LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

19. september 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Tilmicosol, koncentrat til oral opløsning til brug i drikkevand

0. D.SP.NR
27358

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Tilmicosol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

Tilmicosin (som fosfat)	250 mg/ml

Hjælpestoffer:

Propylgallat (E 310)	0,2 mg / ml
Dinatriumedetat	2,0 mg / ml

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Oral opløsning til brug i drikkevand eller mælkeerstatning.
Klar gul til ravfarvet opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Høns (undtagen æglæggende høner, hvis æg er bestemt til menneskeføde)
Kalkuner
Svin
Kalve (ikke-drøvtyggende)

4.2 Terapeutiske indikationer
Svin: Til behandling og forebyggelse af luftvejsinfektioner i svinebesætninger associeret med *Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae* som er følsomme for tilmicosin.

Høns: Til behandling og forebyggelse af luftvejsinfektioner i hønseflokke associeret med *Mycoplasma gallisepticum* og *M. synoviae* som er følsomme for tilmicosin.

Kalkuner: Til behandling og forebyggelse af luftvejsinfektioner i kalkunflokke associeret med *Mycoplasma gallisepticum* og *M. synoviae* som er følsomme for tilmicosin.

Kalve: Til behandling og forebyggelse af bovin lufvejsinfektion associeret med *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida, Mycoplasma bovis, M. dispar* og andre organismer, som er følsomme for tilmicosin.
Før produktet anvendes, skal man først fastslå, om sygdommen findes i gruppen/flokken.

4.3 Kontraindikationer

Heste eller andre dyr af hestefamilien må ikke drikke vand, som indeholder tilmicosin.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for tilmicosin eller et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til drøvtyggende dyr med aktiv funktion af vommen.

4.4 Særlige advarsler

Vigtigt: Skal fortyndes før indgivelse til dyr.

Svin, høns og kalkuner: Vandforbruget skal overvåges for at garantere korrekt dosering. Hvis vandforbruget ikke svarer til den mængde, de anbefalede koncentrationer var beregnet i forhold til, skal koncentrationen af Tilmicosol justeres i henhold til vandindtagelsen for at sikre en korrekt dosering. Hvis dette ikke er muligt, kan det være nødvendigt med en alternativ medicinering.
Dyrs optagelse af medicin kan ændres, hvis der opstår sygdom. I tilfælde af utilstrækkelig optagelse af vand eller mælkeerstatning skal dyr 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. Lægemidlet indeholder dinatriumedetat. Lægemidlet må ikke injiceres.

Ukorrekt brug af lægemidlet kan øge forekomsten af bakterier, der er resistente over for tilmicosin, og kan nedsætte effektiviteten af behandlingen med tilmicosin-lignende stoffer.
Anvendelsen af lægemidlet skal baseres på følsomhedstest.

Der skal tages højde for officielle, nationale og regionale politikker vedrørende antimikrobielle stoffer ved anvendelse af lægemidlet.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

- Tilmicosin kan forårsage irritation. Makrolider, såsom tilmicosin, kan desuden forårsage overfølsomhed (allergi) efter injektion, indånding, indtagelse eller kontakt med hud eller øjne. Overfølsomhed over for tilmicosin kan føre til krydsreaktioner

med andre makrolider og omvendt. Allergiske reaktioner over for disse stoffer kan undertiden være alvorlige, og direkte kontakt skal derfor undgås.

- Anvend overtrækstøj, sikkerhedsbriller og tætte handsker for at undgå eksponering under tilberedning af det medicinerede drikkevand. Der må ikke spises, drikkes eller ryges under håndtering af lægemidlet. Vask hænder efter brug.

- I tilfælde af indtagelse af lægemidlet ved et uheld, skyl straks munden med vand og søg læge. I tilfælde af kontakt med huden skal huden straks skylles grundigt med sæbe og vand. I tilfælde af kontakt med øjnene skal øjnene straks skylles under rigeligt rent, rindende vand.

- Undgå at håndtere lægemidlet, hvis du er allergisk over for lægemidlets indholdsstoffer.

- Ved udvikling af symptomer efter eksponering, såsom hududslæt, søg straks læge, og vis lægen denne advarsel. Hævelse af ansigtet, læberne og øjnene eller vejrtrækningsbesvær er mere alvorlige symptomer, som kræver øjeblikkelig lægehjælp.

4.6 Bivirkninger

Der er i meget sjældne tilfælde (færre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede tilfælde) blevet observeret et reduceret vandforbrug.

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Sikkerheden af det veterinærmedicinske produkt er ikke blevet fastlagt under drægtighed, diegivning eller æglægning. Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Tilmicosin kan nedsætte den antibakterielle aktivitet af beta-lactam-antibiotika.
Må ikke anvendes samtidigt med bakteriostatiske antimikrobielle stoffer.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

I drikkevand / mælk.
Produktet skal fortyndes i drikkevand (svin, kyllinger, kalkuner) eller mælkeerstatning (kalve) inden administration.

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

<u>Svin</u>
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 150-200 mg tilmicosin pr. liter (60-80 ml produkt pr. 100 liter baseret på et vandforbrug på 10% af kropsvægten.

<u>Høns</u>

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 75-100 mg tilmicosin pr. liter (30-40 ml produkt pr. 100 liter baseret på et vandforbrug på 20% af kropsvægten).

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 143-386 mg tilmicosin pr. liter (57-154 ml produkt pr. 100 liter baseret på et vandforbrug på 7 % af kropsvægten.).

Hvis sygdomstegnene ikke bliver væsentligt forbedret inden for 3 – 5 dage, bør diagnosen revurderes og behandlingen ændres.

Den nøjagtige koncentration af det krævede veterinærlægemiddel kan beregnes efter følgende formel:
ml produkt pr. liter drikkevand pr. dag = [ml produkt per kg kropsvægt per dag x gennemsnitlig kropsvægt (kg)] / gennemsnitligt dagligt vandindtag (liter).

For at undgå underdosering bør kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt. Den nødvendige dosis skal måles med et passende kalibreret måleudstyr. Der skal kun tilberedes tilstrækkeligt medicineret drikkevand til at dække de daglige behov. Det medicinholdige vand skal være dyrenes eneste drikkevandkilde i hele behandlingsperioden. Vandindtaget skal overvåges med hyppige mellemrum underbehandlingen. Når medicineringsperioden er slut, rengøres vandforsyningssystemet på passende vis for at undgå indtagelse af subterapeutiske mængder af det aktive stof.
Medicineret drikkevand skal forberedes frisk hver 24 timer Medicineret mælkeerstatning skal tilberedes frisk hver 6 time.

Lægemidlet skal fortyndes med vand eller mælkeerstatning inden anvendelse og ved fremstilling af en stamopløsning bør den maksimale koncentration ikke overstige 200 ml produkt / liter. De laveste produktkoncentrationer, hvor stabilitet kan sikres, er 0,3 ml produkt / liter drikkevand og 0,8 ml produkt / liter mælkeerstatning.

Indtagelsen af medicineret drikkevand/mælkeerstatning afhænger af dyrenes kliniske tilstand. Koncentrationen af produktet skal justeres i overensstemmelse dermed for at opnå den korrekte dosering.

4.10 Overdosering

Svin drikker ofte mindre vand, når der gives en dosis på 300 til 400 mg/liter (svarende til 22,5-40 mg/kg kropsvægt eller 1,5 til 2 gange den anbefalede dosis). Selv om dette i sig selv begrænser tilmicosin-indtagelsen, kan det i ekstreme situationer også føre til dehydrering af dyrene. Dette kan korrigeres ved udskiftning med umedicineret frisk vand efter behov.

Ingen symptomer på overdosering er blevet set hos høns, som fik drikkevand, der indeholdt tilmicosin-niveauer på op til 375 mg/liter (svarende til 75-100 mg/kg kropsvægt eller 5 gange den anbefalede dosis) i 5 dage. Daglig behandling med 75 mg/liter (svarende til den højeste anbefalede dosis) i 10 dage resulterede i fæces med en mindre fast konsistens.

Ingen symptomer på overdosering er blevet set hos kalkuner, som fik drikkevand, der indeholdt tilmicosin-niveauer på op til 375 mg/liter (svarende til 50-135 mg/kg kropsvægt

eller 5 gange den anbefalede dosis) i 3 dage. Daglig behandling med 75 mg/liter (svarende til den højeste anbefalede dosis) i 6 dage gav ligeledes ingen symptomer på overdosering.

Bortset fra en let nedsat mælkeindtagelse sås der ingen symptomer på overdosering hos kalve, der blev behandlet to gange dagligt med 5 gange den anbefalede dosis eller dobbelt så længe som den længst anbefalede behandlingsvarighed.

4.11 Tilbageholdelsestid

Slagtning:
Svin - 14 dage

Høns - 12 dage
Må ikke anvendes til æglæggende fjerkræ, hvis æg er bestemt til menneskeføde. Må ikke anvendes inden for 14 dage af æglægningsperiodens begyndelse.

Kalkuner - 19 dage

Kalve - 42 dage

Ikke godkendt til brug til lakterende dyr, der producerer mælk til humankonsum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielt stof til systemisk brug, makrolider.
ATCvet-kode: QJ01FA91

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tilmicosin er et semisyntetisk antibiotikum tilhørende gruppen af makrolider og menes at påvirke proteinsyntesen. Det har bakteriostatisk virkning, men kan ved høje koncentrationer være baktericid. Dets antibakterielle aktivitet er hovedsageligt over for grampositive mikroorganismer med aktivitet over for visse gramnegative mikroorganismer og mykoplasmaorganismer af bovin, ovin, porcin og aviær oprindelse.
Veterinærlægemidlets aktivitet er blevet påvist at være særligt effektiv over for følgende mikroorganismer:

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

Videnskabelig dokumentation angiver, at makrolider virker synergistisk med værtens immunsystem. Makrolider lader til at fremme fagocytternes destruering af bakterier. Det er blevet påvist, at tilmicosin hæmmer *in vitro* viral replikation af procin reproduktions- og respirationssygdom i alveolære makrofager på dosisafhængig vis.

Krydsresistens mellem tilmicosin og andre makrolider samt lincomycin er blevet observeret.

CLSI brudpunkter til tilmicosin *	resistent	medium	følsom
Svin *Pasteurella multocida*	≥ 32 µg/ml	-	≤ 16 µg/ml
Svin *Actinobacillus pleuropneumoniae*	≥ 32 µg/ml	-	≤ 16 µg/ml

***** VET08, 4. udgave juni 2018

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Mens koncentrationer af tilmicosin i blodet er lave, forekommer der en pH-afhængig makrofag akkumulation af tilmicosin i betændt væv.

Svin: Efter oral indgivelse af 200 mg tilmicosin/l drikkevand var de gennemsnitlige koncentrationer af det aktive stof detekteret i lungevæv, alveolære makrofager og bronkieepitel 5 dage efter påbegyndelse af behandling henholdsvis 1,44 µg/ml, 3,8 µg/ml og 7,4 µg/g.

Fjerkræ: Allerede 6 timer efter oral indgivelse af 75 mg tilmicosin/l drikkevand var koncentrationerne af det aktive stof detekteret i lunge- og alveolært væv henholdsvis 0,63 µg/g og 0,30 µg/g. 48 timer efter påbegyndelsen af behandling var koncentrationerne af tilmicosin i lunge- og alveolært væv henholdsvis 2,3 µg/g og 3,29 µg/g.

Kalve: Allerede 6 timer efter oral indgivelse af 25 mg tilmicosin/kg kropsvægt/dag i mælkeerstatning blev en gennemsnitlig koncentration af aktivt stof på 3,1 µg/g detekteret i lungevæv. 78 timer efter påbegyndelsen af behandling var koncentrationen af tilmicosin i lungevæv 42,7 µg/g. Effektive behandlingskoncentrationer af tilmicosin blev målt op til 60 timer efter behandling.

Kalkuner: Efter oral indgivelse af 75 mg tilmicosin/l drikkevand var de gennemsnitlige koncentrationer af aktivt stof detekteret i lungevæv, luftsæksvæv og plasma 5 dage efter påbegyndelsen af behandling henholdsvis 1,89 µg/ml, 3,71 µg/ml og 0,02 µg/g. Den højeste gennemsnitlige koncentration af tilmicosin detekteret for lungevæv var 2,19 µg/g efter 6 dage; for luftsæksvæv var den 4,18 µg/g efter 2 dage, og for plasma var den 0,172 µg/g efter 3 dage.

5.3 Miljømæssige forhold

Det aktive indholdsstof tilmicosin er persistent i jord. Tilmicosin er kendt for at være giftigt for organismer, der lever i vand, inklusive cyanobakterier, med potentielt langvarige virkninger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumedetat
Propylgallat, E 310
Fosforsyre (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: 2 år
Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder
Efter fortynding eller rekonstituering i drikkevand ifølge anvisning: 24 timer
Efter rekonstituering i mælkeerstatning: 6 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares over 25° C. Skal opbevares i original emballage for at beskytte mod direkte sollys.
Må ikke fryses.

6.5 Emballage

250 ml i hvid HDPE flaske med polypropylen skruelåg
1000 ml i hvid HDPE flaske med polypropylen skruelåg og kalibreret polypropylen målebæger

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Eventuelle ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lavet Pharmaceuticals Ltd.
Batthyány u. 6.
2143 Kistarcsa
Ungarn

Repræsentant

ChemVet dk A/S
A.C. Illums Vej 6
8600 Silkeborg

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

47338

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

2. februar 2011

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

19. september 2022

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

BP