Anhang I

Liste mit Namen, Darreichungsformen, Stärken des Tierarzneimittels, Tierarten, Verabreichungsmethode, Zulassungsinhabern in den Mitgliedsstaaten

Mitgliedsstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Österreich	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels ÖSTERREICH	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Subkutane Injektion
Belgien	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIEN	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Subkutane Injektion
Tschechische Republik	Eli Lílly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien ÖSTERREICH	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Subkutane Injektion
Deutschland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen DEUTSCHLAND	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Subkutane Injektion
Frankreich	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANKREICH	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Subkutane Injektion
Griechenland	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ÖSTERREICH	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Subkutane Injektion

Mitgliedsstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Spanien	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIEN	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Subkutane Injektion
Ungarn	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ÖSTERREICH	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Subkutane Injektion
Irland	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL GROSSBRITANNIEN	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Subkutane Injektion
Italien	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIEN	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe, Kaninchen	Subkutane Injektion
Niederlande	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten NIEDERLANDE	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Subkutane Injektion
Portugal	Lilly Portugal – Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Cesário Verde, 5 – piso 4 Linda-a-Pastora 2790-326 QUEIJAS PORTUGAL	Micotil 300 mg/ml solução injectável	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder	Subkutane Injektion

Mitgliedsstaat EU/EWR	Zulassungsinhaber	Phantasiebezeichnung	INN	Stärke	Darreichungsform	Zieltierart(en)	Art der Anwendung
Großbritannien	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL GROSSBRITANNIEN	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionslösung	Rinder, Schafe	Subkutane Injektion

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Micotil 300 mg/ml Injectie und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einleitung

Micotil 300 Injectie ist eine Injektionslösung, die Tilmicosin mit einer Stärke von 300 mg pro ml enthält. Tilmicosin ist ein aus Tylosin synthetisiertes Makrolidantibiotikum mit einem ähnlichen antibakteriellen Spektrum wie Tylosin und erhöhter Aktivität gegen *Pasteurella multocida* und *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie und zugehörige Bezeichnungen sind Tierarzneimittel, die für die Anwendung bei den Zieltierarten Rinder, Schafe und Kaninchen zur Behandlung verschiedener Infektionen, die durch Tilmicosin-empfindliche Mikroorganismen verursacht werden, zugelassen sind.

Am 24. April 2012 leiteten die Niederlande ein Verfahren gemäß Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG in der geänderten Fassung für Micotil 300 mg/ml Injectie und zugehörige Bezeichnungen zur Befassung des CVMP bzw. der Europäischen Arzneimittel-Agentur ein. Die Niederlande befassten den CVMP mit der Angelegenheit, weil die EU-Mitgliedstaaten abweichende nationale Entscheidungen getroffen hatten, die zu Abweichungen in der Produktinformation für Micotil 300 mg/ml Injectie und zugehörige Bezeichnungen führten.

Die wichtigsten unstimmigen Bereiche in den bestehenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels betreffen:

- Zieltierarten,
- Anwendungsgebiete,
- Dosierung,
- Wartezeit.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Rinder

Für Tilmicosin wurden mikrobiologische *In-vitro*-Daten europäischer Isolate von Atemwegserkrankungen bei Rindern für verschiedene Zeiträume (2002-2004; 2004-2006 und 2009-2013) vorgelegt. Die in diesen Isolaten gemessene MHK zeigte keinen Anstieg der MHK-Werte für *Pasteurella multocida* (97 % der Isolate waren empfindlich für Tilmicosin)*;* daher konnte aus den vorgelegten Daten keine Tendenz zu einer Resistenzzunahme für einen der wichtigsten Erreger von Atemwegserkrankungen bei Rindern beobachtet werden. Ein leichter Anstieg der MHK-Werte konnte im Laufe des letzten Jahrzehnts für *Mannheimia-haemolytica*-Isolate beobachtet werden, wobei die meisten Isolate (83 %) klinisch empfindlich für Tilmicosin waren. Die MHK_{90}-Daten von kürzlich isolierten europäischen Stämmen sollten in Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden.

Zahlreiche Feldstudien mit natürlich infizierten Kälbern unterschiedlichen Alters mit Pneumonie, die vor über 20 Jahren durchgeführt wurden, zeigten, dass Tilmicosin anderen positiven Kontrollen, bei denen es sich um lang wirkende Antibiotika oder Kombinationen von zwei Antibiotika handelte, nicht unterlegen ist. Bakteriologische Analysen von Nasenabstrichen und Lungengeweben offenbarten in diesen Studien *M. haemolytica* und *P. multocida* als Hauptursachen von Pneumonie bei Kälbern.

Der Ausschuss war der Ansicht, dass das vorgeschlagene Anwendungsgebiet „Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch *M. haemolytica* und *P. multocida* verursacht wurden“ hinreichend durch Daten belegt wurde.

In Bezug auf *Haemophilus (Actinobacillus)* und *Mycoplasma* hielt der Ausschuss die Daten zum Nachweis der Wirkung gegen diese beiden Krankheitserreger für unzureichend, und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmten der Streichung von *Haemophilus (Actinobacillus)* und *Mycoplasma* aus der Atemwegsindikation für Rinder zu.

Es wurden keine Daten zum Begriff „Kontrolle“ vorgelegt. Darüber hinaus stimmt der Wortlaut des vorgeschlagenen Anwendungsgebietes „…und andere für Tilmicosin empfindliche Mikroorganismen“ nicht mit den Empfehlungen im CVMP-Arbeitspapier über Makrolide, Lincosamide und Streptogramine (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)[1] und der CVMP-Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für antimikrobielle Arzneimittel (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)[2] überein.

Daher war der Ausschuss auf der Grundlage der vorliegenden Daten der Ansicht, dass die akzeptable und genauer beschriebene Atemwegsindikation für Rinder in der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht lauten sollte: „Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Rindern im Zusammenhang mit *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*”.

In Bezug auf die Behandlung von interdigitaler Nekrobazillose bei Rindern zeigten die *In-vitro*-Studien, dass die MHK-Werte (MHK_{50} <0,25-0,5 µg/ml) der meisten wichtigen Erregerstämme, die interdigitale Nekrobazillose bei Rindern verursachen, mit Ausnahme von *Treponema*-Infektionen, nach einer einzigen subkutanen Injektion von Tilmicosin in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht im Unterhautfett erreicht werden können.

Die klinischen Studien wurden an natürlich infizierten Rindern mit interdigitaler Nekrobazillose ohne bakteriologische Diagnose durchgeführt. Die empfohlene Dosis von 5 bis 10 mg/kg Körpergewicht scheint auf der Grundlage der verfügbaren Daten gerechtfertigt zu sein. Pharmakokinetische Studien kombiniert mit *In-vitro*-MHK-Studien deuten jedoch darauf hin, dass eine Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht zur Behandlung der wichtigsten Erreger der interdigitalen Nekrobazillose bei Rindern vorzuziehen wäre.

Daher hielt der Ausschuss auf der Grundlage der vorliegenden Daten das Anwendungsgebiet „Behandlung von interdigitaler Nekrobazillose bei Rindern“ in der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht für akzeptabel.

Die zur Verfügung gestellten Rückstandsdepletionsdaten belegten für Fleisch und Innereien von Rindern eine Wartezeit von 70 Tagen nach einer subkutanen Injektion der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht.

Die zur Verfügung gestellten Rückstandsdepletionsdaten belegten für Rindermilch eine Wartezeit von 36 Tagen nach einer subkutanen Injektion der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht. Wenn das Arzneimittel einem Tier während der Trockenstehzeit verabreicht wird, könnte es Bedenken geben, dass einige Tage nach dem Abkalben noch Rückstände in der Milch vorhanden sind. Deshalb sollte nach Ansicht des Ausschusses der folgende Warnhinweis in Abschnitt 4.11, Wartezeit(en), der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden: „Wenn das Arzneimittel Kühen während der Trockenstehzeit (gemäß Abschnitt 4.7 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) verabreicht wird, sollte die Milch bis 36 Tage nach dem Abkalben nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.“

---

[1] CVMP Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf

[2] CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf

Schafe

Verträglichkeitsstudien belegen klar, dass eine subkutane Injektion von Tilmicosin in einer Dosierung von 20 mg/kg Körpergewicht bei Lämmern (7-11 kg) toxisch war und zu Todesfällen führte. Schafe mit einem Gewicht von 40 kg waren resistenter und überlebten eine subkutane Dosis von 150 mg/kg Körpergewicht mit Ataxie und Lethargie. Eine Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht führte zu erhöhter Atemfrequenz. In manchen Fällen (1 von 12 Tieren) wurde nach subkutaner Injektion von Tilmicosin eine Schmerzreaktion beobachtet.

Pharmakokinetische Studien zeigen, dass die Konzentrationen von Tilmicosin in der Lunge für mehr als 3 Tage über 2 µg/ml liegen können, was *In-vitro*-Studien zufolge, die 1992 durchgeführt wurden, eine therapeutische Wirkung gegen *M. haemolytica, Trueperella pyogenes (früher als Actinomyces pyogenes bezeichnet), Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma ovipneumonia* hätte. In einer künstlichen Atemwegsinfektionsstudie mit *M. haemolytica* führte eine einzelne subkutane Injektion von 10 mg/kg Körpergewicht zu einer signifikanten Gesamtverbesserung verglichen mit der Kontrollgruppe. Studien mit natürlich infizierten Schafen, bei denen eine Infektion mit *M. haemolytica* diagnostiziert wurde, führten 3 Tage nach einer einzelnen subkutanen Injektion von Tilmicosin in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht zu einer deutlichen Reduktion der Körpertemperatur, der Atemnot-Scores und der Verhaltensscores. Zwischen den Tilmicosin-Gruppen und den positiven Kontrollen mit lang wirkenden Antibiotika wurde keine Unterlegenheit beobachtet.

Der Ausschuss war der Ansicht, dass das vorgeschlagene Anwendungsgebiet „Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch *M. haemolytica* verursacht wurden“ hinreichend durch Daten belegt wurde. In Bezug auf *P. multocida* kann geschlussfolgert werden, dass dieser Erreger aufgrund der für Rinder vorliegenden Informationen in der Indikation bleiben sollte.

In Bezug auf *Haemophilus (Actinobacillus)* und *Mycoplasma* hielt der Ausschuss die Daten zum Nachweis der Wirkung gegen diese beiden Krankheitserreger für unzureichend, und die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmten der Streichung von *Haemophilus (Actinobacillus)* und *Mycoplasma* aus der Atemwegsindikation für Schafe zu.

Es wurden keine Daten zum Begriff „Kontrolle“ vorgelegt. Darüber hinaus stimmt der Wortlaut des vorgeschlagenen Anwendungsgebietes „…und andere für Tilmicosin empfindliche Mikroorganismen“ nicht mit den Empfehlungen im CVMP-Arbeitspapier über Makrolide, Lincosamide und Streptogramine (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)[1] und der CVMP-Leitlinie über die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für antimikrobielle Arzneimittel (EMEA/CVMP/SAGAM/383441/2005)[2] überein.

Daher war der Ausschuss auf der Grundlage der verfügbaren Daten der Ansicht, dass die akzeptable und Atemwegsindikation für Schafe in der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht lauten sollte: „Behandlung von Atemwegsinfektionen, verursacht durch *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*”.

In Bezug auf die Behandlung von Fußfäule bei Schafen im Zusammenhang mit *Dichelobacter nodosus* und *Fusobacterium necrophorum* zeigten die *In-vitro*-Studien, dass die MHK-Werte (MHK_{50} <0,25-0,5 µg/ml) verschiedener Bakterien, die Fußfäule bei Schafen verursachen, auf eine Empfindlichkeit für Tilmicosin hindeuten, wobei jedoch einige Stämme resistent waren. Pharmakokinetische Daten zeigten, dass Tilmicosin nach subkutaner Injektion in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht oder 10 mg/kg Körpergewicht gut in die Haut von Schafen verteilt wurde. In einer klinischen Feldstudie mit mehreren Fällen führte die Behandlung mit Tilmicosin in Dosen von 5 mg/kg Körpergewicht oder 10 mg/kg Körpergewicht zu einer besseren Heilungsrate als in der positiven Kontrollgruppe (Amoxicillin 15 mg/kg Körpergewicht). Der Prozentsatz der Rückfälle war in der Tilmicosin-Gruppe mit 10 mg/kg Körpergewicht am niedrigsten, was darauf hindeutet, dass diese Dosis vorzuziehen wäre.

Daher hielt der Ausschuss auf der Grundlage der verfügbaren Daten das Anwendungsgebiet „Behandlung von Fußfäule bei Schafen im Zusammenhang mit *Dichelobacter nodosus* und *Fusobacterium necrophorum"* in der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht für akzeptabel.

In Bezug auf die Behandlung von akuter Mastitis bei Schafen im Zusammenhang mit *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* scheinen die Erreger *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* den gemessenen MHK-Werten zufolge (*S.-aureus*-MHK <0,25-1 µg/ml, *M.-agalactiae*-MHK = 0,5 µg/ml) für Tilmicosin empfindlich zu sein. In Milch wurde nach 3 Tagen eine Tilmicosin-Konzentration von 1,2 µg/ml gemessen, die über den meisten MHK-Werten der Krankheitserreger liegt. In einer Provokationsstudie mit *Staphylococcus aureus* führte die Behandlung mit Tilmicosin (10 mg/kg Körpergewicht als einzelne subkutane Injektion) bei Mutterschafen zu einer signifikant niedrigeren Mortalität und mehr normalen Eutern nach 10 Tagen, obwohl die Milchproben bei den behandelten Tieren nach 10 Tagen noch bakteriologisch positiv waren. In einer Feldstudie an Schafen mit Mastitis infolge natürlicher Infektion mit *Mycoplasma agalactiae* führte eine einzige subkutane Verabreichung von Tilmicosin in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht zu signifikant niedrigeren Milch-Scores und Gesamteuter-Scores als lang wirkendes Oxytetracyclin. Nach 10 Tagen schien Tilmicosin immer noch niedrigere Euter-Scores zu haben, wenn auch nicht mehr signifikant. Der CVMP gelangte zu dem Schluss, dass aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit anderer Tierarzneimittel für diese Indikation und der fehlenden Verdachtsberichte über mangelnde Wirksamkeit das Anwendungsgebiet „Behandlung von Mastitis bei Schafen im Zusammenhang mit *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae"* aufrechterhalten, aber zur besseren Berücksichtigung der Studienergebnisse in „Behandlung von akuter Mastitis bei Schafen im Zusammenhang mit *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae"* geändert werden sollte. Der fehlende Nachweis der bakteriologischen Heilung in der klinischen Studie sollte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart, angegeben werden.

Das Anwendungsgebiet „als Mittel zur Bekämpfung von Ausbrüchen von enzootischem Abort bei Mutterschafen, verursacht durch *Chlamydia psittaci"* wurde nur durch positive Kontrolldaten gestützt. Die Behandlung scheint in vorbeugender Absicht zu erfolgen, was den Grundsätzen der umsichtigen Verwendung von Antibiotika widerspricht. Im Nachgang zu den ernsten Bedenken des CVMP in Bezug auf das vorgeschlagene Anwendungsgebiet „als Mittel zur Bekämpfung von Ausbrüchen von enzootischem Abort bei Mutterschafen, verursacht durch *Chlamydia psittaci"* stimmten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Streichung sämtlicher Hinweise auf diese Indikation aus der Produktinformation zu.

Die zur Verfügung gestellten Rückstandsdepletionsdaten belegten für Fleisch und Innereien von Schafen eine Wartezeit von 42 Tagen nach einer subkutanen Injektion der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht.

Die zur Verfügung gestellten Rückstandsdepletionsdaten belegten für Schafsmilch eine Wartezeit von 18 Tagen nach einer subkutanen Injektion der empfohlenen Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht. Wenn das Arzneimittel einem Tier während der Trockenstehzeit verabreicht wird, könnte es Bedenken geben, dass einige Tage nach dem Ablammen noch Rückstände in der Milch vorhanden sind. Deshalb sollte nach Ansicht des Ausschusses der folgende Warnhinweis in Abschnitt 4.11, Wartezeit(en), der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden: „Wenn das Arzneimittel Mutterschafen während der Trockenstehzeit (gemäß Abschnitt 4.7 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) verabreicht wird, sollte die Milch bis 18 Tage nach dem Ablammen nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden."

Kaninchen

In einer klinischen Studie wurde eine Behandlung von Pasteurellose mit einer Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Da keine Dosisfindungsstudien bei Kaninchen vorgelegt wurden, kann aus den verfügbaren Daten nicht geschlussfolgert werden, dass Pasteurellose mit der empfohlenen Tilmicosin-Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht behandelt werden kann. *Bordetella bronchiseptica* wurde in keiner klinischen oder präklinischen Studie isoliert, und es wurde keine *In-vitro*-Studie mit diesem Bakterium durchgeführt. *Staphylococcus aureus* wurde in keiner präklinischen oder klinischen Studie isoliert.

Die zweite klinische Studie, in der die Wirksamkeit von Tilmicosin gegen Fortpflanzungskrankheiten untersucht wurde, zeigte keine Unterlegenheit gegenüber der positiven Kontrolle (Penicillin kombiniert mit einem Aminoglykosid); es wurden jedoch keine negativen Kontrollen einbezogen. Deshalb ist es schwierig, die Wirksamkeit von Tilmicosin zu beurteilen, da keine bakteriologische Diagnose durchgeführt wurde und sowohl Tilmicosin als auch die positive Kontrolle als vorbeugende Therapie fünf Tage vor dem Werfen verabreicht wurde.

Insgesamt kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Daten zum Nachweis der vorgeschlagenen Anwendungsgebiete bei Kaninchen nur minimal berichtet werden oder fehlen.

Darüber hinaus erlaubt die Sicherheitsspanne des Arzneimittels in Anbetracht der sehr kleinen zu verabreichenden Menge keine sichere Verwendung des Arzneimittels bei der Tierart Kaninchen. Bei Verabreichung als Injektion hat Tilmicosin eine enge Sicherheitsspanne. Dies veranlasste den CVMP 2005 dazu, die Anwendung von Micotil auf Schafe mit einem Gewicht über 15 kg und die Verabreichung nur durch Tierärzte zu begrenzen (Befassungsverfahren gemäß Artikel 35 der Richtlinie 2001/82/EG für Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Diese Einschränkung bei Schafen ist schwer „vereinbar“ mit einer Zulassung bei Kaninchen, deren Gewicht weniger als 5 kg beträgt (Kaninchen werden im Allgemeinen mit rund 2,5 kg geschlachtet). Die Dosierung beträgt 10 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht, was 1 ml Arzneimittel pro 30 kg Körpergewicht entspricht. Eine Häsin mit 5 kg Körpergewicht würde eine Dosis von 0,1 ml des Arzneimittels und ein heranwachsender Hase eine Menge von rund 0,05 ml benötigen. Bei einer so kleinen Menge des Arzneimittels ist eine Überdosierung wahrscheinlich.

Im Nachgang zur Beurteilung der oben genannten Daten und den ernsten Bedenken des CVMP in Bezug auf die Anwendung des Arzneimittels bei der Zieltierart Kaninchen stimmten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Streichung sämtlicher Hinweise auf Kaninchen aus der Produktinformation zu.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Zahlreiche Studien zeigten, dass 10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht gegen Atemwegsinfektionen durch *M. haemolytica* und *P. multocida* bei Rindern und Schafen wirksam sind.

Da die MHK-Werte von *M. haemolytica* im letzten Jahrzehnt tendenziell anstiegen, sollten die MHK_{90}-Daten von kürzlich isolierten europäischen Stämmen in Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften, der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden.

Die vorliegenden Daten zeigten, dass Tilmicosin in der vorgeschlagenen Dosis von 10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht gegen interdigitale Nekrobazillose bei Rindern und Fußfäule bei Schafen wirksam ist.

Studien zeigten, dass Tilmicosin in einer Dosis von 10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht gegen akute Mastitis bei Schafen, verursacht durch *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae*, wirksam ist, obwohl keine bakterielle Heilung nachgewiesen wurde. Der fehlende Nachweis der bakteriologischen Heilung in der klinischen Studie sollte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels in Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart, angegeben werden.

Im Nachgang zu den ernsten Bedenken des CVMP in Bezug auf die Anwendung des Arzneimittels bei der Zieltierart Kaninchen und als „Mittel zur Bekämpfung von Ausbrüchen von enzootischem Abort bei Mutterschafen, verursacht durch *Chlamydia psittaci*“ stimmten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Streichung sämtlicher Hinweise auf Kaninchen und enzootischen Abort bei Mutterschafen aus der Produktinformation zu.

In Bezug auf die Wartezeiten bei Rindern und Schafen könnten Bedenken bestehen, dass bei Verabreichung des Arzneimittels während der Trockenstehzeit einige Tage nach dem Abkalben bzw. Ablammen noch Rückstände in der Milch vorhanden sind. Deshalb sollten die folgenden Warnhinweise in Abschnitt 4.11, Wartezeit(en), der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden: (i) „Wenn das Arzneimittel Kühen während der Trockenstehzeit (gemäß Abschnitt 4.7 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) verabreicht wird, sollte die Milch bis 36 Tage nach dem Abkalben nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden“ und (ii) „Wenn das Arzneimittel Mutterschafen während der Trockenstehzeit (gemäß Abschnitt 4.7 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) verabreicht wird, sollte die Milch bis 18 Tage nach dem Ablammen nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.“

Das komplette Nutzen-Risiko-Verhältnis des Tierarzneimittels zur Anwendung bei Rindern und Schafen wurde vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen in der Produktinformation (siehe Anhang III) als positiv betrachtet.

Begründung für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Nach Ansicht des CVMP war der Gegenstand der Befassung die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Der CVMP überprüfte die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage und berücksichtigte alle insgesamt eingereichten Daten.

empfiehlt der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für Micotil 300 Injectie und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I), deren Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

National auszufüllen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein ml enthält:

Wirkstoff:

Tilmicosin 300 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierart(en)

Rind und Schaf

4.2 Anwendungsgebiete und Angabe der Zieltierart(en)

Rinder
Behandlung boviner respiratorischer Erkrankungen unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Behandlung interdigitaler Nekrobazillose.

Schafe
Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* verursacht werden.

Behandlung von Moderhinke bei Schafen, die von *Dichelobacter nodosus (Bacteroides nodosus)* und *Fusobacterium necrophorum* verursacht werden.

Behandlung der akuten ovinen Mastitis, die von *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wird.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht intravenös verabreichen.
Nicht intramuskulär verabreichen.
Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen.
Nicht an Primaten verabreichen.
Nicht an Schweine verabreichen.
Nicht an Pferde und Esel verabreichen.
Nicht an Ziegen verabreichen.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Schafe
Die klinischen Studien haben bei Schafen mit akuter Mastitis, die durch *Staphyloccocus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wurde, keine bakteriologische Heilung nachgewiesen.

Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen, da ein Risiko einer Toxizität durch Überdosierung besteht.
Genaues Wiegen von Lämmern ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Verwendung einer 2-ml- oder einer kleineren Spritze erleichtert die genaue Dosierung.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Offizielle nationale und regionale Antibiotika-Richtlinien sollten bei der Anwendung des Arzneimittels berücksichtigt werden.

Um eine Selbstinjektion zu vermeiden, verwenden Sie keine automatischen Injektionssysteme.
Die Anwendung des Arzneimittels sollte möglichst auf einer Empfindlichkeitsprüfung beruhen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Sicherheitswarnungen für den Anwender:

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN. GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND HALTEN SIE SICH GENAU AN DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND DIE FOLGENDE ANLEITUNG.

- Dieses Arzneimittel sollte nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Tragen Sie niemals eine mit *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* gefüllte Spritze mit aufgesetzter Nadel bei sich. Die Nadel sollte nur dann auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt wird bzw. wenn die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Nadel stets getrennt auf.
- Keine automatischen Injektionssysteme verwenden.
- Stellen Sie sicher, dass die Tiere – auch die im näheren Umkreis – sicher fixiert sind.
- Arbeiten Sie nicht allein, wenn Sie *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* verwenden.
- Bei versehentlicher Selbstinjektion IST UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage vorzuzeigen. Legen Sie einen Kühlakku auf die Einstichstelle (kein Eis direkt anwenden).

Weitere Sicherheitswarnungen für den Anwender:

- Kontakt mit Haut und Augen vermeiden. Spritzer sofort mit Wasser von Haut und Augen abspülen.
- Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich. Nach Anwendung die Hände waschen.

HINWEIS FÜR DEN ARZT

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN BEI MENSCHEN WURDE MIT TODESFÄLLEN IN ZUSAMMENHANG GEBRACHT.

Die Toxizität ist auf das Herzkreislaufsystem gerichtet, und diese Toxizität kann auf eine Calciumkanalblockierung zurückgehen. Die intravenöse Gabe von Calciumchlorid sollte nur bei positiver Bestätigung einer Tilmicosin-Exposition in Erwägung gezogen werden.

Bei Studien an Hunden verursachte Tilmicosin eine negative inotrope Wirkung mit anschließender Tachykardie und eine Senkung des systemischen arteriellen Blutdrucks und des arteriellen Pulsdrucks.

KEIN ADRENALIN UND KEINE BETA-ADRENERGEN ANTAGONISTEN WIE PROPRANOLOL GEBEN.

Bei Schweinen potenziert Adrenalin die durch Tilmicosin induzierte Letalität.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit intravenösem Calciumchlorid eine positive Wirkung auf den linken ventrikulären intropen Zustand und einige Verbesserungen des vaskulären Blutdrucks und der Tachykardie.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass Infusion von Calciumchlorid helfen kann, Tilmicosin-induzierte Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Menschen rückgängig zu machen.

Die Gabe von Dobutamin sollte aufgrund der positiven inotropen Wirkungen ebenfalls in Erwägung gezogen werden, wenngleich es sich nicht auf die Tachykardie auswirkt.

Da Tilmicosin mehrere Tage lang im Gewebe verbleibt, sollte das kardiovaskuläre System engmaschig überwacht und ggf. eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Ärzte sollten die klinische Behandlung mit der nationalen Giftinformationszentrale unter der folgenden Nummer besprechen, wenn Sie Patienten behandeln, die dieses Präparat aufgenommen haben (könnten): ... Nummer des entsprechenden Landes (*national auszufüllen*)

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Gelegentlich kann es an der Einstichstelle zu einer weichen diffusen Schwellung kommen, die jedoch innerhalb von fünf bis acht Tagen wieder abklingt. In seltenen Fällen wurden Festliegen, Koordinationsprobleme und Zuckungen beobachtet.

Todesfälle bei Rindern wurden nach einer intravenösen Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht beobachtet sowie nach subkutaner Injektion bei Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht in Abständen von 72 Stunden. Bei Schweinen hat die intramuskuläre Injektion von 20 mg/kg Körpergewicht zu Todesfällen geführt. Schafe sind nach einer intravenösen Einzeldosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht gestorben.

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit ist nicht belegt.

Dieses Tierarzneimittel sollte nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Bei einigen Tierarten konnten Wechselwirkungen zwischen Makroliden und Ionophoren beobachtet werden.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Injektion.
10 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht anwenden (entspricht 1 ml *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* pro 30 kg Körpergewicht).

Rinder:
Art der Anwendung:
Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und nehmen Sie die Spritze von der Nadel ab. Die Nadel bleibt in der Durchstechflasche. Wenn eine Gruppe von Tieren behandelt werden muss, lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche, um die nachfolgenden Dosen zu entnehmen. Halten Sie das Tier fest und führen Sie eine gesonderte Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein, vorzugsweise in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter. Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte. Nicht mehr als 20 ml je Injektionsstelle injizieren.

Schafe:
Art der Anwendung:
Genaues Wiegen von Lämmern ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Verwendung einer 2-ml- oder einer kleineren Spritze erleichtert die genaue Dosierung.

Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und nehmen Sie die Spritze von der Nadel ab. Die Nadel bleibt in der Durchstechflasche. Halten Sie das Schaf fest, während Sie sich über das Tier lehnen, und führen Sie eine gesonderte Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein. Diese sollte sich an einer Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter befinden. Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte. Nicht mehr als 2 ml je Injektionsstelle injizieren.

Wenn innerhalb von 48 Stunden keine Besserung zu verzeichnen ist, sollte die Diagnose überprüft werden.

Vermeiden Sie das Einbringen von Verschmutzungen in die Durchstechflasche während der Verwendung. Die Durchstechflasche sollte optisch auf Fremdpartikel und/oder anormales physisches Aussehen untersucht werden. Wird eines von beiden beobachtet, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

1. 4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich 2.

Bei Rindern führten subkutane Injektionen von 10, 30 und 50 mg/kg Körpergewicht bei drei Wiederholungen in Abständen von 72 Stunden nicht zu Todesfällen. Erwartungsgemäß bildeten sich Ödeme an der Injektionsstelle. Die einzige Läsion, die bei einer Autopsie beobachtet wurde, war eine Nekrose des Herzmuskels in der Gruppe, die mit 50 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.

Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht, die subkutan in Abständen von 72 Stunden gegeben wurde, führten zum Tod. An der Injektionsstelle wurden Ödeme beobachtet, und bei der Autopsie war eine leichte Nekrose des Herzmuskels die einzige festgestellte Läsion. Weiterhin wurden folgende Symptome beobachtet: Probleme bei der Bewegung, Appetitminderung und Tachykardie.

Bei Schafen können Einzelinjektionen (ca. 30 mg/kg Körpergewicht) eine geringfügige Erhöhung der Atemfrequenz verursachen. Höhere Dosierungen (150 mg/kg Körpergewicht) verursachten Ataxie, Lethargie und die Unfähigkeit, den Kopf zu heben.

Todesfälle traten nach einer intravenösen Einzelinjektion von 5 mg/kg Körpergewicht bei Rindern und 7,5 mg/kg Körpergewicht bei Schafen auf.

4.11 Wartezeit(en)

Rinder:
Essbare Gewebe: 70 Tage
Milch: 36 Tage

Wenn das Tierarzneimittel Kühen während der Trockenstehzeit oder trächtigen Färsen (gemäß Abschnitt 4.7 oben) verabreicht wird, darf die Milch bis zu 36 Tage nach dem Kalben nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.

Schafe:
Essbare Gewebe: 42 Tage
Milch: 18 Tage

Wenn das Tierarzneimittel Mutterschafen während der Trockenstehzeit oder trächtigen Schafen (gemäß Abschnitt 4.7 oben) verabreicht wird, darf die Milch bis zu 18 Tage nach dem Lammen nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiinfektivum zur systemischen Anwendung, Makrolide.
ATC vet-Code: QJ01FA91

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tilmicosin ist ein vorwiegend bakterizides semi-synthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide. Es wird davon ausgegangen, dass es die Proteinsynthese beeinflusst. Es hat eine bakteriostatische Wirkung, kann aber in hohen Konzentrationen bakterizid sein. Diese antibakterielle Wirkung richtet sich vorwiegend gegen grampositive Mikroorganismen, aber auch gegen bestimmte gramnegative Mikroorganismen, sowie gegen Mycoplasmen bovinen und ovinen Ursprungs. Insbesondere wurde seine Wirkung gegen die folgenden Mikroorganismen nachgewiesen:
Mannheimia, Pasteurella, Actinomyces (Corynebacterium), Fusobacterium, Dichelobacter (Bacteroides), Staphylococcus und *Mycoplasm*en bovinen und ovinen Ursprungs.

Minimale Hemmstoffkonzentration, gemessen bei kürzlich (2009-2012) isolierten europäischen Feldstämmen, die bei bovinen respiratorischen Erkrankungen gewonnen wurden.

Bacteria spp	MIC-Bereich (µg/ml)	MIC_{50} (µg/ml)	MIC_{90} (µg/ml)
P. multocida	0,5- > 64	4	8
M. haemolytica	1 - 64	8	16

Das Institut für Klinische- und Laborstandards (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) hat die Interpretationskriterien für Tilmicosin in Bezug auf *M. haemolytica* bovinen Ursprungs und insbesondere für die bovine respiratorische Erkrankung wie folgt festgelegt: ≤8 µg/ml = sensibel, 16 µg/ml = mittelresistent und ≥ 32 µg/ml = resistent. Das CLSI hat derzeit keine Interpretationskriterien für *P. multocida* bovinen Ursprungs, es hat aber folgende Interpretationskriterien für *P. multocida* aus Schweinen, insbesondere der respiratorischen Erkrankung bei Schweinen: ≤16 µg/ml = sensibel und ≥ 32 µg/ml = resistent.

Wissenschaftliche Evidenzen lassen vermuten, dass Makrolide synergistisch mit dem Immunsystem des Wirts wirken. Makrolide verstärken anscheinend die bakterientötende Aktivität von Phagozyten.

Nach oraler oder parenteraler Gabe von Tilmicosin ist das Herz das hauptsächliche Zielorgan der Toxizität. Die primären Wirkungen am Herzen sind erhöhte Herzfrequenz (Tachykardie) und verminderte Kontraktilität (negative Inotropie). Die kardiovaskuläre Toxizität kann auf eine Calciumkanalblockierung zurückzuführen sein.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit $CaCl_2$ eine positive Wirkung auf den linken ventrikulären inotropen Zustand nach der Gabe von Tilmicosin und einige Verbesserungen des vaskulären Blutdrucks und der Herzfrequenz.
Dobutamin gleicht die negativen inotropen Wirkungen, die Tilmicosin bei Hunden hat, teilweise aus. Beta-adrenerge Antagonisten wie Propanolol verstärkten die negative Inotropie von Tilmicosin bei Hunden.

Bei Schweinen verursachte die intramuskuläre Injektion von 10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht verstärkte Atmung, Erbrechen und Zuckungen; 20 mg/kg Körpergewicht führten bei drei von vier Schweinen zum Tod und 30 mg/kg Körpergewicht führten zum Tod aller vier Schweine, die getestet wurden. Die intravenöse Injektion von 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht, gefolgt von einer intravenösen Injektion von 2 bis 6 mal 1 ml Epinephrin (1/1000) führte zum Tod aller 6 Schweine, die die Injektion erhalten hatten. Alle Schweine, denen 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht intravenös ohne Epinephrin gegeben wurde, überlebten. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass intravenöses Epinephrin kontraindiziert ist.

Es wurde eine Kreuzresistenz zwischen Tilmicosin und anderen Makroliden und Lincomycin beobachtet.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Resorption: Es wurden verschiedene Studien durchgeführt. Nach Verabreichung an Kälber und Schafe, wie empfohlen durch subkutane Injektion über dem dorsolateralen Brustkorb, waren die Ergebnisse bei den wichtigsten Parametern wie folgt:

	Dosisrate	**Tmax**	**Cmax.**
Rinder:			
Neugeborene Kälber	10 mg/kg Körpergewicht	1 Stunde	1,55 µg/ml
Mastrinder	10 mg/kg Körpergewicht	1 Stunde	0,97 µg/ml
Schafe			
Tiere mit 40 kg	10 mg/kg Körpergewicht	8 Stunden	0,44 µg/ml
Tiere mit 28-50 kg	10 mg/kg Körpergewicht	8 Stunden	1,18 µg/ml

Verteilung: Nach subkutaner Injektion verteilte sich Tilmicosin im gesamten Körper, besonders hohe Konzentrationen wurden jedoch in der Lunge gefunden.

Biotransformation: Es werden verschiedene Metaboliten gebildet, wobei T1 (N-demethyl Tilmicosin) als vorherrschender Metabolit identifiziert wurde. Die große Masse des Tilmicosin wird jedoch unverändert ausgeschieden.

Eliminierung: Nach subkutaner Injektion wird Tilmicosin hauptsächlich über die Galle in die Fäzes ausgeschieden, ein kleiner Teil wird jedoch über den Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion beträgt bei Rindern 2-3 Tage.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Propylenglykol
Phosphorsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 2 Jahre
Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4. Besondere Lagerungshinweise

Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Braunglasdurchstechflaschen zu 25 ml, 50 ml, 100 ml oder 250 ml (Typ I oder Typ II), verschlossen mit einem Gummistopfen und Aluminiumversiegelung. Jede Durchstechflasche ist in einer Schachtel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

Tierarzneimittel dürfen nicht über das Abwasser oder über Entwässerungsanlagen entsorgt werden.

7. ZULASSUNGSINHABER

National auszufüllen.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National auszufüllen.

10 STAND DER INFORMATION

National auszufüllen.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

National auszufüllen.

ANHANG III

KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KENNZEICHNUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Pappschachtel

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

National auszufüllen.

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Tilmicosin 300 mg/ml

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ZIELTIERART(EN)

Rinder und Schafe

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Rinder
Behandlung boviner respiratorischer Erkrankungen unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Behandlung interdigitaler Nekrobazillose.

Schafe
Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* verursacht werden.

Behandlung von Moderhinke bei Schafen, die von *Dichelobacter nodosus (Bacteroides nodosus)* und *Fusobacterium necrophorum verursacht werden.*

Behandlung der akuten ovinen Mastitis, die von *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wird.

7. ART DER ANWENDUNG

NUR ZUR SUBKUTANEN INJEKTION.

Lesen Sie vor der Anwendung das Faltblatt oder die Packungsbeilage.

Offizielle nationale und regionale Antibiotika-Richtlinien sollten bei der Anwendung des Arzneimittels berücksichtigt werden.

Um eine Selbstinjektion zu vermeiden, verwenden Sie keine automatischen Injektionssysteme.

Die Anwendung des Arzneimittels sollte auf einer Empfindlichkeitsprüfung beruhen.

Vermeiden Sie das Einbringen von Verschmutzungen in die Durchstechflasche während der Verwendung. Die Durchstechflasche sollte optisch auf Fremdpartikel und/oder anormales physisches Aussehen untersucht werden. Wird eines von beiden beobachtet, entsorgen Sie die Durchstechflasche.

10 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht anwenden (entspricht 1 ml *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* pro 30 kg Körpergewicht).

Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen, da ein Risiko einer Toxizität durch Überdosierung besteht.

Genaues Wiegen von Lämmern ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Verwendung einer 2-ml- oder einer kleineren Spritze erleichtert die genaue Dosierung.

Wenn innerhalb von 48 Stunden keine Besserung zu verzeichnen ist, sollte die Diagnose überprüft werden.

8. WARTEZEIT

Rinder:
Essbare Gewebe: 70 Tage
Milch: 36 Tage

Schafe:
Essbare Gewebe: 42 Tage
Milch: 18 Tage

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Nicht intravenös verabreichen. Die intravenöse Injektion bei Rindern und Schafen war tödlich.
Nicht intramuskulär verabreichen.
Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen.
Nicht an Pferde, Esel, Schweine, Ziegen oder Primaten verabreichen. Die Injektion des Tierarzneimittels bei Ziegen und Schweinen war tödlich.
Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Sicherheitswarnungen für den Anwender

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN. GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND HALTEN SIE SICH GENAU AN DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND DIE FOLGENDE ANLEITUNG.

- Dieses Arzneimittel sollte nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Tragen Sie niemals eine mit *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* gefüllte Spritze mit aufgesetzter Nadel bei sich. Die Nadel sollte nur dann auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt wird bzw. wenn die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Nadel stets getrennt auf.
- Keine automatischen Injektionssysteme verwenden.
- Stellen Sie sicher, dass die Tiere – auch die im näheren Umkreis – sicher fixiert werden.

- Arbeiten Sie nicht allein, wenn Sie *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* verwenden.
- Bei versehentlicher Selbstinjektion IST UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage vorzuzeigen. Legen Sie einen Kühlakku auf die Einstichstelle (kein Eis direkt anwenden).

HINWEIS AN DEN ARZT: Einzelheiten finden Sie im Inneren des Etiketts oder auf der Packungsbeilage.

Weitere Sicherheitswarnungen für den Anwender:

- Kontakt mit Haut und Augen vermeiden. Spritzer sofort mit Wasser von Haut und Augen abspülen.
- Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich. Nach Anwendung die Hände waschen.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Anbrechen innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, sofern zutreffend

Für Tiere.
Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National auszufüllen.

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

Glasdurchstechflasche – Basisetikett (Angaben auf dem Faltblatt entsprechen denen in der Packungsbeilage)

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

National auszufüllen.

2. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Tilmicosin 300 mg/ml

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

4. PACKUNGSGRÖSSE(N)

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. ZIELTIERART(EN)

Rinder und Schafe

6. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Rinder
Behandlung boviner respiratorischer Erkrankungen unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Behandlung interdigitaler Nekrobazillose.

Schafe
Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* verursacht werden.

Behandlung von Moderhinke bei Schafen, die von *Dichelobacter nodosus (Bacteroides nodosus)* und *Fusobacterium necrophorum* verursacht werden.

Behandlung der akuten ovinen Mastitis, die von *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wird.

7. ART DER ANWENDUNG

NUR ZUR SUBKUTANEN INJEKTION.

Lesen Sie vor der Anwendung das Faltblatt oder die Packungsbeilage.

8. WARTEZEIT

Einzelheiten finden Sie auf dem Faltblatt oder in der Packungsbeilage.

9. BESONDERE WARNHINWEISE, SOWEIT ERFORDERLICH

Sicherheitswarnungen für den Anwender

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN. GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND HALTEN SIE SICH GENAU AN DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND DIE FOLGENDE ANLEITUNG.

- Dieses Arzneimittel sollte nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Tragen Sie niemals eine mit *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* gefüllte Spritze mit aufgesetzter Nadel bei sich. Die Nadel sollte nur dann auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt wird bzw. wenn die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Nadel stets getrennt auf.
- Keine automatischen Injektionssysteme verwenden.
- Stellen Sie sicher, dass die Tiere – auch die im näheren Umkreis – sicher fixiert werden.
- Arbeiten Sie nicht allein, wenn Sie *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* verwenden.
- Bei versehentlicher Selbstinjektion IST UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage vorzuzeigen. Legen Sie einen Kühlakku auf die Einstichstelle (kein Eis direkt anwenden).

HINWEIS AN DEN ARZT: Einzelheiten finden Sie im Inneren des Etiketts oder auf der Packungsbeilage.

10. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach Anbrechen innerhalb von 28 Tagen verbrauchen.
Entsorgungsdatum….....

11. BESONDERE LAGERUNGSBEDINGUNGEN

Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

12. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

13. VERMERK „FÜR TIERE“ SOWIE BEDINGUNGEN ODER BESCHRÄNKUNGEN FÜR EINE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES TIERARZNEIMITTELS, SOFERN ZUTREFFEND

Für Tiere.
Verschreibungspflichtig.

14. KINDERWARNHINWEIS „ARZNEIMITTEL UNZUGÄNGLICH FÜR KINDER AUFBEWAHREN“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

15. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS

National auszufüllen.

16. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National auszufüllen.

17. CHARGENBEZEICHNUNG DES HERSTELLERS

Ch.-B.

B. PACKUNGSBEILAGE

PACKUNGSBEILAGE

Bezeichnung des Tierarzneimittels (national auszufüllen)

1. NAME UND ANSCHRIFT DES ZULASSUNGSINHABERS UND, WENN UNTERSCHIEDLICH, DES HERSTELLERS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Zulassungsinhaber:
National auszufüllen

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:
National auszufüllen

2. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

National auszufüllen.

3. WIRKSTOFF(E) UND SONSTIGE BESTANDTEILE

Tilmicosin 300 mg/ml

4. ANWENDUNGSGEBIET(E)

Rinder
Behandlung boviner respiratorischer Erkrankungen unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Behandlung interdigitaler Nekrobazillose.

Schafe
Behandlung von Atemwegsinfektionen, die durch *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida* verursacht werden.

Behandlung von Moderhinke bei Schafen, die von *Dichelobacter nodosus (Bacteroides nodosus)* und *Fusobacterium necrophorum* verursacht werden.

Behandlung der akuten ovinen Mastitis, die von *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wird.

5. GEGENANZEIGEN

Nicht intravenös verabreichen.
Nicht intramuskulär verabreichen.
Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen.
Nicht an Primaten verabreichen.
Nicht an Schweine verabreichen.
Nicht an Pferde und Esel verabreichen.
Nicht an Ziegen verabreichen.
Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

6. NEBENWIRKUNGEN

Gelegentlich kann es an der Einstichstelle zu einer weichen diffusen Schwellung kommen, die jedoch innerhalb von fünf bis acht Tagen wieder abklingt. In seltenen Fällen wurden Festliegen, Koordinationsprobleme und Zuckungen beobachtet.

Todesfälle bei Rindern wurden nach einer intravenösen Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht beobachtet sowie nach subkutaner Injektion bei Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht in Abständen von 72 Stunden. Bei Schweinen hat die intramuskuläre Injektion von 20 mg/kg Körpergewicht zu Todesfällen geführt. Schafe sind nach einer intravenösen Einzeldosis von 7,5 mg/kg Körpergewicht gestorben.

Falls Sie Nebenwirkungen insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

7. ZIELTIERART(EN)

Rind und Schaf.

8. DOSIERUNG FÜR JEDE TIERART, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

NUR ZUR SUBKUTANEN INJEKTION.
10 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht anwenden (entspricht 1 ml *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* pro 30 kg Körpergewicht).

Rinder:

Art der Anwendung:
Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und nehmen Sie die Spritze von der Nadel ab. Die Nadel bleibt in der Durchstechflasche. Wenn eine Gruppe von Tieren behandelt werden muss, lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche, um die nachfolgenden Dosen zu entnehmen. Halten Sie das Tier fest und führen Sie eine gesonderte Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein, vorzugsweise in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter. Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte. Nicht mehr als 20 ml je Injektionsstelle injizieren.

Schafe:

Art der Anwendung:
Genaues Wiegen von Lämmern ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Verwendung einer 2-ml- oder einer kleineren Spritze erleichtert die genaue Dosierung.

Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und nehmen Sie die Spritze von der Nadel ab. Die Nadel bleibt in der Durchstechflasche. Halten Sie das Schaf fest, während Sie sich über das Tier lehnen, und führen Sie eine gesonderte Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein. Diese sollte sich an einer Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter befinden. Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte. Nicht mehr als 2 ml je Injektionsstelle injizieren.

9. HINWEISE FÜR DIE RICHTIGE ANWENDUNG

Offizielle nationale und regionale Antibiotika-Richtlinien sollten bei der Anwendung des Arzneimittels berücksichtigt werden.
Um eine Selbstinjektion zu vermeiden, verwenden Sie keine automatischen Injektionssysteme.
Die Anwendung des Arzneimittels sollte auf einer Empfindlichkeitsprüfung beruhen.
Wenn innerhalb von 48 Stunden keine Besserung zu verzeichnen ist, sollte die Diagnose überprüft werden.
Vermeiden Sie das Einbringen von Verschmutzungen in die Durchstechflasche während der Verwendung. *„Bezeichnung des Tierarzneimittels (national auszufüllen)“* nicht anwenden, wenn Sie Fremdkörper und/oder ein anormales physisches Aussehen bemerken.

10. WARTEZEIT

Rinder:
Essbare Gewebe: 70 Tage
Milch: 36 Tage
Wenn das Tierarzneimittel Kühen während der Trockenstehzeit oder trächtigen Färsen verabreicht wird, darf die Milch bis zu 36 Tage nach dem Kalben nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.

Schafe:
Essbare Gewebe: 42 Tage
Milch: 18 Tage
Wenn das Tierarzneimittel Mutterschafen während der Trockenstehzeit oder trächtigen Schafen verabreicht wird, darf die Milch bis zu 18 Tage nach dem Lammen nicht für den menschlichen Verzehr verwendet werden.

11. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 28 Tage
„Bezeichnung des Tierarzneimittels (national auszufüllen)“ nicht anwenden, wenn Sie Fremdkörper und/oder ein anormales physisches Aussehen bemerken.

12. BESONDERE WARNHINWEISE

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:
Schafe
Die klinischen Studien haben bei Schafen mit akuter Mastitis, die durch *Staphyloccocus aureus* und *Mycoplasma agalactiae* verursacht wurde, keine bakteriologische Heilung nachgewiesen.

Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen, da ein Risiko einer Toxizität durch Überdosierung besteht.
Genaues Wiegen von Lämmern ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Anwendung einer 2-ml-Spritze oder kleiner erleichtert die genaue Dosierung.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Sicherheitswarnungen für den Anwender

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN KANN BEI MENSCHEN TÖDLICH SEIN. GEHEN SIE ÄUSSERST VORSICHTIG VOR, UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJEKTION ZU VERMEIDEN, UND HALTEN SIE SICH GENAU AN DIE ANWEISUNGEN ZUR VERABREICHUNG UND DIE FOLGENDE ANLEITUNG.

- Dieses Arzneimittel sollte nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Tragen Sie niemals eine mit *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* gefüllte Spritze mit aufgesetzter Nadel bei sich. Die Nadel sollte nur dann auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt wird bzw. wenn die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Nadel stets getrennt auf.
- Keine automatischen Injektionssysteme verwenden.
- Stellen Sie sicher, dass die Tiere – auch die im näheren Umkreis – sicher fixiert werden.
- Arbeiten Sie nicht allein, wenn Sie *„Bezeichnung des Arzneimittels (national auszufüllen)“* verwenden.
- Bei versehentlicher Selbstinjektion IST UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage vorzuzeigen. Legen Sie einen Kühlakku auf die Einstichstelle (kein Eis direkt anwenden).

Weitere Sicherheitswarnungen für den Anwender:

- Kontakt mit Haut und Augen vermeiden. Spritzer sofort mit Wasser von Haut und Augen abspülen.
- Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich. Nach Anwendung die Hände waschen.

HINWEIS FÜR DEN ARZT

DIE INJEKTION VON TILMICOSIN BEI MENSCHEN WURDE MIT TODESFÄLLEN IN ZUSAMMENHANG GEBRACHT.

Die Toxizität ist auf das Herzkreislaufsystem gerichtet, und diese Toxizität kann auf eine Calciumkanalblockierung zurückgehen. Die intravenöse Gabe von Calciumchlorid sollte nur bei positiver Bestätigung einer Tilmicosin-Exposition in Erwägung gezogen werden.

Bei Studien an Hunden verursachte Tilmicosin eine negative inotrope Wirkung mit anschließender Tachykardie und eine Senkung des systemischen arteriellen Blutdrucks und des arteriellen Pulsdrucks.

KEIN ADRENALIN UND KEINE BETA-ADRENERGEN ANTAGONISTEN WIE PROPRANOLOL GEBEN.

Bei Schweinen potenziert Adrenalin die durch Tilmicosin induzierte Letalität.

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit intravenösem Calciumchlorid eine positive Wirkung auf den linken ventrikulären inotropen Zustand und einige Verbesserungen des vaskulären Blutdrucks und der Tachykardie.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass Infusion von Calciumchlorid helfen kann, Tilmicosin-induzierte Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Menschen rückgängig zu machen.

Die Gabe von Dobutamin sollte aufgrund der positiven inotropen Wirkungen ebenfalls in Erwägung gezogen werden, wenngleich es sich nicht auf die Tachykardie auswirkt.

Da Tilmicosin mehrere Tage lang im Gewebe verbleibt, sollte das kardiovaskuläre System engmaschig überwacht und ggf. eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Ärzte sollten die klinische Behandlung mit der nationalen Giftinformationszentrale unter der folgenden Nummer besprechen, wenn Sie Patienten behandeln, die dieses Präparat aufgenommen haben (könnten): ... Nummer des entsprechenden Landes (*national auszufüllen*)

Trächtigkeit:
Die Unbedenklichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit ist nicht belegt.
Dieses Tierarzneimittel sollte nur nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt angewendet werden.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):
Bei Rindern führten subkutane Injektionen von 10, 30 und 50 mg/kg Körpergewicht bei drei Wiederholungen in Abständen von 72 Stunden nicht zu Todesfällen. Erwartungsgemäß bildeten sich Ödeme an der Injektionsstelle. Die einzige Läsion, die bei einer Autopsie beobachtet wurde, war eine Nekrose des Herzmuskels in der Gruppe, die mit 50 mg/kg Körpergewicht behandelt wurde.

Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht, die subkutan in Abständen von 72 Stunden gegeben wurde, führten zum Tod. An der Injektionsstelle wurden Ödeme beobachtet, und bei der Autopsie war eine leichte Nekrose des Herzmuskels die einzige festgestellte Läsion. Weiterhin wurden folgende Symptome beobachtet: Probleme bei der Bewegung, Appetitminderung und Tachykardie.

Bei Schafen können Einzelinjektionen (ca. 30 mg/kg Körpergewicht) eine geringfügige Erhöhung der Atemfrequenz verursachen. Höhere Dosierungen (150 mg/kg Körpergewicht) verursachten Ataxie, Lethargie und die Unfähigkeit, den Kopf zu heben.

Todesfälle traten nach einer intravenösen Einzelinjektion von 5 mg/kg Körpergewicht bei Rindern und 7,5 mg/kg Körpergewicht bei Schafen auf.

Inkompatibilitäten
Da keine Verträglichkeitsstudien vorliegen, darf dieses Tierarzneimittel nicht mit anderen Tierarzneimitteln gemischt werden.

13. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ENTSORGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER VON ABFALLMATERIALIEN, SOFERN ERFORDERLICH

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden.
Fragen Sie Ihren Tierarzt, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen dienen dem Umweltschutz.

14. GENEHMIGUNGSDATUM DER PACKUNGSBEILAGE

National auszufüllen.

15. WEITERE ANGABEN

„Bezeichnung des Tierarzneimittels (national auszufüllen)“ befindet sich in Braunglasdurchstechflaschen zu 25 ml, 50 ml, 100 ml oder 250 ml (Typ I oder Typ II), verschlossen mit einem Gummistopfen und Aluminiumversiegelung. Jede Durchstechflasche ist in einer Schachtel verpackt. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.