

BILAG I

LISTE OVER VETERINÆRLÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKER, DYREART, INDGIVELSESVej OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATEN

40 g tilmicosin pr. 1000 g

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Indgivelsesvej
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgien	Pulmotil 40 VET Premix	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Pulmotil G 40 AMV	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Pulmotil G 40 Granulat	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Danmark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danmark	Pulmotil Vet	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanien	PULMOTIL 40	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Frankrig	Lilly France SA Département Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Frankrig	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

Irland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Det Forenede Kongerige	Pulmotil G40 Premix	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Nederlandene	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederlandene	Pulmotil G40 premix	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premix til medicineret foder	40 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

100 g tilmicosin pr. 1000 g

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Indgivelsesvej
Østrig	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Østrig	PULMOTIL Prämix 10% - Granulat für Schweine	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgien	Pulmotil 100 VET Premix	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgien	Pulmotil 100 Granules	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Pulmotil G 100 AMV	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Pulmotil G 100	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Danmark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danmark	Pulmotil Vet	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

Danmark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danmark	Pulmotil Vet Oralt pulver	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanien	PULMOTIL 100	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Irland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Det Forenede Kongerige	Pulmotil G100 Premix	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Italien	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italien	PULMOTIL G100 PREMIX	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Luxembourg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgien	Pulmotil 100 Vet Premix	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Nederlandene	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederlandene	Pulmotil G100 premix	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Det Forenede Kongerige	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Det Forenede Kongerige	Pulmotil G100 Premix	Premix til medicineret foder	100 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

200 g tilmicosin pr. 1000 g

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Særnavn	Lægemiddelform	Styrke	Dyreart	Indgivelsesvej
Østrig	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Østrig	Pulmotil Prämix 20%	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin, kaniner	Oral
Belgien	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgien	Pulmotil 200 VET Premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin, kaniner	Oral
Den Tjekkiske Republik	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Wien Østrig	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Cypern	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölbgasse 8-10 1030 Wien Østrig	Pulmotil G200 Premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Pulmotil G 20% AMV	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Tyskland	Pulmotil G 20%	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Danmark	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Danmark	Pulmotil Vet	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Grækenland	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien Østrig	Pulmotil 200 medicated premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Spanien	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanien	PULMOTIL 200	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Ungarn	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien Østrig	Pulmotil G 200 premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Irland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Det Forenede Kongerige	Pulmotil G200 Premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

Italien	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Firenze Italien	PULMOTIL G200 PREMIX	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin, kaniner	Oral
Letland	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien Østrig	Pulmotil 200 premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Luxembourg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue del'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Bruxelles Belgien	Pulmotil 200 Vet Premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin, kaniner	Oral
Nederlandene	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederlandene	Pulmotil G200 premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Polen	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien Østrig	Pulmontil 200	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

Rumænien	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien Østrig	Pulmotil 200 Vet Premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral
Slovakiet	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien Østrig	PULMOTIL G 200	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin til opfedning	Oral
Det Forenede Kongerige	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Det Forenede Kongerige	Pulmotil G200 Premix	Premix til medicineret foder	200 g tilmicosin pr. 1000 g	Svin	Oral

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET OG ETIKETTERINGEN

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF PULMOTIL VET. PREMIX

1. Indledning

Pulmotil Vet. premix til foderlægemiddel er på nuværende tidspunkt registreret i 19 EU-medlemsstater og fås i tre forskellige styrker (40 g, 100 g og 200 g pr. kg). Størstedelen af markedsføringstilladelserne er blevet godkendt via nationale procedurer. Der blev imidlertid også udstedt markedsføringstilladelser via to separate gensidige anerkendelsesprocedurer med Italien og Irland som referencemedlemsstater.

Denne indbringelse vedrører divergerende nationale beslutninger truffet i medlemsstaterne i forbindelse med produktresuméet for lægemidlerne Pulmotil 40 Vet. premix, Pulmotil 100 Vet. premix, Pulmotil 200 Vet. premix og tilknyttede navne og er rejst af Belgien.

De områder, der især er uenighed om i de eksisterende produktresuméer, er (ikke udtømmende):

- 4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til: I visse medlemsstater er lægemidlet indiceret til kaniner, i andre er det ikke.
- 4.9 Dosering og indgivelsesvej: Den anbefalede dosering og behandlingens varighed varierer fra medlemsstat til medlemsstat.
- 4.11 Tilbageholdelsestid: Tilbageholdelsestiden for svin i forbindelse med lægemidlet varierer fra medlemsstat til medlemsstat fra 7 til 21 dage før slagtning.

2. Drøftelse

Indehaverne af markedsføringstilladelsen fremsendte på CVMP's anmodning:

- en udtømmende liste over forskellene mellem produktresuméerne for det lægemiddel, der er tilladt i medlemsstaterne
- et forslag til harmoniseret produktinformation (produktresumé, etikettering og indlægsseddel), hvori der tages hensyn til den seneste vejledning
- de tilgængelige relevante data, der underbygger denne foreslåede harmoniserede produktinformation.

Virkning hos svin

CVMP har i forbindelse med den forebyggende anvendelse vurderet en pilotundersøgelse, fire dosisfastsættelsesundersøgelser og data fra 12 feltundersøgelser. Til behandlingsformål blev der foretaget en vurdering af dataene fra feltundersøgelserne i de to europæiske programmer for kliniske feltundersøgelser (ni fase I-feltundersøgelser og 10 fase II-feltundersøgelser) samt dataene fra to øvrige feltundersøgelser.

CVMP accepterer, at en påstand om virkning ved en dosis på 8-16 mg/kg kropsvægt/dag af tilmicosin (svarende til 200-400 ppm i foderet) i 15-21 dage til forebyggelse og behandling af luftvejsinfektioner hos svin er blevet påvist.

I forbindelse med de involverede patogener skal mikroorganismen *Haemophilus parasuis* fjernes. Følgende indikation kan godkendes: Forebyggelse og behandling af luftvejssygdomme forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* og andre tilmicosin-følsomme organismer hos svin.

Virkning hos kaniner

Kaniner blev kun godkendt som målart for Pulmotil 200 Vet. premix i Østrig, Belgien, Italien og Luxembourg. CVMP har vurderet en farmakokinetisk/farmakodynamisk indfaldsvinkel til støtte af anvendelse til luftvejssygdomme hos kaniner og én klinisk undersøgelse såvel som bibliografiske oplysninger og oplysninger vedrørende lægemiddelovervågning fra indehaverne af markedsføringstilladelserne. Hvad angår de østrigske og italienske produktresuméer, der indeholder indikationer, som dækker tarmsygdomme forårsaget af klostridier, konkluderer CVMP, at der ikke er fremlagt data til understøttelse af denne påstand.

Med hensyn til benefit/risk-forholdet for kaniner som målart vurderer CVMP, at benefit/risk-forholdet er positivt:

- Til trods for visse mangler i forbindelse med den anvendte dosis af lægemidlet i den kliniske feltundersøgelse antyder de prækliniske undersøgelser og de nye MIC-data, at den effektive dosis i foder er 12,5 mg/kg i 7 dage ved forebyggelse og behandling af luftvejssygdomme forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica* hos kaniner.
- Kaniner er en mindre art med specifikke problemer med hensyn til adgang til godkendte veterinærlægemidler.
- Den tidligere anvendelse og de forskellige behandlingsskridt er nu fastsat i det harmoniserede produktresumé (bakteriologiske prøver og følsomhedsbestemmelse anbefales).

CVMP kan acceptere:

- a) Terapeutiske indikationer hos kaniner: forebyggelse og behandling af luftvejssygdomme forårsaget af tilmicosin-følsom *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*.
- b) Dosering og indgivelsesvej: indgives i foderet i en dosis på 12 mg/kg kropsvægt/dag af tilmicosin (svarende til 200 ppm i foderet) i 7 dage.

Tilbageholdelsestid

Forslagene fra indehaverne af markedsføringstilladelserne om at harmonisere tilbageholdelsestiden for begge arter på grundlag af de fremlagte pivotale restkoncentrationsundersøgelser kan accepteres.

Svin: 21 dage

Kaniner: 4 dage

Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgpakning: forslaget om 2 år er acceptabelt.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder. Dette er ikke en del af forslaget fra indehaverne af markedsføringstilladelserne, men indgår i markedsføringstilladelsen i tre medlemsstater.

Hvad angår "Opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller", kan CVMP ikke acceptere forslaget fra indehaverne af markedsføringstilladelserne om "3 måneder, bortset fra medicineret foder indeholdende 30 % hvede, i hvilket tilfælde gyldighedsperioden reduceres til 1 måned". Selv om tilmicosin synes at have en acceptabel stabilitet i 3 måneder ved 25 °C i fodermel, opfører det sig anderledes i foderpiller. Det pludselige fald i styrke efter 1 måned ved 25 °C for tilmicosin i foderpiller med et hvedeindhold på mere end 30 % er foruroligende. Dette advarer om, at andre komponenter (f.eks. andre kortsorter) muligvis ville kunne frembringe samme effekt, da årsagen til dette fald i aktivitet ikke forklares i ansøgningen og forblev ukendt. Den anbefalede opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller for begge målarter er således 1 måned.

Harmonisering af produktresuméet

Når indikationerne for kaniner er begrænset til luftvejsinfektioner, kan CVMP acceptere denne påstand. CVMP kan endvidere acceptere den foreslåede dosis for både svin og kaniner, da disse er i overensstemmelse med dem, der er anvendt i forsøgs- og feltundersøgelser.

CVMP anbefaler, at der foretages yderligere ændringer af det produktresumé, der foreslås af indehaverne af markedsføringstilladelsen:

- Indikationer for svin: Mikroorganismen *Haemophilus parasuis* slettes.
- Kontraindikationer: Der medtages en ny erklæring om overfølsomhed over for tilmicosin.
- Der medtages en ny erklæring om forsigtig brug: Da forekomsten af bakterieresistens over for tilmicosin sandsynligvis varierer (tidsmæssigt og geografisk), anbefales det, at der foretages bakteriologiske prøver og følsomhedsbestemmelse.
- De særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver veterinærlægemidlet til dyr, ændres.
- Der tilføjes to sætninger under pkt. 4.9: Det er i overensstemmelse med de fremsendte oplysninger blevet observeret, at der før opblanding med det færdige foder blev foretaget en forudgående blanding med en passende mængde foder. Temperaturen ved foderpelleteringsforholdene har i øvrigt ikke oversteget 75 °C.
- Opblandingsmængden i foder, som fastsat i tabellerne (4.9), ville variere afhængig af produktstyrke.
- Henvisningen til risbølge fjernes fra produktresuméet. Det bemærkes i forbindelse med listen over hjælpestoffer, at forskellen i formuleringerne for de forskellige produktstyrker afhjælpes ved, at der anvendes et separat produktresumé for hver produktstyrke.
- Opbevaringstiden efter første åbning af den indre emballage tilføjes.
- Opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller: 1 måned.
- Beskrivelsen af arten og sammensætningen af den indre emballage harmoniseres.

Efter at have overvejet begrundelsen for indbringelsen og det svar, der blev givet af indehaverne af markedsføringstilladelsen, konkluderer CVMP, at lægemidlets benefit/risk-forhold er positivt til anvendelse til både svin og kaniner under forudsætning af de anbefalede ændringer i produktresuméet og produktinformationen (bilag I).

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET OG ETIKETTERINGEN

Ud fra følgende betragtninger:

- effekten imod infektioner forårsaget af *Haemophilus parasuis* er ikke dokumenteret,
- kontraindikationerne bør omfatte en erklæring om overfølsomhed over for tilmicosin,
- da forekomsten af bakteriers resistens over for tilmicosin sandsynligvis varierer (tidsmæssigt og geografisk), anbefales det, at der foretages bakteriologiske prøver og følsomhedsbestemmelse,
- de særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver veterinærlægemidlet til dyr, bør ændres,
- der skal medtages oplysninger om forblanding før pelletering og pelleteringstemperatur,
- den fastsatte opblandingsmængde i foder ville være forskellig for hver produktstyrke,
- henvisningen til risbølge skal fjernes,
- opbevaringstiden efter første åbning af den indre emballage skal angives,
- den påviste opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller er på 1 måned,
- beskrivelsen af arten og sammensætningen af den indre emballage skal harmoniseres,
- det komplette produktresumé skal harmoniseres inden for rammerne af denne indbringelsesprocedure,

anbefalede CVMP, at de markedsføringstilladelser for Pulmotil 40 Vet. premix, Pulmotil 100 Vet. premix, Pulmotil 200 Vet. premix og tilknyttede navne ændres. Produktresumé og etikettering fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUMÉ

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Udfyldes nationalt

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof:

Tilmicosin (som fosfat) 40 g/kg

Aktivt stof:

Tilmicosin (som fosfat) 100 g/kg

Aktivt stof:

Tilmicosin (som fosfat) 200 g/kg

Se afsnit 6.1 for en fuldstændig fortegnelse over hjælpestoffer.

3. LÆGEMIDDELFORM

Premix til medicineret foder.

Et gulbrunt til rødbrunt fritflydende kornet materiale.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin og kaniner

4.2 Terapeutiske indikationer med angivelse af dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin: Forebyggelse og behandling af luftvejsinfektion forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* og andre organismer, som er følsomme over for tilmicosin.

Kaniner: Forebyggelse og behandling af luftvejsinfektion forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, som er følsomme over for tilmicosin.

4.3 Kontraindikationer

Heste eller andre dyr af hestefamilien må ikke have adgang til foder, som indeholder tilmicosin. Heste, som får foderlægemiddel med tilmicosin, kan udvise tegn på toksicitet i form af apati, anoreksi, reduceret foderforbrug, tynd afføring, kolik, maveudspiling og død.

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

4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

I praksis erkendes det, at akut syge dyr ingen appetit har, og at behandling af udbrud af luftvejsinfektion derfor kræver parenteral behandling.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Ukorrekt brug af lægemidlet kan øge forekomsten af bakterier, der er resistente over for tilmicosin, og kan reducere effektiviteten af behandlingen med tilmicosin-lignende stoffer.

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

På grund af sandsynligheden for variabilitet (tid, sted) i forekomsten af bakterieresistens over for tilmicosin anbefales det at tage bakteriologiske prøver og følsomhedstest.

Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver veterinærlægemidlet til dyr

- 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 samt enten en halvmaske-respirator til engangsbrug, som overholder europæisk standard EN149, eller en respirator til gentagen brug, som overholder europæisk standard EN140 med et filter påsat, som er i overensstemmelse med EN143, for at undgå eksponering under blanding af foderlægemidlet. Der må ikke spises, drikkes eller ryges under håndtering af produktet. Vask hænder efter brug.
- Ved utilsigtet indtagelse af lægemidlet, 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 dets indholdsstoffer.
- Ved udvikling af symptomer efter eksponering, såsom hududslæt, søg straks læge og vis lægen denne advarsel. Hævelse af ansigt, læber og øjne eller vejrtrækningsbesvær er mere alvorlige symptomer, som kræver øjeblikkelig lægehjælp.

4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)

Fødeindtagelse kan i meget sjældne tilfælde aftage (inklusive nægtelse af fødeindtagelse) hos dyr, som modtager medicineret foder. Denne effekt er forbigående.

4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Lægemidlets sikkerhed hos orner, der bruges som avlsdyr, er ikke fastlagt.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Ingen kendte.

4.9 Dosering og indgivelsesvej

Indtagelsen af medicineret foder afhænger af dyrenes kliniske tilstand. Koncentrationen af tilmicosin skal justeres i overensstemmelse hermed for at opnå den korrekte dosering.

Brug følgende beregning:

$$\text{Kg premix/ton foder} = \frac{\text{Dosishastighed (mg/kg kropsvægt)} \times \text{kropsvægt (kg)}}{\text{Daglig foderoptagelse (kg)} \times \text{styrke af premix (g/kg)}}$$

Svin

Giv iblandet foder ved en dosis på 8 til 16 mg/kg kropsvægt/dag af tilmicosin (svarende til 200 til 400 ppm i foderet) i en periode på 15 til 21 dage.

Indikation	Dosis af tilmicosin	Behandlingsvarighed	Inklusionsmængde i foder
Forebyggelse og behandling af luftvejsinfektioner	8-16 mg/kg kropsvægt/dag	15 til 21 dage	1-2 kg Pulmotil 200 Vet premix/ton
			2-4 kg Pulmotil 100 Vet premix/ton
			5-10 kg Pulmotil 40 Vet premix/ton

Kaniner

Giv iblandet foder ved en dosis på 12 mg/kg kropsvægt/dag af tilmicosin (svarende til 200 ppm i foderet) i 7 dage.

Indikation	Dosis af tilmicosin	Behandlingsvarighed	Inklusionsmængde i foder
Forebyggelse og behandling af luftvejsinfektioner	12 mg/kg kropsvægt/dag	7 dage	1 kg Pulmotil 200 Vet premix/ton
			2 kg Pulmotil 100 Vet premix/ton
			5 kg Pulmotil 40 Vet premix/ton

For at sikre grundig opblanding af lægemidlet, bør det først blandes med en passende mængde foder forinden sammenblanding med det færdige foder.

Lægemidlet kan pelleteres ved at benytte et prækonditioneringstrin i den minimale tidsperiode ved en temperatur, som ikke må overstige 75 °C.

4.10 Overdosering (symptomer, nødforanstaltninger, modgift), om nødvendigt

Ingen symptomer på overdosering er blevet set hos svin, der fik en ration, som indeholdt tilmicosin-niveauer op til 80 mg/kg kropsvægt (svarende til 2000 ppm i foder eller ti gange den anbefalede dosis) i 15 dage.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin: 21 dage

Kaniner: 4 dage

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 virkning retter sig hovedsagligt mod grampositive mikroorganismer med aktivitet over for visse gramnegative mikroorganismer og mycoplasma-organismer 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, Actinobacillus pleuropneumoniae.

Kaniner: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus og Bordetella bronchiseptica

Der foreligger videnskabelig dokumentation, som viser, 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.

5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Svin:

Absorption: Ved peroral indgivelse til svin af 400 mg tilmicosin/kg foder (svarende til cirka 21,3 mg tilmicosin/kg kropsvægt/dag) opnås hurtigt en lav serumkoncentration, men højere koncentrationer i væv, der har en lavere pH. Den højeste serumkoncentration ($0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$) blev registreret efter 10 dages medicinering, men der blev ikke registreret koncentrationer over kvantificeringsgrænsen ($0,10 \mu\text{g/ml}$) hos 3 ud af 20 undersøgte dyr. Lungekoncentrationer øgedes hurtigt mellem dag 2 og 4, men ingen signifikante ændringer blev opnået efter 4 dages dosering. Den højeste koncentration i lungevæv ($2,59 \pm 1,01 \mu\text{g/ml}$) blev opnået efter 10 dages medicinering.

Ved indgift ved en dosis på 200 mg tilmicosin/kg foder (svarende til cirka 11,0 mg/kg/dag) blev der fundet plasmakoncentrationer over kvantificeringsgrænsen ($0,10 \mu\text{g/ml}$) hos 3 ud af 20 undersøgte dyr. Kvantificerbare niveauer af tilmicosin blev fundet i lungevæv med den højeste koncentration ($1,43 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$) registreret på dag 10 af medicinering.

Fordeling: Efter peroral indgift fordeles tilmicosin overalt i kroppen, men særligt høje niveauer findes i lungerne og i lungevævsmakrofager. Det distribueres også i lever- og nyrevævet.

Kaniner:

Absorption: Ved peroral indgift af en dosis på 12 mg tilmicosin kg/kropsvægt til kaniner som en enkelt dosis absorberes veterinærlægemidlet hurtigt. De højeste koncentrationer blev nået på 30 minutter, med en spidskoncentration på $0,35 \mu\text{g/ml}$. Koncentrationen af tilmicosin i plasma aftog til $0,1 \mu\text{g/ml}$ efter 2 timer og til $0,02 \mu\text{g/ml}$ efter 8 timer. Halveringstiden var 22 timer.

Fordeling: Efter oral indgift fordeles tilmicosin i hele kroppen med særligt høje niveauer fundet i lungerne. Efter behandling med medicineret foder ved en dosis på 200 ppm Pulmotil i 5 dage, var koncentrationen af tilmicosin i lungevæv $192 \pm 103 \mu\text{g/g}$.

Gælder for begge dyrearter:

Biologisk omdannelse: Der dannes adskillige metabolitter, hvoraf den hyppigst forekommende identificeredes som T1. Hovedparten af tilmicosin udskilles uændret.

Eliminering: Efter oral indgift udskilles tilmicosin overvejende via galden til fæces, mens en mindre mængde udskilles via urinen.

Miljøoplysninger

Den primære miljøeksponering er fra gødning, som anvendes til landbrugsjord som gødningsstof. Tilmicosin nedbrydes/aftager langsomt i jorden. For at beskytte jord og grundvand undgå derfor at sprede gødningsstof fra svin på jord med græs og pløj til en dybde på 30 cm ved spredning på dyrkningsarealer. I miljøvurderinger er det påvist, at anvendelsen af Pulmotil premix som angivet ikke forventes at have nogen indvirkning på miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

For produkter indeholdende 40 og 100 g tilmicosin/kg:

Majskolbemel
Sojaolie (som angivet i Den Europæiske Farmakopé)
Sojamel

For produkter indeholdende 200 g tilmicosin/kg:

Majskolbemel
Sojaolie

6.2 Væsentlige uforligeligheder

Må ikke blandes med foder, som indeholder bentonit.

6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.
Opbevaringstid efter opblanding i fodermel eller foderpiller: 1 måned.

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Opbevares tørt.
Må ikke opbevares over 25 °C.
Beskyttes mod direkte sollys.

6.5 Den indre emballages art og indhold

Produkter indeholdende 40 og 100 g tilmicosin/kg er pakket i enten:

1. Polyethylen/polyamid/polyethylen (indvendigt lag) poser med 10 kg produkt eller
2. Papir/polyethylen/aluminium/polyethylen/papir-poser med 2 kg, 5 kg eller 10 kg produkt.

Produkter indeholdende 200 g tilmicosin/kg er pakket i enten:

1. Polyethylen/polyamid/polyethylen (indvendigt lag) pose med 10 kg produkt, eller
2. En 1-kg-pose med fast firkantet bund konstrueret ved at anvende et papir/polyethylen/aluminium/polyethylen/papir-laminat, som enten er syet sammen eller varmeksejlet.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Eventuelle særlige forsigtighedsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne produkter

Eventuelle ubrugte veterinærlægemidler eller affald fra sådanne produkter skal destrueres i overensstemmelse med de nationale krav.

Se afsnittet om miljøoplysninger.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

{Til national gennemførelse}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)

{Til national gennemførelse}

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

ETIKETTERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Udfyldes nationalt

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER

Aktivt stof:

Tilmicosin (som fosfat) 40 g/kg

Aktivt stof:

Tilmicosin (som fosfat) 100 g/kg

Aktivt stof:

Tilmicosin (som fosfat) 200 g/kg

3. LÆGEMIDDELFORM

Premix til medicineret foder

4. PAKNINGSSTØRRELSE

40 g/kg premix:

2 kg, 5 kg og 10 kg

100 g/kg premix:

2 kg, 5 kg og 10 kg

200 g/kg: 1 kg og 10 kg

5. DYREARTER

Svin

Kaniner

6. INDIKATION(ER)

Svin: Forebyggelse og behandling af luftvejsinfektion forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* og andre organismer, som er følsomme over for tilmicosin.

Kaniner: Forebyggelse og behandling af luftvejsinfektion forårsaget af *Pasteurella multocida* og *Bordetella bronchiseptica*, som er følsomme over for tilmicosin.

7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Anvendelse i foder.

Læs indlægssedlen på bagsiden af posen inden brug.

Svin

Giv iblandet foder ved en dosis på 8 til 16 mg/kg kropsvægt/dag af tilmicosin (svarende til 200 til 400 ppm i foderet) i en periode på 15 til 21 dage.

Kaniner

Giv iblandet foder ved en dosis på 12 mg/kg kropsvægt/dag af tilmicosin (svarende til 200 ppm i foderet) i 7 dage.

Må ikke blandes med foder, som indeholder bentonit.

For at sikre grundig opblanding af produktet bør det først blandes med en passende mængde foder forinden sammenblanding med det færdige foder.

Lægemidlet kan pelleteres ved at benytte et prækonditioneringstrin i den minimale tidsperiode ved en temperatur, som ikke må overstige 75 °C.

8. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin: 21 dage

Kaniner: 4 dage

9. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Heste eller andre dyr af hestefamilien må ikke have adgang til medicineret foder, som indeholder tilmicosin.

Personer med kendt overfølsomhed over for tilmicosin bør undgå kontakt med lægemidlet.

Ved iblanding af veterinærlægemidlet og håndtering af det medicinerede foder bør man undgå direkte kontakt med øjne, hud og slimhinder. Der bør bæres personligt beskyttelsesudstyr

Ved utilsigtet indtagelse skal der straks søges lægehjælp, og etiketten skal vises til lægen.

10. UDLØBSDATO

UDL.D. Efter åbning anvendes inden 3 måneder.

Efter opblanding i fodermel eller foderpiller anvendes inden 1 måned.

11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares tørt.

Må ikke opbevares over 25 °C.

Beskyttes mod direkte sollys.

12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORSIGTIGHEDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALDSMATERIALER FRA SÅDANNE

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

13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, om nødvendigt

Kun til dyr.
Må kun udleveres efter veterinærrecept.

14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

{ Til national gennemførelse }

16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)
--

{ Til national gennemførelse }

17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Parti