg (az eladások 90%-ban), míg a juhoknál az átlagsúly 30 kg volt.

Európai Unióban ezidáig nem jelentettek véletlenszerű Micotil injekció miatt bekövetkező halálos balesetet.

A véletlen balesetből származó injekció vagy a véletlen balesetből származó Micotil öninjekció bekövetkezését a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak képviselője is 1,6 az 1 millióhoz gyakoriságúnak becsülte, egy ember véletlen balesetből származó expozíciójának 1 millió alkalmazásonkénti összesen 3 előfordulásával. 1999 óta összesen 520 humán expozíciót jelentettek, ezek közül 509 véletlen balesetből származott. Ebből az 509 esetből 214 nem injekcióval kapcsolatos és 295 injekcióval kapcsolatos expozíció volt; a leggyakoribb eset a tű okozta kisebb karcolás volt.

Meg kell jegyezni, hogy a gyanított mellékhatásokat megfelelően dokumentáló rendszerek nem állnak rendelkezésre a világ minden olyan országában, ahol a terméket forgalmazzák. A helyzet mindemellett dinamikus jellegű és megváltozhat, amint új esetek merülnek fel.

Minőségi kockázatértékelés

A CVMP egyetért a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak képviselőjével abban, hogy a véletlen balesetből származó injekciós/öninjekciós eredményeként bekövetkező halálesetek kockázata az alábbi tényezőkkel állhat kapcsolatban: megfélemlített állatok, a töltött fecskendőhöz csatlakoztatott védőeszköz nélküli tű, izolált környezetben történő munkavégzés, a termékre vonatkozó megfelelő információk vagy az információhoz való hozzáférés hiánya a sürgősségi ellátásban és az egészségügyi ellátásban dolgozó szakemberek számára ahhoz, hogy meg tudják határozni a megfelelő kezelést.

Ismert tény, hogy a beszámoló által érintett különböző EU tagállamokban a gazdálkodási feltételek eltérőek, hogy az érintett EU-tagállamokban a gazdálkodók eltérő adottságokkal rendelkeznek, valamint hogy néhány EU-tagállamban a több szoptató állat tenyésztésének trendje eltérő, és eltérő mértékű munkaerőhiány van, ezért a CVMP nem ért egyet a forgalomba hozatali engedély jogosultjai képviselőjének azon álláspontjával, hogy **minden** „hivatásos” gazdálkodó elegendő tapasztalattal és szakértelemmel rendelkezik.

Tekintetbe véve azt a tényt, hogy az Amerikai Egyesült Államokban, ahonnan a véletlen balesetből származó haláleseteket jelentették, a gazdálkodási gyakorlat jelentősen eltér az EU-ban folytatott gyakorlattól, az Európai Unióban az USA-étól eltérő kockázat kezelési megközelítésre van szükség.

A kockázatértékeléssel kapcsolatos egyéb aspektusok magukba foglalják azt a tényt is, hogy a szarvasmarhánál történő alkalmazás a valószínű súlyos mellékhatások nagyobb kockázatát hordozza magában az ember számára, mint a juhoknál, tekintettel arra, hogy a felnőtt szarvasmarha nagyobb fizikai fenyegetést jelent, és a hogy az alkalmazott mennyiség is nagyobb. Ezzel ellentétben valószínűnek tűnik, hogy a nem halálos kimenetelű hatások kockázata emberben a juhoknál történő alkalmazást követően magasabb, mint szarvasmarhánál történő alkalmazást követően annak a ténynek tulajdoníthatóan, hogy jóllehet a juhok kisebb dózisokat igényelnek, azonban a készítményt széles körben használják ezeknél az állatoknál. Az orvosok tájékoztatásának javítása, a megfelelő orvosi információkhoz való hozzáférés valószínűleg csökkenti a mérgezést követő súlyos hatások kockázatát, mert ezek eredményeként hatékonyabb kórházi ellátás biztosítható. Az is lehetséges azonban, hogy ha tovább folytatódik a készítmény laikus használata, akkor az orvosi tájékoztatás és a kórházi ellátás bármilyen javítása csak elméleti jelentőségű lehet, mivel a megfelelő orvosi beavatkozásra túl későn kerül sor.

A kockázatkezelési opciók tárgyalása

A CVMP által figyelembe vett kockázatkezelési opciók a későbbiekben részletezésen szerepelnek. Elméletileg az intézkedések további kombinációi is lehetségesek, ezek azonban nem jelentenének további előnyöket a kockázat kezelése megközelítésében, ezért ezek megtárgyalására nem kerül sor.

1. A termék visszavonása a piacról az Európai Unióban

A CVMP által folytatott kockázatelemzés megfontolás tárgyává tette a Micotil kivonását az EU piacról, és ez az emberi halálesetek és bármilyen humán mellékhatás kockázatát nullára csökkentené.

Tekintettel a termék által biztosított fent említett előnyökre, és a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak képviselője által rendelkezésre bocsátott bizonyíték alapján a CVMP-nek az a véleménye, hogy ez a megközelítés nem megfelelő. Méltányolható az a tény, hogy ez az eljárás csökkentené az állati betegségek hatékony kezeléséhez rendelkezésre álló terápiás fegyvertárat.

2. A status quo (jelenlegi állapot) fenntartása

Egy elméleti kockázatkezelési opció lenne a status quo fenntartása a különböző EU tagállamok felhasználóinak biztonsági figyelmeztetéseiben, kiegészítő biztonsági intézkedéseiben, mint például az egy fecskendőben tartható mennyiség korlátozásában vagy a használatnak az állatorvosra történő korlátozásában meglévő különbségek tekintetében.

A CVMP szakvéleménye szerint ez nem tekinthető megfelelő megoldásnak a véletlen emberi balesetekből származó halálesetek potenciális kockázata miatt.

3. Az EU-beli felhasználók biztonsági figyelmeztetéseire vonatkozó szigorú harmonizált ajánlások, beleértve az orvosok megfelelő kezeléssel kapcsolatos tájékoztatását, és a felhasználók megfelelő oktatásával kapcsolatos intézkedéseket, további megszorítások nélkül.

A felhasználóknak szóló szigorú harmonizált biztonsági figyelmeztetések az alábbiakat tartalmazzák:

- Egyértelmű figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy a termék emberbe történő befecskendezése halálos kimenetelű volt;
- A termék biztonságos alkalmazására vonatkozó utasítások (külön tű használata a fecskendőbe történő felszíváshoz és az állatba történő befecskendezéshez, szállítás közben a fecskendőnek és a tűnek mindig szétszerelt állapotban kell lennie);
- A (kezelt és a közelben lévő) állatok megfelelő megfékezésére vonatkozó utasítások;
- Utasítás arra vonatkozóan, hogy a felhasználó soha ne dolgozzon egyedül;
- Ajánlás arra vonatkozóan, hogy az orvosnak mindig adjanak egy gyógyszeres üveget vagy egy használati utasítást véletlen balesetből származó befecskendezés esetén;
- Figyelmeztetés az orvos számára a használati utasításban és a termékjellegzetességek összefoglalójában (SPC), melyekben részletesen szerepelnek a Micotil injekciónak emberre kifejtett hatásai, az elkerülendő kezelések és az olyan anyagok, melyek részben ellentétesek lehetnek a Micotil bizonyos hatásaival, valamint a nemzeti toxikológiai központ telefonszáma.

A felhasználókat megcélzó megfelelő oktatási intézkedések (főleg a mezőgazdasági közösségekben), melyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultjai vállalnának magukra.

Ez a vélemény a következő kockázatokat rejti magában:

- A felhasználók oktatására vonatkozó intézkedések az előfeltételei annak, hogy a biztonsági figyelmeztetések megfelelően betartásra kerüljenek. A CVMP tudatában van annak, hogy az oktatásra vonatkozó intézkedések nagy valószínűséggel nem érik el 100%-os hatékonysággal a célközönséget, a felhasználókat, ezért meg fogja követelni az oktatások bizonyos időközönkénti megismétlését, hogy egy magasabb tudatossági szint legyen elérhető. A javasolt intézkedés eredménytelenségének kockázata nagyon reálisnak tekinthető;
- A termék felhasználói, jóllehet számosan közülük magasán képzettek és tapasztaltak haszonállatok tartásában, valószínűleg nagymértékben eltérnek egymástól a magas toxikológiai potenciállal rendelkező gyógyszerek kezelésével és alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok tekintetében. Az ilyen felhasználók egy jelentős száma valószínűleg nem érti meg teljesen ezeknek a figyelmeztetéseknek a jelentőségét, és:
 - o valószínűleg nem fogják teljes mértékben alkalmazni a személyes biztonságukat védeni szándékozó intézkedéseket (pl. azt a figyelmeztetést, hogy ne dolgozzanak egyedül, valószínűleg figyelmen kívül fogják hagyni; a felhasználók nem fogják eltávolítani a tűt a terméket tartalmazó fecskendőről, és nem fogják teljesen felfogni a véletlen balesetből származó haláleset kockázatát.);
 - o a terméket nem fogják megfelelően tárolni, ami potenciálisan megkönnyíti a hozzáférést a termékhez helytelen használat vagy visszaélés céljából;

- o helytelenül fel fogják használni az állat(ok) kezelése után visszamaradó terméket egy későbbi időpontban, ami további kockázatokkal jár.

4. Az EU-beli felhasználók biztonsági figyelmeztetéseire vonatkozó szigorú harmonizált ajánlások, beleértve az orvosok megfelelő kezeléssel kapcsolatos tájékoztatását, a használatnak állatorvosokra és más (az állatorvos megítélése szerint) megfelelően képzett személyekre történő korlátozását, és a felhasználók megfelelő oktatásával kapcsolatos intézkedéseket

A felhasználóknak szóló szigorú harmonizált biztonsági figyelmeztetések az alábbiakat tartalmazzák:

- Egyértelmű figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy a termék emberbe történő befecskendezése halálos kimenetelű volt;
- A termék biztonságos alkalmazására vonatkozó utasítások (külön tű használata a fecskendőbe történő felszíváshoz és az állatba történő befecskendezéshez, szállítás közben a fecskendőnek és a tűnek mindig szétszerelt állapotban kell lennie);
- A (kezelt és a közelben lévő más) állatok megfelelő megfékezésére vonatkozó utasítások;
- Utasítás arra vonatkozóan, hogy a felhasználó soha ne dolgozzon egyedül;
- Ajánlás arra vonatkozóan, hogy az orvosnak mindig adjanak egy gyógyszeres üveget vagy egy használati utasítást véletlen balesetből származó befecskendezés esetén;
- Figyelmeztetés az orvos számára a használati utasításban és a termékjellegzetességek összefoglalójában (SPC), melyekben részletesen szerepelnek a Micotil injekciónak emberre kifejtett hatásai, az elkerülendő kezelések és az olyan anyagok, melyek részben ellentétesek lehetnek a Micotil bizonyos hatásaival, valamint a nemzeti toxikológiai központ telefonszámát.

Néhány nyomtatványra lenne szükség ahhoz, hogy az adagoló állatorvos feljegyezhesse azon megfontolásait, aminek alapján a megfelelően képzett személy kiválasztása mellett döntött, és ahol a megfelelő képzettségű személy igazolja, hogy megértette a termék által képviselt kockázatokat, valamint azoknak a személyes biztonsággal és a biztonságos tárolással kapcsolatos jelentőségét.

A felhasználókat (állatorvosokat és agrártermelő közösséget) megcélzó megfelelő oktatási intézkedések, melyeket a forgalomba hozatali engedély jogosultjai vállalnának magukra.

Ez az opció a következő kockázatokat rejti magában:

- A CVMP tudatában van annak, hogy az oktatásra vonatkozó intézkedések nagy valószínűséggel nem érnek el minden kitűzött célt 100%-os hatékonysággal, ezért meg fogja követelni az oktatások bizonyos időközönkénti megismétlését, hogy egy magasabb tudatossági szint legyen elérhető. Az a tény azonban, hogy a felügyelő állatorvosnak meg kell győződnie a felhasználó szakértelméről, a nyomtatványnak mindkét fél általi aláírása valószínűleg a minimálisra fogja csökkenteni az intézkedés ezen része elmulasztásának kockázatát;
- Míg ezzel az opcióval a Micotil felhasználói nagyobb valószínűséggel értik meg az ajánlott figyelmeztetések jelentőségét, a kockázat, bár vitathatóan kisebb, mint a 3. számú opciónál, de megmarad:
 - o valószínűleg nem fogják teljes mértékben alkalmazni a személyes biztonságukat védeni szándékozó intézkedéseket (pl. azt a figyelmeztetést, hogy ne dolgozzanak egyedül, valószínűleg figyelmen kívül fogják hagyni; a felhasználók nem fogják eltávolítani a tűt a terméket tartalmazó fecskendőről, és nem fogják teljesen felfogni a véletlen balesetből származó haláleset kockázatát.);
 - o a terméket nem fogják megfelelően tárolni, ami potenciálisan megkönnyíti a hozzáférést a termékhez helytelen használat vagy visszaélés céljából;
 - o helytelenül fel fogják használni az állat(ok) kezelése után visszamaradó terméket egy későbbi időpontban, ami további kockázatokkal jár.

5. Az EU-beli felhasználók biztonsági figyelmeztetéseire vonatkozó szigorú harmonizált ajánlások, beleértve az orvosok megfelelő kezeléssel kapcsolatos tájékoztatását, a használatnak kizárólag állatorvosokra történő korlátozását, és a felhasználók megfelelő oktatásával kapcsolatos intézkedéseket.

A felhasználóknak szóló szigorú harmonizált biztonsági figyelmeztetések az alábbiakat tartalmazzák:

- Egyértelmű figyelmeztetés arra vonatkozóan, hogy a termék emberbe történő befecskendezése halálos kimenetelű volt;
- A termék biztonságos alkalmazására vonatkozó utasítások (külön tű használata a fecskendőbe történő felszíváshoz és az állatba történő befecskendezéshez, szállítás közben a fecskendőnek és a tűnek mindig szétszerelt állapotban kell lennie);
- A (kezelt és a közelben lévő más) állatok megfelelő megfékezésére vonatkozó utasítások;
- Utasítás arra vonatkozóan, hogy a felhasználó soha ne dolgozzon egyedül;
- Ajánlás arra vonatkozóan, hogy az orvosnak mindig adjanak egy gyógyszeres üveget vagy egy használati utasítást véletlen balesetből származó befecskendezés esetén;
- Figyelmeztetés az orvos számára a használati utasításban és a termékjellegzetességek összefoglalójában (SPC), melyekben részletesen szerepelnek a Micotil injekciónak emberre kifejtett hatásai, az elkerülendő kezelések és az olyan anyagok, melyek részben ellentétesek lehetnek a Micotil bizonyos hatásaival, valamint a nemzeti toxikológiai központ telefonszámát.

A készítmény kizárólag állatorvos által lenne alkalmazható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által végzendő, a gyakorló állatorvosokat megcélzó megfelelő oktatási intézkedésekre lenne szükség a termék megváltozott értékelésének tudatosítására az állatorvosokban.

Ez a vélemény a következő kockázatokat rejti magában:

- Megmarad némi kockázata annak, hogy az állatorvosok nem követik teljes mértékben az ajánlott intézkedéseket, melyek célja a saját személyes biztonságuk biztosítása (pl. a felhasználó nem fogja a tűt eltávolítani a termékkel töltött fecskendőről).

Mindent összevetve a CVMP úgy ítéli meg, hogy ez az opció járna a legkisebb kockázattal. Az állatorvosok külön szakképzésben részesülnek az alábbi területeken: gyógyszerbiztonság, klinikai gyógyászat, állattenyésztés, állatok féken tartása, kezelése. Abba az irányba haladnak, hogy fizikailag is részt vesznek a mindennapi állattartásban, a potenciálisan halálos veszélyt jelentő termékek használatára és megfelelő tárolására vonatkozó oktatásban részesülnek.

6. További ajánlások a 3–5. opció bármelyikéhez az egy fecskendőben tartható Micotil mennyiségének, vagy a termék maximális csomagolási méretének korlátozásával vagy a termék újraformulálásával kapcsolatban.

A CVMP nem tartja szükségesnek, hogy ajánlást tegyen az egy fecskendőben tartható Micotil mennyiségének korlátozására. Egy ilyen korlátozás további adagolást tenne szükségessé ugyanannál az állatnál. Miközben csökkenne a felhasználót érő véletlen balesetnél a rendelkezésre álló maximális mennyiség, ez az intézkedés növelné egy véletlen balesetből származó humán expozíció esélyét. Ez az intézkedés tovább növelné a kezelt állatot érő, a féken tartás hosszabb időtartama és a többszöri befecskendezés miatt fellépő stresszhatást, és csökkentené a termék előnyeit a befecskendezési helyek nagyobb száma miatt. Ezen túlmenően egy ilyen intézkedés nagy a kockázata, hogy figyelmen kívül hagyják.

Figyelembe véve a bizottság azon ajánlását, hogy a készítmény használatát kizárólag állatorvosokra korlátozzák, a maximális csomagolási méret korlátozásának nincs jelentősége, mivel a készítmény állatorvos gondozásában fog maradni.

A CVMP nem tartotta megvalósíthatónak vagy megfelelőnek a terméknek kisebb hatáserősséggel történő újraformulálására vonatkozó ajánlást. Megjegyezte, hogy a kisebb hatáserősség először is a terápiás dózis eléréséhez szükséges adagolások számának növekedéséhez vezetne. Másodszor, az

újraformulálás új minőségi, biztonságossági és hatékonysági vizsgálatokat tenne szükségessé, ami valószínűleg nem lenne megvalósítható. Harmadszor, a termék kisebb hatáserősséggel történő újraformulálása valószínűleg nem vezetne érzékelhető kockázat csökkenéshez, mivel az emberben mellékhatásokat kiváltó adag nagysága nem ismert és várhatóan az egyén fizikai kondíciójától függően változna.

A TERMÉKJELLEGZETESSÉGEK ÖSSZEFOGLALÓJÁHOZ BENYÚJTOTT MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA:

Mivel

- a bizottság megfontolta a Közösség érdekében benyújtott 2001/82/EK irányelv 35. cikke szerinti javaslatot a felhasználók biztonságára vonatkozóan a Micotil és a szakvélemény I. mellékletében felsorolt névváltozatainak nemzeti forgalomba hozatali engedélyeire vonatkozóan;
- a bizottság kiértékelte a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által a bizottság 2004. június 16-án elfogadott listáján szereplő kérdésekre válaszként adott információkat, valamint a 2005. július 12-én benyújtott további információt;
- a bizottság egyhangúlag szükségesnek tekintette a szóban forgó termék felhasználóinak szóló biztonsági figyelmeztetések harmonizálását az Európai Unió területén, figyelembe véve a beszámolóban felmerült kérdést, miszerint szükséges-e harmonizálni a Micotil termék irodalmában a felhasználók biztonságára vonatkozó megfogalmazást;
- a bizottság, megfontolva a beszámolóban felvetett kérdést, azaz, hogy szükséges-e a Micotil termék felhasználóinak biztonságára vonatkozó megfogalmazást harmonizálni a használatnak kizárólag az állatorvosra történő korlátozásával, többségi szavazattal úgy ítélte meg, hogy az alkalmazás körülményeit „Kizárólag állatorvos alkalmazhatja” megfogalmazással kell harmonizálni; ezt a kérdést lényegesnek tekintette az állatgyógyászati készítmény biztonságos használata szempontjából;
- a bizottság megfontolva a beszámolóban felvetett kérdést, miszerint szükséges-e a Micotil termék irodalmát harmonizálni az egy fecskendőben lévő mennyiség vonatkozásában tekintettel a felhasználók biztonságára, egyhangúlag úgy ítélte meg, hogy egy ilyen intézkedés nem megfelelő a felhasználók biztonságának biztosítására az Európai Unió területén;

a CVMP 27-ből 18 szavazattal azt javasolja, hogy a kiadott nemzeti forgalomba hozatali engedélyeknek a felhasználók biztonságára vonatkozó figyelmeztetéseit harmonizálni kell, és hogy az alkalmazás körülményeit „Kizárólag állatorvos alkalmazhatja” megfogalmazással kell harmonizálni; a termékjellegzetességek összefoglalójának (Summary of Product Characteristics) átdolgozott szempontjai a III. mellékletben vannak felsorolva, míg a 2001/82/EK irányelv 36. cikke (4) bekezdésében hivatkozott, a termék felhasználóinak biztonsága szempontjából lényegesnek tekintett körülmények a IV. mellékletben.

III. MELLÉKLET

A TERMÉKJELLEGZETESSÉGEK ÖSSZEFOGLALÓJA (SPC)

A 4.4 „Különleges figyelmeztetések az egyes célállat fajokra vonatkozóan” pont alatt

Juh

Ne adjon injekciót 15 kg-nál kisebb súlyú bárányoknak, mivel fennáll a túladagolásból származó toxicitás reális veszélye. A túladagolás elkerülése érdekében fontos a bárányok testsúlyának pontos megmérése. 2 ml-es vagy kisebb fecskendő használata megkönnyíti a pontos adagolást.

A 4.5 „Az alkalmazással kapcsolatos speciális óvintézkedések”

„Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó munkavédelmi óvrendszabályok” pont alatt

A felhasználó személynek szóló biztonsági figyelmeztetés:

Egy keretben, sárga háttérrel az alábbi nyilatkozat:

**A KÉSZÍTMÉNY BEFECSKENDEZÉSE EMBEREKNÉL HALÁLT OKOZHAT –
RENDKÍVÜL KÖRÜLTEKINTŐEN KELL ELJÁRNI A VÉLETLEN
ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE ÉRDEKÉBEN, ÉS PONTOSAN BE KELL
TARTANI AZ ALÁBBI ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSOKAT ÉS ÚTMUTATÁST**

- Ezt a készítményt kizárólag állatorvos alkalmazhatja.
- Soha ne hordjon magával Micotillal töltött fecskendőt injekciós tűhöz csatlakoztatva! A tűt csak akkor csatlakoztassa a fecskendőhöz, ha a fecskendőt tölti fel, vagy az injekciót adja be! A fecskendőt és a tűt mindig egymástól elkülönítve tárolja!
- Ne használjon automata injektort!
- Gondoskodjon az állatok megfelelő féken tartásáról, beleértve a közelben lévő állatokat is!
- Amikor Micotilt használ, ne dolgozzon egyedül!
- Embereknek történő beinjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és az injekciós üveget vagy a készítmény használati utasítását be kell mutatni. Az injekció helyére hideg borogatást kell tenni (jeget közvetlenül ne használjunk).

A felhasználó személynek szóló további biztonsági figyelmeztetések:

- Szembe ne kerüljön.
- Bőrrel érintkezve érzékenyítő hatású lehet. Használat után mosson kezet.

AZ ORVOSNAK SZÓLÓ FIGYELMEZTETÉS

E KÉSZÍTMÉNY BEFECSKENDEZÉSE EMBEREKNÉL HALÁLESETEKET OKOZOTT.

A toxikus hatás célszerve a szív-érrendszer, és e toxikus hatást a kalciumcsatornák gátlása okozhatja. Kalcium-klorid intravénás beadását csak akkor lehet mérlegelni, ha a tilmicosin-expozíciót igazolták.

Kutyákkal végzett vizsgálatokban a tilmicosin negatív inotróp hatást okozott, következményes tachycardiával, valamint a szisztémás artériás vérnyomás és az artériás pulzusnyomás csökkenését okozta.

NE ADJON ADRENALINT VAGY BÉTA-ADRENERG ANTAGONISTÁKAT, MINT A PROPRANOLOL!

Az adrenalin sertésekben a tilmicosin által okozott elhullások számát növeli.

Kutyáknál az intravénás kalcium-kloriddal végzett kezelés pozitív hatást gyakorolt a bal kamra inotróp állapotára, valamint a vérnyomás és a tachycardia némi javulását eredményezte.

Preklinikai adatok és egy elszigetelt klinikai jelentés arra utalnak, hogy a kalcium-klorid injekció embereknél segíthet visszafordítani a vérnyomás és a szívverésszám tilmicosin okozta megváltozását.

A dobutamin adása pozitív inotróp hatásai miatt szintén megfontolandó, bár a tachycardiát nem befolyásolja.

Mivel a tilmicosin több napon át perzisztál a szövetekben, a szív- és érrendszert folyamatos megfigyelés alatt kell tartani, és támogató kezelést kell alkalmazni.

Az ilyen szernek kitett beteg kezelőorvosának ajánlott a klinikai kezelésről konzultálnia az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat: *(itt tüntesse fel a központ telefonszámát).*

A 4.9 „Adagolás és alkalmazási mód” pont alatt

Az alkalmazás módja:

Szívja fel az injekciós üvegből a szükséges mennyiséget, majd vegye le a fecskendőt a tűről. Ha egy állatcsoportot kell kezelni, akkor hagyja a tűt az üvegben, hogy az felhasználható legyen a következő adagok felszívásához. Tartsa féken az állatot, és helyezzen egy külön tűt a bőr alá az injekció helyére. Ajánlott beadási hely a vállak mögött, a mellkas felső részén található bőrredők egyike. Csatlakoztassa a fecskendőt a tűhöz, és adja be az injekciót a bőrredő alapi részébe. Ne fecskendezzen be 20 ml-nél nagyobb mennyiséget egy alkalmazási helyen.

Az 5.1 „Farmakodinámiás tulajdonságok” pont alatt

A tilmicosin orális vagy parenterális beadását követően a toxikus hatások célszerve a szív. A szívnél jelentkező elsődleges hatások a szívverésszám emelkedése (tachycardia) és a csökkent összehúzó képesség (negatív inotrópia). A szív-érrendszeri toxicitást a kalciumcsatornák gátlása okozhatja.

Kutyáknál a tilmicosin beadását követően intravénás CaCl_2 végzett kezelés pozitív hatást gyakorolt a bal kamra inotróp állapotára, valamint a vérnyomás és a szívverésszám némi változását eredményezte.

Kutyáknál a dobutamin részben ellensúlyozta a tilmicosin okozta negatív inotróp hatásokat. Kutyáknál a béta-adrenerg antagonisták, mint a propranolol, súlyosbították a tilmicosin negatív inotróp hatását.

Sertéseknél a 10 mg tilmicosin/kg adagolású, izomba adott injekció fokozott légzést, hányást és görcsöket okozott; a 20 mg/kg adag 4-ből 3 sertés esetében elhullást okozott, míg a 30 mg/kg adag mind a 4 vizsgált sertés elhullását okozta. A 4,5–5,6 mg tilmicosin/kg adag intravénás befecskendezése, majd 1 ml epinefrin (1/1000) intravénás befecskendezése 2–6 esetben eredményezte mind a 6 injekciózott sertés elhullását. Az epinefrin adása nélkül intravénásan 4,5–5,6 mg tilmicosin/kg adaggal kezelt sertések mindegyike túlélte. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az intravénás epinefrin adása ellenjavallt lehet.

IV. MELLÉKLET
A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FELTÉTELEI

Kizárólag állatorvos alkalmazhatja!

Ezen kívül a készítmény jellemzők összefoglalójának átdolgozott szempontjait az alábbiak szerint fel kell tüntetni a címkeszövegben és a készítmény használati utasításában.

CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KARTONDOBOZ – MINDEN ENGEDÉLYEZETT CSOMAGOLÁSI MÉRET

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás módja:

Szívja fel az üvegből a szükséges mennyiséget, majd vegye le a fecskendőt a tűről. Ha egy állatcsoportot kell kezelni, akkor hagyja a tűt az üvegben, hogy az felhasználható legyen a következő adagok felszívásához. Tartsa féken az állatot, és helyezzen egy külön tűt a bőr alá az injekció helyére. Ajánlott beadási hely a vállak mögött, a mellkas felső részén található bőrredők egyike. Csatlakoztassa a fecskendőt a tűhöz és adja be az injekciót a bőrredő alapi részébe. Ne fecskendezzen be 20 ml-nél nagyobb mennyiséget egy alkalmazási helyen.

Juh

Ne adjon injekciót 15 kg-nál kisebb súlyú bárányoknak, mivel fennáll a túladagolásból származó toxicitás reális veszélye. A túladagolás elkerülése érdekében fontos a bárányok testsúlyának pontos megmérése. 2 ml-es vagy kisebb fecskendő használata megkönnyíti a pontos adagolást.

9. KÜLÖN FIGYELMEZTÉS(EK), HA SZÜKSÉGES(EK)

A felhasználó személynek szóló biztonsági figyelmeztetés:

Egy keretben, sárga háttérrel az alábbi nyilatkozat:

**A KÉSZÍTMÉNY BEFECSKENDEZÉSE EMBEREKNÉL HALÁLT OKOZHAT –
RENDKÍVÜL KÖRÜLTEKINTŐEN KELL ELJÁRNI A VÉLETLEN
ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE ÉRDEKÉBEN, ÉS PONTOSAN BE KELL
TARTANI AZ ALÁBBI ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSOKAT ÉS ÚTMUTATÁST**

- Ezt a készítményt kizárólag állatorvos alkalmazhatja.
- Soha ne hordjon magával Micotillal töltött fecskendőt injekciós tűhöz csatlakoztatva! A tűt csak akkor csatlakoztassa a fecskendőhöz, ha a fecskendőt tölti fel, vagy az injekciót adja be. A fecskendőt és a tűt mindig egymástól elkülönítve tárolja!
- Ne használjon automata injektort!
- Gondoskodjon az állatok megfelelő féken tartásáról, beleértve a közelben lévő állatokat is!
- Amikor Micotilt használ, ne dolgozzon egyedül!
- Embereknek történő öninjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és az injekciós üveget vagy a készítmény használati utasítását be kell mutatni. Az injekció helyére hideg borogatást kell tenni (jeget közvetlenül ne használjunk).

A felhasználó személynek szóló további biztonsági figyelmeztetések:

- Szembe ne kerüljön!
- Bőrrel érintkezve érzékenyítő hatású lehet. Használat után mosson kezet!

A KEZELŐ ORVOSNAK SZÓLÓ FIGYELMEZTETÉS:

A részleteket lásd a címke belső részén vagy a használati utasításon.

13. A „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra, kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

Kizárólag állatorvos alkalmazhatja.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE LEÍRÁSA– MINDEN ENGEDÉLYEZETT CSOMAGOLÁSI MÉRET

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Használat előtt olvassa el a mellékelt használati utasítást.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTÉS(EK), HA SZÜKSÉGES(EK)

A visszahajló címke külső részén

A felhasználó személynek szóló biztonsági figyelmeztetés:

Egy keretben, sárga háttérrel az alábbi nyilatkozat:

**A KÉSZÍTMÉNY BEFECSKENDEZÉSE EMBEREKNÉL HALÁLT OKOZHAT –
RENDKÍVÜL KÖRÜLTEKINTŐEN KELL ELJÁRNI A VÉLETLEN
ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE ÉRDEKÉBEN, ÉS PONTOSAN BE KELL
TARTANI AZ ALÁBBI ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSOKAT ÉS ÚTMUTATÁST**

- Ezt a készítményt kizárólag állatorvos alkalmazhatja.
- Soha ne hordjon magával Micotil 300-zal töltött fecskendőt injekciós tűhöz csatlakoztatva! A tűt csak akkor csatlakoztassa a fecskendőhöz, ha a fecskendőt tölti fel, vagy az injekciót adja be. A fecskendőt és a tűt mindig egymástól elkülönítve tárolja!
- Ne használjon automata injektort!
- Gondoskodjon az állatok megfelelő féken tartásáról, beleértve a közelben lévő állatokat is.
- Amikor Micotil 300-t használ, ne dolgozzon egyedül!
- Embereknek történő öninjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és ezt az injekciós üveget vagy a készítmény használati utasítását be kell mutatni. Az injekció helyére hideg borogatást kell tenni (jeget közvetlenül ne használjunk).

A felhasználó személynek szóló további biztonsági figyelmeztetések:

- Szembe ne kerüljön!
- Bőrrel érintkezve érzékenyítő hatású lehet. Használat után mosson kezet!

A KEZELŐORVOSNAK SZÓLÓ FIGYELMEZTETÉS:

A részleteket lásd a címke belső részén vagy a használati utasításon.

AZ ORVOSNAK SZÓLÓ FIGYELMEZTETÉS

E KÉSZÍTMÉNY BEFECSKENDEZÉSE EMBEREKNÉL HALÁLESETEKET OKOZOTT!

A toxikus hatás célszerve a szív-érrendszer, és e toxikus hatást a kalciumcsatornák gátlása okozhatja. Kalcium-klorid intravénás beadását csak akkor lehet mérlegelni, ha a tilmicosin-expozíciót igazolták.

Kutyákkal végzett vizsgálatokban a tilmicosin negatív inotróp hatást okozott, következményes tachycardiával, valamint a szisztémás artériás vérnyomás és az artériás pulzusnyomás csökkenését okozta.

NE ADJON ADRENALINT VAGY BÉTA-ADRENERG ANTAGONISTÁKAT, MINT A PROPRANOLOL!

Az adrenalin sertésekben a tilmicosin által okozott elhullások számát növeli.

Kutyáknál az intravénás kalcium-kloriddal végzett kezelés pozitív hatást gyakorolt a bal kamra inotróp állapotára, valamint a vérnyomás és a tachycardia némi javulását eredményezte.

Preklinikai adatok és egy elszigetelt klinikai jelentés arra utalnak, hogy a kalcium-klorid injekció embereknél segíthet visszafordítani a vérnyomás és a szívverésszám tilmicosin okozta megváltozását.

A dobutamin adása pozitív inotróp hatásai miatt szintén megfontolandó, bár a tachycardiát nem befolyásolja.

Mivel a tilmicosin több napon át perzisztál a szövetekben, a szív- és érrendszert folyamatos megfigyelés alatt kell tartani, és támogató kezelést kell alkalmazni.

Az ilyen szernek kitett beteg kezelőorvosának ajánlott a klinikai kezelésről konzultálnia az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat: *(itt tüntesse fel a központ telefonszámát).*

13. A „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra, kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

Kizárólag állatorvos alkalmazhatja.

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT-FAJONKÉNT

Alkalmazás módja:

Szívja fel az üvegből a szükséges mennyiséget, majd vegye le fecskendőt a tűről. Ha egy állatcsoportot kell kezelni, akkor hagyja a tűt az üvegben, hogy az felhasználható legyen a következő adagok felszívásához. Tartsa féken az állatot, és helyezzen egy külön tűt a bőr alá az injekció helyére. Ajánlott beadási hely a vállak mögött, a mellkas felső részén. Csatlakoztassa a fecskendőt a tűhöz, és adja be az injekciót a bőrredő alapi részébe. Ne fecskendezzen be 20 ml-nél nagyobb mennyiséget egy alkalmazási helyen.

9. FELHASZNÁLÁSI JAVASLAT

Juh

Ne adjon injekciót 15 kg-nál kisebb súlyú bárányoknak, mivel fennáll a túladagolásból származó toxicitás reális veszélye. A túladagolás elkerülése érdekében fontos a bárányok testsúlyának pontos megmérése. 2 ml-es vagy kisebb fecskendő használata megkönnyíti a pontos adagolást.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

A felhasználó személynek szóló biztonsági figyelmeztetés:

Egy keretben, sárga háttérrel az alábbi nyilatkozat:

**A KÉSZÍTMÉNY BEFECSKENDEZÉSE EMBEREKNÉL HALÁLT OKOZHAT –
RENDKÍVÜL KÖRÜLTEKINTŐEN KELL ELJÁRNI A VÉLETLEN
ÖNINJEKCIÓZÁS ELKERÜLÉSE ÉRDEKÉBEN, ÉS PONTOSAN BE KELL
TARTANI AZ ALÁBBI ALKALMAZÁSI UTASÍTÁSOKAT ÉS ÚTMUTATÁST**

- Ezt a készítményt kizárólag állatorvos alkalmazhatja.
- Soha ne hordjon magával Micotillal töltött fecskendőt injekciós tűhöz csatlakoztatva! A tűt csak akkor csatlakoztassa a fecskendőhöz, ha a fecskendőt tölti fel, vagy az injekciót adja be. A fecskendőt és a tűt mindig egymástól elkülönítve tárolja.
- Ne használjon automata injektort.
- Gondoskodjon az állatok megfelelő féken tartásáról, beleértve a közelben lévő állatokat is.
- Amikor Micotilt használ, ne dolgozzon egyedül.
- Embereknek történő öninjekciózás esetén HALADÉKTALANUL ORVOSHOZ KELL FORDULNI, és a készítmény használati utasítását vagy az injekciós üveget be kell mutatni. Az injekció helyére hideg borogatást kell tenni (jeget közvetlenül ne használjunk).

A felhasználó személynek szóló további biztonsági figyelmeztetések:

- Szembe ne kerüljön.
- Bőrrel érintkezve érzékenyítő hatású lehet. Használat után mosson kezet.

AZ ORVOSNAK SZÓLÓ FIGYELMEZTETÉS

E KÉSZÍTMÉNY BEFECSEKENDEZÉSE EMBEREKNÉL HALÁLESETEKET OKOZOTT!

A toxikus hatás célszerve a szív-érrendszer, és e toxikus hatást a kalciumcsatornák gátlása okozhatja. Kalcium-klorid intravénás beadását csak akkor lehet mérlegelni, ha a tilmicosin-expozíciót igazolták.

Kutyákkal végzett vizsgálatokban a tilmicosin negatív inotróp hatást okozott, következményes tachycardiával, valamint a szisztémás artériás vérnyomás és az artériás pulzusnyomás csökkenését okozta.

NE ADJON ADRENALINT VAGY BÉTA-ADRENERG ANTAGONISTÁKAT, MINT A PROPRANOLOL!

Az adrenalin sertésekben a tilmicosin által okozott elhullások számát növeli.

Kutyáknál az intravénás kalcium-kloriddal végzett kezelés pozitív hatást gyakorolt a bal kamra inotróp állapotára, valamint a vérnyomás és a tachycardia némi javulását eredményezte.

Preklinikai adatok és egy elszigetelt klinikai jelentés arra utalnak, hogy a kalcium-klorid injekció embereknél segíthet visszafordítani a vérnyomás és a szívverésszám tilmicosin okozta megváltozását.

A dobutamin adása pozitív inotróp hatásai miatt szintén megfontolandó, bár a tachycardiát nem befolyásolja.

Mivel a tilmicosin több napon át perzisztál a szövetekben, a szív- és érrendszert folyamatos megfigyelés alatt kell tartani, és támogató kezelést kell alkalmazni.

Az ilyen szernek kitett beteg kezelőorvosának ajánlott a klinikai kezelésről konzultálnia az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálatlal: *(itt tüntesse fel a központ telefonszámát).*

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

A tilmicosin orális vagy parenterális beadását követően a toxikus hatások célszerve a szív. A szívnél jelentkező elsődleges hatások a szívverésszám emelkedése (tachycardia) és a csökkent összehúzóó képesség (negatív inotrópia). A szív-érrendszeri toxicitást a kalciumcsatornák gátlása okozhatja.

Kutyáknál a tilmicosin beadását követően intravénás kalcium-kloriddal végzett kezelés pozitív hatást gyakorolt a bal kamra inotróp állapotára, valamint a vérnyomás és a szívverésszám némi változását eredményezte.

Kutyáknál a dobutamin részben ellensúlyozta a tilmicosin okozta negatív inotróp hatásokat. Kutyáknál a béta-adrenerg antagonisták, mint a propranolol, súlyosbították a tilmicosin negatív inotróp hatását.

Sertéseknél a 10 mg tilmicosin/kg adagolású, izomba adott injekció fokozott légzést, hányást és görcsöket okozott; a 20 mg/kg adag 4-ből 3 sertés esetében elhullást okozott, míg a 30 mg/kg adag mind a 4 vizsgált sertés elhullását okozta. A 4,5–5,6 mg tilmicosin/kg adag intravénás befecskendezése, majd 1 ml epinefrin (1/1000) intravénás befecskendezése 2–6 esetben eredményezte mind a 6 injekciózott sertés elhullását. Az epinefrin adása nélkül intravénásan 4,5–5,6 mg tilmicosin/kg adaggal kezelt sertések mindegyike túlélte. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az intravénás epinefrin adása ellenjavallt lehet.