LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

2. august 2024

PRODUKTRESUMÉ

for

Tildosin, opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk

0. D.SP.NR.
30606

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Tildosin, 250 mg/ml, opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder:

Aktivt stof:
Tilmicosin (som tilmicosinfosfat): 250 mg

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Dinatriumedetat	2,0 mg
Propylgallat (E310)	0,2 mg
Fosforsyre, koncentreret (til justering af pH)	
Renset vand	

Klar gul til brun opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg (endnu ikke drøvtyggende), svin, høns (bortset fra høns, der lægger æg til konsum) og kalkuner.

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Kalve: Til behandling og metafylakse af bovin respiratorisk sygdom forårsaget af *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Mycoplasma bovis* og *M. dispar*, som er følsomme over for tilmicosin.

Svin: Til behandling og metafylakse af respiratorisk sygdom forårsaget af *Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Mycoplasma hyopneumoniae,* som er følsomme over for tilmicosin.

Høns: Til behandling og metafylakse af respiratorisk sygdom forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og *M. synoviae*, som er følsomme over for tilmicosin.

Kalkuner: Til behandling og metafylakse af respiratorisk sygdom forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og *M. synoviae*, som er følsomme over for tilmicosin.

Før veterinærlægemidlet anvendes, skal man først fastslå, om sygdommen findes i gruppen/flokken.

3.3 Kontraindikationer

Heste og andre enhovede dyr må ikke få adgang til drikkevand, der indeholder tilmicosin.
Må ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

3.4 Særlige advarsler

Vigtigt: Skal fortyndes, før det administreres til dyr.

Svin, høns og kalkuner: Vandforbruget skal overvåges, så en tilstrækkelig dosis garanteres. Hvis vandforbruget ikke svarer til de mængder, de anbefalede koncentrationer blev beregnet til, skal koncentrationen af veterinærlægemidlet justeres, så dyrene får den anbefalede dosis. Ellers skal man overveje et andet lægemiddel.

Dyrenes optagelse af medicin kan ændres, hvis der opstår sygdom. Hvis dyrene ikke optager tilstrækkelig vand eller mælkeerstatning, skal de behandles parenteralt med et passende injicerbart produkt.

Undgå gentagen brug af veterinærlægemidlet ved at forbedre styringspraksisser og rense og desinficere grundigt.

Hvis veterinærlægemidlet anvendes på en anden måde end efter de instrukser, der står i produktresuméet, kan det øge forekomsten af bakterier, der er modstandsdygtige over for tilmicosin, og nedsætte behandlingseffektiviteten over for andre makrolider, lincosamider og streptogramin B pga. muligheden for krydsresistens.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til:

Kun til oral anvendelse. Indeholder dinatriumedetat. Må ikke injiceres.

Veterinærlægemidlet skal anvendes på baggrund af følsomhedstestning af de bakterier, der isoleres fra dyret. Hvis det ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokale (regionalt niveau, gårdniveau) epidemiologiske oplysninger om målbakteriernes følsomhed.

Officielle, nationale og regionale antimikrobielle politikker skal tages i betragtning, når veterinærlægemidlet anvendes.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr:

Tilmicosin kan fremkalde irritation. Makrolider såsom tilmicosin kan også forårsage overfølsomhed (allergi) efter injektion, indånding, indtagelse eller kontakt med hud eller øjne. Overfølsomhed over for tilmicosin kan føre til krydsreaktioner over for andre makrolider og omvendt. Allergiske reaktioner over for disse stoffer kan af og til være alvorlige, og derfor skal man undgå direkte kontakt.

For at undgå eksponering, skal man anvende overalls, sikkerhedsbriller og uigennemtrængelige handsker, når man klargør det medicinholdige drikkevand eller mælkeerstatning. Der må ikke spises, drikkes eller ryges, når dette veterinærlægemiddel håndteres. Vask hænderne efter brug.

Hvis det indtages ved et uheld, skal munden øjeblikkeligt vaskes med vand, og der skal søges lægehjælp. Vis indlægssedlen eller etiketten til lægen. Ved utilsigtet kontakt med huden, vaskes grundigt med sæbe og vand. Ved utilsigtet kontakt med øjnene, skylles øjnene med rigelige mængder rent, rindende vand.

Man må ikke håndtere veterinærlægemidlet, hvis man er allergisk over for indholdsstoffer i veterinærlægemidlet.

Hvis man udvikler symptomer efter eksponering, såsom hududslæt, skal der søges lægehjælp. Vis lægen denne advarsel. Hævelse i ansigt, læber og øjne eller vejrtrækningsproblemer er mere alvorlige symptomer, som kræver lægehjælp.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet:

Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Kvæg, svin, høns og kalkuner:

Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger):	Nedsat drikkelyst

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se etiketten for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed, laktation eller æglæggende fugle:
Lægemidlets sikkerhed under drægtighed, laktation, æglægning er ikke fastlagt. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af benefit-risk-forholdet.

3.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tilmicosin kan nedsætte den antibakterielle aktivitet af beta-laktamantibiotika.
Må ikke anvendes samtidigt med bakteriostatiske antimikrobielle midler.

3.9 Administrationsveje og dosering

Kun til oral brug. Veterinærlægemidlet skal fortyndes i drikkevand (svin, kyllinger, kalkuner) eller mælkeerstatning (kalve) før administration.

Kalve: 12,5 mg tilmicosin/kg kropsvægt (dvs. 1 ml veterinærlægemiddel pr. 20 kg kropsvægt) to gange dagligt 3-5 dage i træk.

Svin: 15-20 mg tilmicosin/kg kropsvægt/dag (dvs. 6-8 ml veterinærlægemiddel pr. 100 kg kropsvægt pr. dag) 5 dage i træk, hvilket kan opnås ved at bruge 200 mg tilmicosin pr. liter (80 ml veterinærlægemiddel pr. 100 liter).

Høns: 15-20 mg tilmicosin/kg kropsvægt/dag (dvs. 6-8 ml veterinærlægemiddel pr. 100 kg kropsvægt pr. dag) 3 dage i træk, hvilket kan opnås ved at bruge 75 mg tilmicosin pr. liter (30 ml veterinærlægemiddel pr. 100 liter).

Kalkuner: 10-27 mg tilmicosin/kg kropsvægt/dag (dvs. 4-11 ml veterinærlægemiddel pr. 100 kg kropsvægt pr. dag) 3 dage i træk, hvilket kan opnås ved at bruge 75 mg tilmicosin pr. liter (30 ml veterinærlægemiddel pr. 100 liter).

Baseret på den anbefalede dosis, antallet af dyr, der skal behandles, samt disses legemsvægt bør den nøjagtige daglige koncentration af veterinærlægemidlet beregnes efter følgende formel:
ml veterinærlægemiddel pr. liter drikkevand pr. dag = [ml veterinærlægemiddel pr. kg kropsvægt pr. dag x gennemsnitsvægt (kg)] / gennemsnitlig daglig vandindtagelse (liter).

Én flaske veterinærlægemiddel med 960 ml er nok medicin til 1200 liter drikkevand til svin eller 3200 liter drikkevand til høns eller kalkuner. Én dåse veterinærlægemiddel med 5040 ml er nok medicin til 6300 liter drikkevand til svin eller 16800 liter drikkevand til høns eller kalkuner.

Én flaske veterinærlægemiddel med 960 ml og en dåse med 5040 ml er nok medicin til mælkeerstatning til henholdsvis 48 til 80 og 252 til 420 kalve afhængigt af behandlingens varighed.

For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt.
Den nødvendige dosis skal måles med et hensigtsmæssigt kalibreret måleudstyr.
Der skal kun tilberedes tilstrækkeligt medicinholdigt drikkevand til at dække det daglige behov.
Det medicinholdige vand bør være dyrenes eneste drikkevandskilde i hele behandlingsperioden.
Vandoptagelsen skal overvåges med hyppige mellemrum under behandlingen.
Når medicineringsperioden er slut, rengøres vandsystemet på passende vis for at undgå subterapeutiske mængder aktivt stof.

Der skal laves frisk medicinholdigt drikkevand hvert døgn. Medicinholdig mælkeerstatning skal tilberedes hver 6. time.

Veterinærlægemidlet skal fortyndes med vand eller mælkeerstatning inden brug, og koncentrationen af den forfortyndede opløsning må ikke overskride 200 ml veterinærlægemiddel/liter (dvs. 1 til 5). Den laveste produktkoncentration, der garanterer stabilitet, er 0,3 ml veterinærlægemiddel /liter drikkevand og 0,7 ml veterinærlægemiddel/liter mælkeerstatning.

Indtagelsen af medicinholdigt vand/mælkeerstatning afhænger af dyrenes kliniske tilstand. For at opnå den korrekte dosering kan det være nødvendigt at justere koncentrationen af tilmicosin i overensstemmelse hermed.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

Der er ikke set symptomer på overdosis, bortset fra en lille nedgang i mælkeforbrug, hos kalve som fik 5 gange den maksimale anbefalede dosis to gange dagligt eller dobbelt så længe som den maksimale anbefalede behandlingsvarighed.

Når svin har adgang til drikkevand med 300 eller 400 mg tilmicosin/liter (svarende til 22,5-40 mg tilmicosin/kg kropsvægt eller 1,5-2 gange den anbefalede koncentration), indtager de som regel mindre vand. Selvom det har en selvbegrænsende virkning på tilmicosinoptagelsen, kan det i yderste tilfælde resultere i dehydrering. Dette kan ændres ved at fjerne det medicinholdige drikkevand og skifte det ud med frisk drikkevand uden medicin.

Der er ikke set symptomer på overdosis hos høns, der fik drikkevand med en tilmicosinkoncentration på op til 375 mg/liter (svarende til 75-100 mg tilmicosin/kg kropsvægt eller 5 gange den anbefalede dosis) i 5 dage. En daglig behandling med 75 mg tilmicosin/liter (svarende til den maksimale anbefalede dosis) i 10 dage, resulterede i mindre fast konsistens af afføringen.

Der er ikke set symptomer på overdosis hos kalkuner, der fik drikkevand med en tilmicosinkoncentration på op til 375 mg/liter (svarende til 50-135 mg tilmicosin/kg kropsvægt eller 5 gange den anbefalede dosis) i 3 dage. En daglig behandling med 75 mg tilmicosin/liter (svarende til den maksimale anbefalede dosis) i 6 dage udløste ikke nogen symptomer på overdosis.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens

Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Kalve:	Slagtning: 42 dage.
Svin:	Slagtning: 14 dage.
Høns:	Slagtning: 12 dage.
Kalkuner:	Slagtning: 19 dage.

Må ikke anvendes til dyr, hvis mælk er bestemt til menneskeføde.
Må ikke anvendes til fugle, hvis æg er bestemt til menneskeføde.
Må ikke anvendes inden for 2 uger forud for æglægningsperiodens begyndelse.

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode:

QJ01FA91

4.2 Farmakodynamiske oplysninger

Tilmicosin er et halvsyntetisk antibiotikum i makrolidgruppen og menes at påvirke proteinsyntese. Det har bakteriostatisk virkning, men det kan være baktericidt ved høje koncentrationer.

Tilmicosin er primært aktivt over for Gram-positive bakterier, selv om nogle Gram-negative bakterier og mykoplasmer også påvirkes af dette lægemiddel. Der er især udvist aktivitet over for følgende mikroorganismer:

- Kalve: *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Mycoplasma bovis* og *M. dispar.*
- Svin: *Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Mycoplasma hyopneumoniae*
- Høns og kalkuner: *Mycoplasma gallisepticum* og *Mycoplasma synoviae*

NCCLS breakpoints	resistent	medium	følsom
Bovin Pasteurella spp	≥ 32 µg/ml	16 µg/ml	≤ 8 µg/ml
Porcin Pasteurella multocida	≥ 32 µg/ml		≤ 16 µg/ml
Porcin Actinobacillus pleuropneumoniae	≥ 32 µg/ml		≤ 16 µg/ml

Videnskabelig evidens antyder, at makrolider virker synergistisk med værtens immunforsvar. Det ser ud til, at makrolider øger fagocytters evne til bakteriedrab. Tilmicosin er blevet vist at hæmme in vitro-replikation af porcint reproduktivt og respiratorisk syndrom virus i alveolære makrofager på en dosisafhængig måde.

Der er set krydsresistens mellem tilmicosin og andre makrolider og lincomycin.

Makrolider hæmmer proteinsyntesen ved reversibelt at binde sig til den 50S ribosomale underenhed. Bakterievæksten hæmmes ved at fremkalde separation af peptidyl transfer-RNA fra ribosomet i elongeringsfasen.
Ribosomal methylase, som kodes af erm-genet, kan udløse resistens over for makrolider ved at ændre det ribosomale bindingssted.
Genet, der koder for en effluxmekanisme, mef, kan også forårsage resistens i moderat grad.
Desuden kan der opstå resistens ved hjælp af en effluxpumpe, som aktivt fjerner makrolider fra cellerne. Denne effluxpumpe medieres kromosomalt af gener, der kaldes acrAB-gener.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

Selv om koncentrationen af tilmicosin i blodet er lav, er der en pH-afhængig makrofagakkumulering af tilmicosin i betændt væv.

Kalve: Så hurtigt som 6 timer efter oral indgift af 25 mg tilmicosin/kg kropsvægt/dag i mælkeerstatning blev der registreret en gennemsnitlig koncentration af det aktive stof på 3,1 µg/g i lungevæv. Koncentrationen af tilmicosin i lungevæv var 42,7 µg/g 78 timer efter behandlingsstart. Der er målt terapeutisk effektive koncentrationer af tilmicosin op til 60 timer efter behandling.

Svin: Efter oral administration af 200 mg tilmicosin/l drikkevand var gennemsnits-koncentrationen af det aktive stof i lungevæv, alveolære makrofager og bronkieepitel 5 dage efter behandlingsstart på henholdsvis 1,44 µg/ml, 3,8 µg/ml og 7,4 µg/g.

Fjerkræ: Så hurtigt som 6 timer efter oral indgift af 75 mg tilmicosin/l drikkevand blev der registreret gennemsnitskoncentrationer af det aktive stof i lungevæv og alveolære væv på henholdsvis 0,63 µg/g and 0,30 µg/g. Koncentrationen af tilmicosin i lungevæv og alveolære væv var henholdsvis 2,3 µg/g og 3,29 µg/g 48 timer efter behandlingsstart.

Kalkuner: Efter oral administration af 75 mg tilmicosin/l drikkevand var gennemsnits-koncentrationen af det aktive stof i lungevæv, luftsækvæv og plasma 5 dage efter behandlingsstart på henholdsvis 1,89 µg/ml, 3,71 µg/ml og 0,02 µg/g. Den højeste gennemsnitskoncentration af tilmicosin i lungevæv var 2,19 µg/g efter 6 dage; for luftsækvæv var den 4,18 µg/g efter 2 dage og i plasma var den 0,172 µg/g efter 3 dage.

Miljøoplysninger

Det aktive indholdsstof tilmicosin er persistent i jord.

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, bør dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

5.2 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Opbevaringstid efter fortynding i drikkevand: 24 timer.
Opbevaringstid efter fortynding i mælkeerstatning: 6 timer.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Opbevares under 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Beskyttes mod frost. Beskyttes mod lys.

5.4 Den indre emballages art og indhold

- HDPE-flaske med LDPE skruelåg som indeholder 960 ml veterinærlægemiddel;
- HDPE-dåse med HDPE skruelåg som indeholder 5040 ml veterinærlægemiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Dopharma Research B.V.
Zalmweg 24
4941 VX Raamsdonksveer
Holland

Repræsentant
Salfarm Danmark A/S
Nordager 19
6000 Kolding

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

58910

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 18/05/2018.

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET

2. august 2024

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER

BP
Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen