



21. februar 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Tildosin, opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk

0. D.SP.NR.
30606

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Tildosin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
En ml indeholder:

Aktivt stof

Tilmicosin (som tilmicosinfosfat): 250 mg

Hjælpestoffer

Propylgallat (E310): 0,2 mg

Dinatriumedetat: 2,0 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Opløsning til anvendelse i drikkevand/mælk

Klar gul til brun opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Kvæg (endnu ikke drøvtyggende)

Svin

Høns (bortset fra høns, der lægger æg til konsum)

Kalkuner

4.2 **Terapeutiske indikationer**

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 *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, 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 produktet anvendes, skal man først fastslå, om sygdommen findes i gruppen/flokken.

4.3 **Kontraindikationer**

Heste og andre enhovedede dyr må ikke få adgang til drikkevand, der indeholder tilmicosin. Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for tilmicosin eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 **Særlige advarsler**

Vigtigt: Skal fortyndes, før det administreres til dyr.

Svin, høns og kalkuner

Vandforbruget skal overvåges, så en tilstrækkelig stor dosis garanteres. Hvis vandforbruget ikke svarer til de mængder, de anbefalede koncentrationer blev beregnet til, skal koncentrationen af produktet 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 produktet ved at forbedre styringspraksisser og rense og desinficere grundigt.

4.5 **Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Særlige forsigtighedsregler for dyret

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

Produktet 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.

Hvis produktet 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 makrolider, lincosamider og streptogramin B pga. muligheden for krydsresistens.

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

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

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 produkt håndteres. Vask hænderne efter brug.

Hvis det indtages ved et uheld, skal munden øjeblikkeligt vaskes med vand, og der skal søges lægehjælp. 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 produktet, hvis man er allergisk over for indholdsstoffer i produktet.

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.

4.6 Bivirkninger

I meget sjældne tilfælde (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, inklusive isolerede rapporter) er der observeret en lavere vandindtagelse.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

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

4.8 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.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Kun til oral anvendelse. Produktet skal fortyndes i drikkevand (svin, høns, kalkuner) eller mælkeerstatning (kalve) inden administration.

Kalve

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

Svin

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

Høns

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

Kalkuner

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

Den nøjagtige nødvendige daglige mængde veterinærlægemiddel kan beregnes efter følgende formel:

$$\text{ml produkt pr. liter drikkevand pr. dag} = [\text{ml produkt pr. kg kropsvægt pr. dag} \times \text{gennemsnitsvægt (kg)}] / \text{gennemsnitlig daglig vandindtagelse (liter)}$$

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

En flaske 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 skal kropsvægten fastslås så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering.

Den nødvendige dosis skal måles med et passende 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.

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

Optagelsen af medicinholdigt vand/mælkeerstatning afhænger af dyrenes kliniske tilstand. Produktets koncentration skal tilpasses, så den korrekte dosis opnås.

4.10 Overdosering

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 selvbeholdende 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.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning

Kalve: 42 dage.

Svin: 14 dage.

Høns: 12 dage.

Kalkuner: 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakteriel til systemisk brug, makrolider.

ATCvet-kode: QJ 01 FA 91

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tilmicosin er et halvsynetisk antibiotikum i makrolidgruppen og menes at påvirke proteinsyntese. Det har bakteriostatisk virkning, men det kan være baktericid 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: *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*
- Høns og kalkuner: *Mycoplasma gallisepticum* og *Mycoplasma synoviae*

NCCLS breakpoints	resistent	medium	følsom
Bovin <i>Pasteurella</i> spp	$\geq 32 \mu\text{g/ml}$	16 $\mu\text{g/ml}$	$\leq 8 \mu\text{g/ml}$
Porcin <i>Pasteurella multocida</i>	$\geq 32 \mu\text{g/ml}$		$\leq 16 \mu\text{g/ml}$
Porcin <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	$\geq 32 \mu\text{g/ml}$		$\leq 16 \mu\text{g/ml}$

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.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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 gennemsnitligt koncentration af det aktive stof på 3,1 $\mu\text{g/g}$ i lungevæv. Koncentrationen af tilmicosin i lungevæv var 42,7 $\mu\text{g/g}$ 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 gennemsnitskoncentrationen af det aktive stof i lungevæv, alveolære makrofager og bronkieepitel 5 dage efter behandlingsstart på henholdsvis 1,44 $\mu\text{g/ml}$, 3,8 $\mu\text{g/ml}$ og 7,4 $\mu\text{g/g}$.

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 gennemsnitskoncentrationen 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.

5.3 Miljømæssige forhold

Det aktive indholdsstof tilmicosin er persistent i jord.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumedetat
Propylgallat (E310)
Fosforsyre, koncentreret (til justering af pH)
Renset vand

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 3 år.

Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Efter rekonstituering i drikkevand: 24 timer.

Efter rekonstituering i mælkeerstatning: 6 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

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

6.5 Emballage

- HDPE-flaske med LDPE skruelåg, med 960 ml produkt.
- HDPE-dåse med HDPE-skruelåg, med 5040 ml produkt.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

Veterinærlægemidler må ikke bortskaffes i spildevand eller kloaksystemer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant

Salfarm Danmark A/S
Nordager 19
6000 Kolding

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

58910

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

18. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

21. februar 2022

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

BP