

## **Bilag I**

**Liste over veterinærlægemidlets navne, lægemiddelformer, styrker, dyrearter, indgivelsesvej, indehaverne af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne**

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel-form	Dyrearter	Indgivelsesvej
Østrig	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels ØSTRIG	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Subkutan injektion
Belgien	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIEN	Micotil 300 mg/ml	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får	Subkutan injektion
Tjekkiet	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien ØSTRIG	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Subkutan injektion
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen TYSKLAND	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Subkutan injektion
Frankrig	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANKRIG	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Subkutan injektion
Grækenland	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ØSTRIG	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får	Subkutan injektion

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsførings-tilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddel-form	Dyrearter	Indgivelsesvej
Spanien	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIEN	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Subkutan injektion
Ungarn	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ØSTRIG	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Subkutan injektion
Irland	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL STORBRIANNIEN	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får	Subkutan injektion
Italien	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIEN	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får, kanin	Subkutan injektion
Holland	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten HOLLAND	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får	Subkutan 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	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg	Subkutan injektion

<b>Medlemsstat EU/EØS</b>	<b>Indehaver af markedsførings- tilladelsen</b>	<b>Navn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddel- form</b>	<b>Dyrearter</b>	<b>Indgivelsesvej</b>
Storbritannien	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL STORBRITANNIEN	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvæske, opløsning	Kvæg, får	Subkutan injektion

## **Bilag II**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen**

# Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Micotil 300 mg/ml Injectie og relaterede navne (se bilag I)

## 1. Indledning

Micotil 300 mg/ml Injectie er en injektionsvæske, der indeholder tilmicosin i styrken 300 mg/ml. Tilmicosin er et makrolidantibiotikum, der syntetiseres af tylosin og har et antibakterielt spektrum svarende til tylosin med øget aktivitet over for *Pasteurella multocida* og *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 mg/ml Injectie og relaterede navne er veterinærlægemidler, der er godkendt til anvendelse hos måldyrearterne kvæg, får og kaniner til behandling af forskellige infektioner forårsaget af tilmicosin-følsomme mikroorganismer.

Den 24. april 2012 foretog Nederlandene i medfør af artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, som ændret, en indbringelse for CVMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende Micotil 300 mg/ml Injectie og relaterede navne. Nederlandene indbragte sagen, fordi der som følge af divergerende nationale afgørelser i EU-medlemsstaterne er uoverensstemmelser i produktinformationen for Micotil 300 mg/ml Injectie og relaterede navne.

De vigtigste uoverensstemmelser mellem de eksisterende produktresuméer vedrører:

- måldyrearter
- indikationer
- dosering
- tilbageholdelsestid.

## 2. Diskussion af de foreliggende data

### Kvæg

Der blev forelagt mikrobiologiske *in vitro*-data for tilmicosin for europæiske isolater fra kvæg med luftvejssygdom for forskellige perioder (2002-2004, 2004-2006 og 2009-2013). Målingerne for disse isolater viste ingen stigning i MIC-værdierne for *Pasteurella multocida* (97 % af isolaterne var følsomme for tilmicosin); af de forelagte data ses således ikke tendens til øget resistens af en af de vigtigste patogener ved luftvejssygdomme hos kvæg. I det seneste årti er der set en let stigning i MIC-værdierne for isolater af *Mannheimia haemolytica*; størstedelen af isolaterne (83 %) var klinisk følsomme over for tilmicosin. MIC<sub>90</sub>-data for nyligt isolerede europæiske stammer bør indgå i produktresuméets punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber.

For godt 20 år siden blev der udført en lang række feltundersøgelser hos naturligt inficerede kalve af forskellig alder med pneumoni. Undersøgelserne viste, at tilmicosin ikke er inferiort i forhold til andre positive kontrolbehandlinger (langtidsvirkende antibiotika eller kombinationer af to antibiotika). I disse feltundersøgelser viste bakteriologisk undersøgelse af næsepodning og lungevæv, at *M. haemolytica* og *P. multocida* er vigtige årsager til pneumoni hos kalve.

Udvalget fandt, at den ansøgte indikation "behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *M. haemolytica* og *P. multocida*" var tilstrækkeligt underbygget med data.

For de to patogener *Haemophilus (Actinobacillus)* og *Mycoplasma* fandt udvalget dataene utilstrækkelige, og indehaverne af markedsføringstilladelse indvilligede i at slette *Haemophilus (Actinobacillus)* og *Mycoplasma* fra indikationen luftvejssygdom hos kvæg.

Der blev ikke forelagt data til dokumentation af udtrykket "kontrol". Desuden er teksten i den ansøgte indikation "... og andre tilmicosin-følsomme organismer" ikke i overensstemmelse med anbefalingerne i CVMP's oplæg om makrolider, lincosamider og streptograminer

(EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)<sup>1</sup> eller på linje med CVMP's vejledning om produktresuméer for antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>2</sup>.

Baseret på de foreliggende data fandt udvalget derfor, at indikationen for kvæg ved den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt burde affattes på følgende acceptable og mere præcise måde: "Behandling af luftvejssygdom hos kvæg associeret med *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*".

Til behandling af interdigital necrobacillose hos kvæg viste *in vitro*-undersøgelserne, at det efter en enkelt subkutan injektion af tilmicosin i en dosis på 10 mg/kg kropsvægt er muligt at nå op på MIC-værdierne (MIC<sub>50</sub> <0,25-0,5 µg/ml) i det subkutane fedt for størstedelen af de patogene stammer, der er årsag til interdigital necrobacillose hos kvæg bortset fra *treponeme* infektioner.

De kliniske undersøgelser blev udført hos naturligt inficeret kvæg med interdigital necrobacillose uden bakteriologisk diagnose. Den anbefalede dosering på 5-10 mg/kg kropsvægt synes at være begrundet af de foreliggende data, skønt farmakokinetiske undersøgelser kombineret med *in vitro* MIC-undersøgelser tyder på, at en dosis på 10 mg/kg kropsvægt er mest hensigtsmæssig til helbredelse af infektion med de vigtigste patogener ved interdigital necrobacillose hos kvæg.

På grundlag af de foreliggende data fandt udvalget derfor, at indikationen "behandling af interdigital necrobacillose hos kvæg" kan godtages ved den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt.

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 70 dage for kød og indmad fra kvæg efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt.

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 36 dage for mælk fra kvæg efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt. Administration af produktet til dyr i goldperioden kan tænkes at medføre, at der fortsat er restkoncentrationer til stede i mælk flere dage efter kælvning. Udvalget fandt derfor, at der bør tilføjes følgende advarsel i produktresuméets punkt 4.11 Tilbageholdelsestid(er): "Hvis produktet administreres til køer i goldperioden (i henhold til punkt 4.7 i produktresuméet), må mælken ikke anvendes til konsum før 36 dage efter kælvning".

## Får

Toleranceundersøgelser viste klart, at en dosering på 20 mg/kg kropsvægt subkutan af tilmicosin til lam (7-11 kg) var toksisk og medførte dødsfald. Får med en vægt på 40 kg var mere modstandsdygtige og overlevede en subkutan dosis på 150 mg/kg kropsvægt, men udviste ataksi og letargi. En dosis på 30 mg/kg kropsvægt medførte forhøjet respirationsfrekvens. Undertiden (1 ud af 12) var der smertereaktion efter subkutan injektion af tilmicosin.

Farmakokinetiske undersøgelser viser, at koncentrationen af tilmicosin i lungerne kan overstige 2 µg/ml i mere end tre dage og dermed har terapeutisk virkning over for *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (tidligere benævnt *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma ovipneumonia* i henhold til *in vitro*-undersøgelser fra 1992. I en undersøgelse med kunstig luftvejsinfektion med *M. haemolytica* medførte en enkelt subkutan injektion af 10 mg/kg kropsvægt væsentligt bedre almentilstand end hos kontrolgruppen. I undersøgelser med naturligt inficerede får, der havde fået stillet diagnosen infektion med *M. haemolytica*, opnåedes klar reduktion af kropstemperatur, dyspnøscore og adfærdsscore på dag 3 ved en enkelt subkutan

<sup>1</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf)

<sup>2</sup> CVMP guideline on the SPC for antimicrobials (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/02/WC500070670.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500070670.pdf)

injektion af tilmicosin i en dosis på 10 mg/kg kropsvægt. Der blev ikke iagttaget inferioritet af grupperne på tilmicosin i forhold til de positive kontrolgrupper, der fik langtidsvirkende antibiotika.

Udvalget fandt, at den ansøgte indikation "behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *M. haemolytica*" var tilstrækkeligt underbygget med data. Hvad angår *P. multocida* kan det konkluderes, at denne patogen bør forblive i indikationen på grundlag af de foreliggende oplysninger for kvæg.

Vedrørende *Haemophilus (Actinobacillus)* og *Mycoplasma* fandt udvalget, at data til dokumentation for disse to patogener var utilstrækkelige, og indehaverne af markedsføringstilladelse indvilligede i at slette *Haemophilus (Actinobacillus)* og *Mycoplasma* fra indikationen luftvejssygdom hos får.

Der blev ikke forelagt data til dokumentation af udtrykket "kontrol". Desuden er teksten i den ansøgte indikation "... og andre tilmicosin-følsomme organismer" ikke i overensstemmelse med anbefalingerne i CVMP's oplæg om makrolider, lincosamider og streptograminer (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)<sup>1</sup> eller på linje med CVMP's vejledning om produktresuméer for antimikrobielle stoffer (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)<sup>2</sup>.

På grundlag af de foreliggende data kunne udvalget derfor godtage indikationen luftvejsinfektioner hos får ved den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt, men fandt, at den burde affattes på følgende måde: "Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*".

Vedrørende behandling af klovspalteforrådnelse hos får associeret med *Dichelobacter nodosus* og *Fusobacterium necrophorum* viste *in vitro*-undersøgelser af flere bakterier, der er årsag til klovspalteforrådnelse hos får, MIC<sub>50</sub>-værdier <0,25-0,5 µg/ml, hvilket indikerer, at de er følsomme over for tilmicosin, skønt visse stammer var resistente. Farmakokinetiske data viste, at tilmicosin velfordelt i huden hos får efter subkutan injektion i doser på 5 mg/kg kropsvægt eller 10 mg/kg kropsvægt. I en klinisk feltundersøgelse med svære tilfælde resulterede behandling med tilmicosin i doser på enten 5 mg/kg kropsvægt eller 10 mg/kg kropsvægt i bedre helbredelsesrate end i den positive kontrolgruppe (amoxicillin, 15 mg/kg kropsvægt). Procentdelen af tilbagefald var lavest i gruppen på tilmicosin, 10 mg/kg kropsvægt som tegn på, at denne dosis må foretrækkes.

På grundlag af de foreliggende data kunne udvalget derfor godtage indikationen "behandling af klovspalteforrådnelse hos får associeret med *Dichelobacter nodosus* og *Fusobacterium necrophorum*" ved den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt.

Hvad angår behandling af akut mastitis hos får associeret med *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae* synes patogenerne *Staphylococcus aureus* og *agalactiae* at være følsomme over for tilmicosin i henhold til de målte MIC-værdier (*S. aureus* MIC <0,25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0,5 µg/ml). I mælk er målt en koncentration af tilmicosin på 1,2 µg/ml på dag 3, dvs. en koncentration over de fleste MIC-værdier for patogenerne. I en belastningsundersøgelse med *Staphylococcus aureus* resulterede behandling med tilmicosin (10 mg/kg kropsvægt som en enkelt subkutan injektion) af får i væsentligt lavere mortalitet og flere normale yvere på dag 10, skønt mælkeprøverne stadig var bakteriologisk positive hos de behandlede dyr på dag 10. I en feltundersøgelse hos får med mastitis forårsaget af naturlig infektion med *Mycoplasma agalactiae* bevirkede en enkelt subkutan administration af tilmicosin i en dosis på 10 mg/kg kropsvægt væsentligt lavere scoreværdier for mælk og totalscore for yver end langtidsvirkende oxytetracyclin. På dag 10 syntes tilmicosin stadig at give lavere yverscore, skønt der ikke længere var signifikans. CVMP konkluderede, at på grund af den begrænsede rådighed over andre veterinærlægemidler til denne indikation og i fravær af indberetninger om formodet manglende virkning bør indikationen "behandling af mastitis hos får associeret med *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*" opretholdes, men affattes på en måde, der bedre afspejler undersøgelsens resultater, dvs. "behandling af akut mastitis hos får associeret med *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma*



*agalactiae*". Den manglende påvisning af bakteriologisk helbredelse i den kliniske undersøgelse bør angives i produktresuméets punkt 4.4 Særlige advarsler for hver måldyreart.

Indikationen "kontrol af udbrud af enzootisk abort hos får forårsaget af *Chlamydia psittaci*" var kun støttet af positive kontrolldata. Behandlingen synes at være tiltænkt som forebyggelse, hvilket ikke er i overensstemmelse med principperne for forsigtig brug af antibiotika. Efter de alvorlige betænkeligheder, der blev rejst af CVMP vedrørende den ansøgte indikation "kontrol af udbrud af enzootisk abort hos får forårsaget af *Chlamydia psittaci*", indvilligede indehaverne af markedsføringstilladelse i at slette al omtale af denne indikation i produktinformationen.

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 42 dage for kød og indmad fra får efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt.

Der blev forelagt restkoncentrationsdata, der underbyggede en tilbageholdelsestid på 18 dage for mælk fra får efter en subkutan injektion af den anbefalede dosis på 10 mg/kg kropsvægt. Administration af produktet til dyr i goldperioden kan tænkes at medføre, at der fortsat er restkoncentrationer til stede i mælk flere dage efter læmning. Udvalget fandt derfor, at der bør tilføjes følgende advarsel i produktresuméets punkt 4.11 Tilbageholdelsestid(er): "Hvis produktet administreres til får i goldperioden (i henhold til punkt 4.7 i produktresuméet), må mælken ikke anvendes til konsum før 18 dage efter læmning".

## Kaniner

I en klinisk undersøgelse blev der givet behandling for pasteurellose med en dosis på 25 mg/kg kropsvægt. Da der ikke er forelagt en dosisfastsættelsesundersøgelse hos kaniner, kan det af de foreliggende data ikke konkluderes, at pasteurellose kan behandles med den anbefalede dosering af tilmicosin på 10 mg/kg kropsvægt. Der blev ikke isoleret *Bordetella bronchiseptica* i nogen klinisk eller præklinisk undersøgelse, og der er ikke udført nogen *in vitro*-undersøgelse med denne bakterie. *Staphylococcus aureus* blev ikke isoleret i nogen præklinisk eller klinisk undersøgelse.

Den anden kliniske undersøgelse af tilmicosins virkning ved sygdomme i reproduktionssystemet viste ingen inferioritet i forhold til den positive kontrol (penicillin kombineret med et aminoglykosid), men der var ingen negativ kontrol. Det er derfor vanskeligt at vurdere virkningen af tilmicosin, da der ikke blev foretaget en bakteriologisk diagnose, og da både tilmicosin og det positive kontrolprodukt blev givet som forebyggende behandling fem dage før fødsel.

Overordnet kan det konkluderes, at data til underbygning af de ansøgte indikationer hos kaniner er summarisk beskrevet eller savnes.

Produktets sikkerhedsmargin er desuden ikke forenelig med risikofri anvendelse af produktet til dyrearten kaniner på grund af det meget lille volumen, der skal administreres. Når tilmicosin administreres ved injektion, har det en meget snæver sikkerhedsmargin. Dette fik i 2005 CVMP til at begrænse anvendelsen af Micotil til kun at omfatte får over 15 kg og kun administreret af dyrlæge (indbringelsesprocedure i henhold til artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for Micotil 300 (EMA/V/A/010)). Denne begrænsning hos får synes at være vanskelig at kombinere med en godkendelse til kaniner med en vægt på under 5 kg (kaniner slagtes sædvanligvis ved en vægt på ca. 2,5 kg). Doseringen er 10 mg tilmicosin pr. kg kropsvægt, svarende til 1 ml produkt pr. 30 kg kropsvægt. En hunkanin med en kropsvægt på 5 kg vil kræve en dosis på 0,1 ml af produktet, og en kanin i opvækst et volumen på cirka 0,05 ml. Der må forventes at kunne ske overdosering ved administration af så lille en mængde af et produkt.

Efter vurderingen af ovennævnte data og de alvorlige betænkeligheder, som CVMP har rejst ved anvendelse til måldyrearten kaniner, indvilgede indehaverne af markedsføringstilladelse i at slette al omtale af kaniner fra produktinformationen.

### 3. Benefit/risk-vurdering

En lang række undersøgelser viste, at 10 mg tilmicosin/kg kropsvægt er effektivt ved luftvejssygdom forårsaget af *M. haemolytica* og *P. multocida* hos kvæg og får.

Da MIC-værdierne for *M. haemolytica* har vist stigende tendens i det seneste årti, bør der indgå MIC-værdier fra nyligt isolerede europæiske stammer i produktresuméets punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaber.

De foreliggende data viste, at tilmicosin er effektivt ved den ansøgte dosis på 10 mg tilmicosin/kg kropsvægt mod interdigital necrobacillose hos kvæg og klovspalteforrådnelse hos får.

Undersøgelser viste, at tilmicosin i en dosis på 10 mg/kg kropsvægt til får har virkning mod akut mastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*, skønt bakteriologisk helbredelse ikke blev fastslået. Den manglende bakteriologiske helbredelse i den kliniske undersøgelse bør angives i produktresuméets punkt 4.4 Særlige advarsler for hver måldyreart.

Efter de alvorlige betænkeligheder, der var rejst af CVMP vedrørende anvendelse af produktet hos måldyrearten kaniner og "kontrol af udbrud af enzootisk abort hos får forårsaget af *Chlamydia psittaci*", indvilligede indehaverne af markedsføringstilladelse i at slette al omtale af kaniner og enzootisk abort hos får i produktinformationen.

Vedrørende tilbageholdelsestider for kvæg og får kan administration af produktet i goldperioden tænkes at medføre, at der fortsat er restkoncentrationer til stede i mælk flere dage efter kælvning/læmning. Udvalget fandt derfor, at der bør tilføjes følgende advarsel i produktresuméets punkt 4.11 Tilbageholdelsestid(er): i) "Hvis produktet administreres til køer i goldperioden (i overensstemmelse med punkt 4.7 i produktresuméet), må mælken ikke anvendes til konsum før 36 dage efter kælvning" og, ii) "Hvis produktet administreres til får i goldperioden (i overensstemmelse med punkt 4.7 i produktresuméet), må mælken ikke anvendes til konsum før 18 dage efter læmning".

Det overordnede benefit/risk-forhold for produktet til anvendelse hos kvæg og får anses for at være positivt under forudsætning af de anbefalede ændringer af produktinformationen (se bilag III).

### Begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP anså formålet med indbringelsen for at være harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen
- CVMP gennemgik det produktresumé og den etikettering og indlægsseddel, der var forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, og tog alle forelagte data i betragtning

anbefalede CHMP ændring af de markedsføringstilladelser, for hvilke produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III for Micotil 300 mg/ml Injectie og relaterede navne (se bilag I).

## **Bilag III**

### **Produktresumé, etikettering og indlægsseddel**

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUME**

## 1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Skal udfyldes i det enkelte land.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En ml indeholder:

### Aktivt stof:

Tilmicosin 300 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Kvæg og får

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

#### Kvæg

Behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forbundet med *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af interdigital necrobacillose.

#### Får

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af klovsyge hos får forårsaget af *Dichelobacter nodosus* og *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling af akut fåremastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*.

### 4.3 Kontraindikationer

Må ikke indgives intravenøst.

Må ikke indgives intramuskulært.

Må ikke indgives til lam, der vejer under 15 kg.

Må ikke indgives til primater.

Må ikke indgives til svin.

Må ikke indgives til heste og æsler.

Må ikke indgives til geder.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de(t) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

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

##### Får

De kliniske forsøg påviste ikke en bakteriologisk helbredelse hos får med akut mastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*.

Produktet må ikke indgives til lam, der vejer under 15 kg, da der er risiko for toksicitet pga. overdosering.

Nøjagtig vejning af lam er vigtigt for at undgå overdosering. Brug af en injektionssprøjte på 2 ml eller mindre vil lette nøjagtig dosering.

#### 4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

##### Særlige forsigtighedsregler vedrørende brug til dyr

Der skal tages højde for officielle nationale og regionale antimikrobielle politikker ved anvendelse af produktet.

Undlad at anvende automatisk injektionsudstyr for at undgå selvinjektion.

Anvendelsen af produktet skal ske på baggrund af en følsomhedstest i alle tilfælde, hvor det er muligt.

##### Særlige forsigtighedsregler for personer, som indgiver lægemidlet til dyr

##### Sikkerhedsadvarsler for operatøren:

**INJEKTION AF TILMICOSIN HOS MENNESKER KAN VÆRE DØDELIG – VÆR YDERST FORSIGTIG FOR AT UNDGÅ UTILSIGTET SELVINJEKTION OG FØLG ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE SAMT VEJLEDNINGEN NEDENFOR NØJAGTIGT.**

- Produktet må kun indgives af en dyrlæge.
- Bær aldrig en injektionssprøjte fyldt med “*produktnavn (skal udfyldes i det enkelte land)*” med kanylen påsat. Kanylen må kun være påsat injektionssprøjten, når injektionssprøjten fyldes eller ved indgivelse af injektionen. Hold på alle andre tidspunkter injektionssprøjten og kanylen adskilt.
- Der må ikke anvendes automatisk injektionsudstyr.
- Sørg for, at dyr fastholdes tilstrækkeligt, herunder dyr i nærheden.
- Undlad at arbejde alene ved anvendelse af “*produktnavn (skal udfyldes i det enkelte land)*”.
- I tilfælde af selvinjektion, SØG STRAKS LÆGE og tag hætteglasset eller indlægssedlen med Dem. Anbring en ispose (ikke is direkte) over injektionsstedet.

##### Yderligere sikkerhedsadvarsler for operatøren:

- Undgå kontakt med hud og øjne. Skyl øjeblikkeligt med vand efter eventuelle sprøjt på huden eller i øjnene.
- Kan give overfølsomhed ved kontakt med huden. Vask hænder efter brug.

##### NOTAT TIL LÆGEN

**INJEKTION AF TILMICOSIN HOS MENNESKER HAR VÆRET FORBUNDET MED DØDSFALD.**

Det kardiovaskulære system er genstanden for toksicitet, og denne toksicitet kan være forårsaget af kalciumkanalblokering. Intravenøs indgivelse af kalciumklorid bør kun overvejes, hvis der er positiv bekræftelse af eksponering for tilmicosin.

Tilmicosin introducerede i hundeforsøg en negativ inotropisk effekt med efterfølgende takykardi, samt en reduktion i det systemiske arterielle blodtryk og det arterielle pulstryk.

#### **UNDLAD AT INDGIVE ADRENALIN ELLER BETABLOKKERE SÅSOM PROPRANOLOL.**

Hos svin er letalitet induceret af tilmicosin potenseret af adrenalin.

Hos hunde viste behandling med intravenøst kalciumklorid en positiv effekt på den inotropiske tilstand af den venstre ventrikel og en vis bedring i det vaskulære blodtryk samt takykardi.

Prækliniske data og en isoleret klinisk rapport antyder, at infusion af kalciumklorid kan hjælpe til at reversere ændringer i blodtryk og hjertefrekvens induceret af tilmicosin hos mennesker.

Indgivelse af dobutamin bør også overvejes pga. de positive inotropiske virkninger, selvom det ikke har indflydelse på takykardi.

Da tilmicosin forbliver i vævet i flere dage, skal det kardiovaskulære system nøje overvåges, og støttende behandling gives.

Læger, som behandler patienter, der har været udsat for dette præparat, tilrådes at diskutere klinisk behandling med Giftlinjen på: ... **relevant telefonnummer for det pågældende land angivet (skal udfyldes i hvert enkelt land)**

#### **4.6 Bivirkninger (forekomst og sværhedsgrad)**

Blød, diffus hævelse kan undertiden forekomme på injektionsstedet, men hævelsen forsvinder efter fem til otte dage. I sjældne tilfælde er der blevet set dyr i liggende stilling, koordinationssvigt og kramper.

Der er blevet set dødsfald blandt kvæg efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg/kg legemsvægt såvel som efter subkutan injektion af doser på 150 mg/kg legemsvægt med 72 timers mellemrum. Hos svin har en intramuskulær injektion på 20 mg/kg legemsvægt forårsaget dødsfald. Der er forekommet dødsfald blandt får efter en enkelt intravenøs injektion på 7,5 mg/kg legemsvægt.

#### **4.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning**

Lægemidlets sikkerhed under drægtighed er ikke fastlagt.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

#### **4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktioner mellem makrolider og ionoforer kunne observeres hos visse dyrearter.

#### **4.9 Dosering og indgivelsesvej**

##### **Kun til subkutan injektion.**

Brug 10 mg tilmicosin per kg legemsvægt (svarende til 1 ml "produktnavn (skal udfyldes i det enkelte land)" per 30 kg legemsvægt).

##### **Kvæg:**

##### **Indgivelsesvej:**

Træk den påkrævede dosis op af hætteglasset og tag kanylen af injektionssprøjten, så kanylen bliver siddende i hætteglasset. Når en gruppe af dyr skal behandles, skal kanylen blive siddende i hætteglasset for at trække yderligere doser op. Fasthold dyret og indfør en separat kanyle subkutan på

injektionsstedet, helst i en hudfold over brystkassen bag skulderen. Sæt kanylen på injektionssprøjten og injicér nederst i hudfolden. Der må ikke injiceres mere end 20 ml per injektionssted.

**Får:**

**Indgivelsesvej:**

Nøjagtig vejning af lam er vigtigt for at undgå overdosering. Brug af en 2 ml injektionssprøjte eller mindre forbedrer nøjagtig dosering.

Træk den påkrævede dosis op af hætteglasset og tag kanylen af injektionssprøjten, så kanylen bliver siddende i hætteglasset. Fasthold fåret, mens De læner Dem over dyret og indfører en separat kanyle subkutant på injektionsstedet, som skal være i en hudfold over brystkassen bag skulderen. Sæt kanylen på injektionssprøjten og injicér nederst i hudfolden. Der må ikke injiceres mere end 2 ml per injektionssted.

Hvis der ikke ses bedring inden for 48 timer, skal diagnosen bekræftes.

Undgå introduktion af kontamination i hætteglasset under brug. Hætteglasset skal efterses visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller et unormalt fysisk udseende. Hvis dette observeres, skal hætteglasset kasseres.

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

Hos kvæg forårsagede subkutane injektioner af 10, 30 og 50 mg/kg legemsvægt tre gange med 72 timers mellemrum ikke dødsfald. Som forventet udvikledes der ødem på injektionsstedet. Den eneste læsion, som blev set under obduktion var en myokardienekrose i gruppen, som blev behandlet med 50 mg/kg legemsvægt.

Doser på 150 mg/kg legemsvægt indgivet subkutant med 72 timers mellemrum forårsagede dødsfald. Der blev set ødem på injektionsstedet og ved obduktion var den eneste læsion, som blev fastslået, en let myokardienekrose. Følgende andre symptomer blev observeret: bevægelsesbesvær, nedsat appetit og takykardi.

Hos får forårsager enkeltvise injektioner (cirka 30 mg/kg legemsvægt) muligvis en lille stigning i respirationsfrekvensen. Højere doser (150 mg/kg legemsvægt) forårsagede ataksi, letargi og en manglende evne til at løfte hovedet.

Dødsfald forekom efter en enkelt intravenøs injektion på 5 mg/kg legemsvægt hos kvæg og 7,5 mg/kg hos får.

#### **4.11 Tilbageholdelsestid**

**Kvæg:**

Kød og indmad: 70 dage

Mælk: 36 dage

Hvis produktet indgives til kvæg i den tørre periode eller til drægtige malkekøer (i overensstemmelse med pkt. 4.7 ovenfor), må mælken ikke bruges som næringsmiddel til mennesker før 36 dage efter kælvning.

**Får:**

Kød og indmad: 42 dage

Mælk: 18 dage

Hvis produktet indgives til får i den tørre periode eller til drægtige får (i overensstemmelse med pkt. 4.7 ovenfor), må mælken ikke bruges som næringsmiddel til mennesker før 18 dage efter læmning.



## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle stoffer til systemisk brug, makrolider.  
ATCvet-kode: QJ01FA91

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tilmicosin er primært et bakteriedræbende halv-syntetisk antibiotikum i makrolidgruppen. Det menes at påvirke proteinsyntese. Det har bakteriostatisk virkning, men kan ved højere koncentrationer være bakteriedræbende. Denne antibakterielle aktivitet er hovedsagligt rettet mod Gram-positive mikroorganismer med aktivitet rettet mod visse Gram-positive mikroorganismer og mycoplasma hos kvæg eller får. Lægemidlets aktivitet er i sær blevet påvist mod de følgende mikroorganismer: *Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, og *Mycoplasma* organismer hos kvæg eller får.

Mindste hæmmende koncentration målt i nyligt (2009-2012) isolerede europæiske vild virusstammer afledt fra luftvejsinfektioner hos kvæg.

Bakterier spp	MIC-interval (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5 - > 64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har etableret tolkningskriterierne for tilmicosin mod *M. haemolytica*, der stammer fra kvæg og specifikt for luftvejsinfektioner hos kvæg, som  $\leq 8$  µg/ml = modtagelig, 16 µg/ml = intermediaer og  $\geq 32$  µg/ml = resistent. CLSI har på nuværende tidspunkt ingen tolkningskriterier for *P. multocida*, der stammer fra kvæg, men de har tolkningskriterier for *P. multocida*, der stammer fra svin, specifikt luftvejsinfektioner hos svin, som  $\leq 16$  µg/ml = modtagelig og  $\geq 32$  µg/ml = resistent.

Videnskabelige resultater antyder, at makrolider virker synergistisk med værtsens immunsystem. Makrolider lader til at øge fagocyt-drab af bakterier.

Efter oral eller parenteral indgivelse af tilmicosin, er hovedmålet for toksicitet hjertet. De primære effekter på hjertet er øget hjertefrekvens (takykardi) og reduceret sammentrækningsevne (negativ inotropi). Kardiovaskulær toksicitet kan skyldes kalciumkanalblokering.

Hos hunde resulterede behandling med CaCl<sub>2</sub> i en positiv effekt på den inotropiske tilstand af den venstre ventrikel efter indgivelse af tilmicosin og visse ændringer i det vaskulære blodtryk og i hjertefrekvensen.

Dobutamin opvejede delvist de negative inotropiske virkninger induceret af tilmicosin hos hunde. Betablokkere, såsom propranolol, forværrede den negative inotropi af tilmicosin hos hunde.

Hos svin forårsagede intramuskulær injektion af 10 mg tilmicosin/kg legemsvægt øget respiration, opkastning og kramper; 20 mg/kg legemsvægt resulterede i dødelighed hos 3 ud af 4 svin, og 30 mg/kg legemsvægt forårsagede dødsfald hos alle 4 testede svin. Intravenøs injektion af 4,5 til 5,6 mg tilmicosin/kg legemsvægt efterfulgt af intravenøs injektion af 1 ml epinefrin (1/1000) 2 til 6 gange resulterede i dødsfald hos alle 6 injicerede svin. Svin, som fik 4,5 til 5,6 tilmicosin/kg legemsvægt intravenøst uden epinefrin, overlevede alle sammen. Disse resultater antyder, at intravenøs epinefrin kan være kontraindiceret.

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

## 5.2 Farmakokinetiske oplysninger

Absorption: Flere forsøg er blevet udført. Resultaterne viser, at når produktet indgives som anbefalet til kvæg og får ved subkutan injektion over den dorsolaterale brystkasse, er hovedparametrene:

	<b>Dosishastighed</b>	<b>Tmax</b>	<b>Cmax</b>
Kvæg:			
Nyfødte kalve	10 mg/kg legemsvægt	1 time	1,55 µg/ml
Fedekvæg	10 mg/kg legemsvægt	1 time	0,97 µg/ml
Får			
40 kg dyr	10 mg/kg legemsvægt	8 timer	0,44 µg/ml
28-50 kg dyr	10 mg/kg legemsvægt	8 timer	1,18 µg/ml

Fordeling: Efter subkutan injektion fordeles tilmicosin gennem hele kroppen, men særligt høje niveauer findes i lungene.

Biologisk omdannelse: Der dannes flere metabolitter, hvoraf den fremherskende er en metabolit identificeret som T1 (N-demethyl tilmicosin). Størstedelen af tilmicosin udskilles dog uændret.

Eliminering: Efter subkutan injektion udskilles tilmicosin hovedsagligt via galden til afføringen, men en lille del udskilles via urinen. Halveringstiden efter subkutan injektion hos kvæg er 2-3 dage.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Propylenglykol  
Fosforsyre (til justering af pH)  
Vand til injektioner

### 6.2 Væsentlige uforlideligheder

Da der ikke findes undersøgelser vedrørende eventuelle uforlideligheder, bør dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler

### 6.3 Opbevaringstid

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år  
Opbevaringstid efter første åbning af den indvendige emballage: 28 dage

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Beskyttes mod direkte sollys.

### 6.5 Den indre emballages art og indhold

25 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml ravfarvede hætteglas (Type I eller Type II) forsejlet med en gummiprop og et oversegl af aluminium. Hvert hætteglas er pakket i et karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen af sådanne**

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

Veterinærlægemidlet må ikke udledes i spildevandet eller gennem kloaksystemet.

**7. INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Papkarton**

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER**

Tilmicosin 300 mg/ml

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

**4. PAKNINGSTØRRELSE**

25 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. DYREARTER**

Kvæg og får

**6. INDIKATION(ER)**

Kvæg

Behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forbundet med *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af interdigital necrobacillose.

Får

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af klovsyge hos får forårsaget af *Dichelobacter nodosus* og *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling af akut fåremastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*.

**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

KUN TIL SUBKUTAN INJEKTION.

Læs foldeetiketten eller indlægssedlen inden brug.

Der skal tages højde for officielle nationale og regionale antimikrobielle politikker ved anvendelse af produktet.

Undlad at anvende automatisk injektionsudstyr for at undgå selvinjektion.

Anvendelsen af produktet skal ske på baggrund af en følsomhedstest.

Undgå introduktion af kontamination i hætteglasset under brug. Hætteglasset skal efterses visuelt for eventuelle fremmedpartikler og/eller et unormalt fysisk udseende. Hvis dette observeres, skal hætteglasset kasseres.

Brug 10 mg tilmicosin per kg legemsvægt (svarende til 1 ml "*produktnavn (skal udfyldes i det enkelte land)*") per 30 kg legemsvægt).

Lam, der vejer under 15 kg, må ikke behandles, da der er risiko for toksicitet pga. overdosering.

Nøjagtig vejning af lam er vigtigt for at undgå overdosering. Brug af en 2 ml injektionssprøjte eller mindre forbedrer nøjagtig dosering.

Hvis der ikke ses bedring inden for 48 timer, skal diagnosen bekræftes.

## 8. TILBAGEHOLDELSESTID

### **Kvæg:**

Kød og indmad: 70 dage

Mælk: 36 dage

### **Får:**

Kød og indmad: 42 dage

Mælk: 18 dage

## 9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

Må ikke indgives intravenøst. Intravenøs injektion har været dødelig hos kvæg og får.

Må ikke indgives intramuskulært.

Må ikke indgives til lam, der vejer under 15 kg.

Må ikke indgives til heste, æsler, svin, geder eller primater. Injektion af produktet hos geder og svin har været dødelig.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de(t) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

### **Sikkerhedsadvarsler for operatøren**

**INJEKTION AF TILMICOSIN HOS MENNESKER KAN VÆRE DØDELIG – VÆR YDERST FORSIGTIG FOR AT UNDGÅ UTILSIGTET SELVINJEKTION OG FØLG ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE SAMT VEJLEDNINGEN NEDENFOR NØJAGTIGT.**

- Produktet må kun indgives af en dyrlæge.
- Bær aldrig en injektionssprøjte fyldt med "*produktnavn (skal udfyldes i det enkelte land)*" med kanylen påsat. Kanylen må kun være påsat injektionssprøjten, når injektionssprøjten fyldes eller ved indgivelse af injektionen. Hold på alle andre tidspunkter injektionssprøjten og kanylen adskilt.
- Automatisk injektionsudstyr må ikke anvendes.
- Sørg for, at dyr fastholdes tilstrækkeligt, herunder dyr i nærheden.
- Undlad at arbejde alene ved anvendelse af "*produktnavn (skal udfyldes i det enkelte land)*".
- I tilfælde af selvinjektion, SØG STRAKS LÆGE og tag hætteglasset eller indlægssedlen med Dem. Anbring en ispose (ikke is direkte) over injektionsstedet.

**NOTAT TIL LÆGEN:** Se indersiden af etiketten eller indlægssedlen for nærmere oplysninger.

Yderligere sikkerhedsadvarsler for operatøren:

- Undgå kontakt med hud og øjne. Skyl øjeblikkeligt med vand efter eventuelle sprøjt på huden eller i øjnene.
- Kan give overfølsomhed ved kontakt med huden. Vask hænder efter brug.

**10. UDLØBSDATO**

Anvendes inden

Brug inden for 28 dage efter første åbning.

**11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Beskyttes mod direkte sollys.

**12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

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

**13. TEKSTEN "KUN TIL DYR" SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT**

Til dyr.

Kræver recept.

**14. TEKSTEN "OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN"**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

*Skal udfyldes i det enkelte land*

**16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

*Skal udfyldes i det enkelte land*

**17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch



**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Hætteglas - basisetiket (oplysningerne på foldeetiketten er de samme som på indlægssedlen)**

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER OG ANDRE STOFFER**

Tilmicosin 300 mg/ml

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

**4. PAKNINGSTØRRELSE**

25 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. DYREARTER**

Kvæg og får

**6. INDIKATIONER**

Kvæg

Behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forbundet med *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af interdigital necrobacillose

Får

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af klovsyge hos får forårsaget af *Dichelobacter nodosus* og *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling af akut fåremastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*.

**7. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

KUN TIL SUBKUTAN INJEKTION.

Læs foldeetiketten eller indlægssedlen inden brug.

**8. TILBAGEHOLDELSESTID**

Se foldeetiketten eller indlægssedlen for nærmere oplysninger.

## 9. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER, OM NØDVENDIGT

### Sikkerhedsadvarsler for operatøren

**INJEKTION AF TILMICOSIN HOS MENNESKER KAN VÆRE DØDELIG – VÆR YDERST FORSIGTIG FOR AT UNDGÅ UTILSIGTET SELVINJEKTION OG FØLG ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE SAMT VEJLEDNINGEN NEDENFOR NØJAGTIGT.**

- Produktet må kun indgives af en dyrlæge.
- Bær aldrig en injektionssprøjte fyldt med “*produkt navn (skal udfyldes i det enkelte land)*” med kanylen påsat. Kanylen må kun være påsat injektionssprøjten, når injektionssprøjten fyldes eller ved indgivelse af injektionen. Hold på alle andre tidspunkter injektionssprøjten og kanylen adskilt.
- Der må ikke anvendes automatisk injektionsudstyr.
- Sørg for, at dyr fastholdes tilstrækkeligt, herunder dyr i nærheden.
- Undlad at arbejde alene ved anvendelse af “*produkt navn (skal udfyldes i det enkelte land)*”.
- I tilfælde af selvinjektion, SØG STRAKS LÆGE og tag hætteglasset eller indlægssedlen med Dem. Anbring en ispose (ikke is direkte) over injektionsstedet.

NOTAT TIL LÆGEN: Se indersiden af etiketten eller indlægssedlen for nærmere oplysninger.

## 10. UDLØBSDATO

Anvendes inden

Anvendes inden for 28 dage efter første åbning.

Kasseringsdato.....

## 11. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Beskyttes mod direkte sollys.

## 12. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

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

## 13. TEKSTEN “KUN TIL DYR” SAMT BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER FOR UDLEVERING OG BRUG, OM NØDVENDIGT

Til dyr.

Kræver recept.

## 14. TEKSTEN “OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN”

Opbevares utilgængeligt for børn.

## 15. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**16. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENS NUMMER (NUMRE)**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

**17. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL

*Veterinærlægemidlets navn (skal udfyldes i det enkelte land)*

### 1. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN SAMT PÅ DEN INDEHAVER AF VIRKSOMHEDSGODKENDELSE, SOM ER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE, HVIS FORSKELLIG HERFRA

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

*Skal udfyldes i det enkelte land*

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

*Skal udfyldes i det enkelte land*

### 2. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

*Skal udfyldes i det enkelte land*

### 3. ANGIVELSE AF DE(T) AKTIVE STOF(FER) OG ANDRE INDHOLDSSTOFFER

Tilmicosin 300 mg/ml

### 4. INDIKATIONER

#### Kvæg

Behandling af luftvejsinfektioner hos kvæg forbundet med *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af interdigital necrobacillose

#### Får

Behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af *Mannheimia haemolytica* og *Pasteurella multocida*.

Behandling af klovsyge hos får forårsaget af *Dichelobacter nodosus* og *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling af akut fåremastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*.

### 5. KONTRAINDIKATIONER

Må ikke indgives intravenøst.

Må ikke indgives intramuskulært.

Må ikke indgives til lam, der vejer under 15 kg.

Må ikke indgives til primater.

Må ikke indgives til svin.

Må ikke indgives til heste og æsler.

Må ikke indgives til geder.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for de(t) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

## 6. BIVIRKNINGER

Blød, diffus hævelse kan undertiden forekomme på injektionsstedet, men hævelsen forsvinder efter fem til otte dage. I sjældne tilfælde er der blevet set dyr i liggende stilling, koordinationssvigt og kramper.

Der er blevet set dødsfald blandt kvæg efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg/kg legemsvægt såvel som efter subkutan injektion af doser på 150 mg/kg legemsvægt med 72 timers mellemrum. Hos svin har en intramuskulær injektion på 20 mg/kg legemsvægt forårsaget dødsfald. Der er forekommet dødsfald blandt får efter en enkelt intravenøs injektion på 7,5 mg/kg legemsvægt.

Hvis De bemærker alvorlige bivirkninger eller andre bivirkninger, som ikke er omtalt i denne indlægsseddel, bedes De kontakte Deres dyrlæge.

## 7. DYREARTER

Kvæg og får.

## 8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

KUN TIL SUBKUTAN INJEKTION.

Brug 10 mg tilmicosin per kg legemsvægt (svarende til 1 ml "*produkt navn (skal udfyldes i det enkelte land)*") per 30 kg legemsvægt).

### **Kvæg:**

#### **Indgivelsesvej:**

Træk den påkrævede dosis op af hætteglasset og tag kanylen af injektionssprøjten, så kanylen bliver siddende i hætteglasset. Når en gruppe af dyr skal behandles, skal kanylen blive siddende i hætteglasset for at trække yderligere doser op. Fasthold dyret og indfør en separat kanyle subkutant på injektionsstedet, helst i en hudfold over brystkassen bag skulderen. Sæt kanylen på injektionssprøjten og injicér nederst i hudfolden. Undlad at injicere mere end 20 ml per injektionssted.

### **Får:**

#### **Indgivelsesvej:**

Nøjagtig vejning af lam er vigtigt for at undgå overdosering. Brug af en 2 ml injektionssprøjte eller mindre forbedrer nøjagtig dosering.

Træk den påkrævede dosis op af hætteglasset og tag kanylen af injektionssprøjten, så kanylen bliver siddende i hætteglasset. Fasthold fåret, mens De læner Dem over dyret og indfører en separat kanyle subkutant på injektionsstedet, som skal være i en hudfold over brystkassen bag skulderen. Sæt kanylen på injektionssprøjten og injicér nederst i hudfolden. Der må ikke injiceres mere end 2 ml per injektionssted.

## 9. OPLYSNINGER OM KORREKT ANVENDELSE

Der skal tages højde for officielle nationale og regionale antimikrobielle politikker ved anvendelse af produktet.

Undlad at anvende automatisk injektionsudstyr for at undgå selvinjektion.

Anvendelsen af produktet skal ske på baggrund af en følsomhedstest.

Hvis der ikke ses bedring inden for 48 timer, skal diagnosen bekræftes.

Undgå introduktion af kontamination i hætteglasset under brug. Anvend ikke “*produkt navn (skal udfyldes i det enkelte land)*”, hvis De bemærker fremmedpartikler og/eller et unormalt fysisk udseende.

## 10. TILBAGEHOLDELSESTID

### **Kvæg:**

Kød og indmad: 70 dage

Mælk: 36 dage

Hvis produktet indgives til kvæg i den tørre periode eller til drægtige malkekøer, må mælken ikke bruges som næringsmiddel til mennesker før 36 dage efter kælvning.

### **Får:**

Kød og indmad: 42 dage

Mælk: 18 dage

Hvis produktet indgives til får i den tørre periode eller til drægtige får, må mælken ikke bruges som næringsmiddel til mennesker før 18 dage efter læmning.

## 11. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VEDRØRENDE OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Beskyttes mod direkte sollys

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten efter Anvendes inden.

Opbevaringstid efter første åbning af beholderen: 28 dage

Anvend ikke “*produkt navn (skal udfyldes i det enkelte land)*”, hvis De bemærker fremmedpartikler og/eller et unormalt fysisk udseende.

## 12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER

### **Særlige advarsler for hver dyreart:**

#### **Får**

De kliniske forsøg påviste ikke en bakteriologisk helbredelse hos får med akut mastitis forårsaget af *Staphylococcus aureus* og *Mycoplasma agalactiae*.

Produktet må ikke indgives til lam, der vejer under 15 kg, da der er risiko for toksicitet pga. overdosering.

Nøjagtig vejning af lam er vigtigt for at undgå overdosering. Brug af en injektionssprøjte på 2 ml eller mindre vil lette nøjagtig dosering.

### **Særlige forholdsregler der skal træffes af personer, der administrerer lægemidlet til dyr:**

Sikkerhedsadvarsler for operatøren

**INJEKTION AF TILMICOSIN HOS MENNESKER KAN VÆRE DØDELIG – VÆR YDERST FORSIGTIG FOR AT UNDGÅ UTILSIGTET SELVINJEKTION OG FØLG ANVISNINGERNE FOR INDGIVELSE SAMT VEJLEDNINGEN NEDENFOR NØJAGTIGT.**

- Produktet må kun indgives af en dyrlæge.

- Bær aldrig en injektionssprøjte med “*produkt navn (skal udfyldes i det enkelte land)*” med kanylen påsat. Kanylen må kun være påsat injektionssprøjten, når injektionssprøjten fyldes eller ved indgivelse af injektionen. Hold på alle andre tidspunkter injektionssprøjten og kanylen adskilt.
- Der må ikke anvendes automatisk injektionsudstyr.
- Sørg for, at dyr fastholdes tilstrækkeligt, herunder dyr i nærheden.
- Undlad at arbejde alene ved anvendelse af “*produkt navn (skal udfyldes i det enkelte land)*”.
- I tilfælde af selvinjektion, SØG STRAKS LÆGE og tag hætteglasset eller indlægssedlen med Dem. Anbring en ispose (ikke is direkte) over injektionsstedet.

Yderligere sikkerhedsadvarsler for operatøren:

- Undgå kontakt med hud og øjne. Skyl øjeblikkeligt med vand efter eventuelle sprøjt på huden eller i øjnene.
- Kan give overfølsomhed ved kontakt med huden. Vask hænder efter brug.

#### NOTAT TIL LÆGEN

#### **INJEKTION AF TILMICOSIN HOS MENNESKER HAR VÆRET FORBUNDET MED DØDSFALD.**

Det kardiovaskulære system er genstanden for toksicitet, og denne toksicitet kan være forårsaget af kalciumkanalblokering. Intravenøs indgivelse af kalciumklorid bør kun overvejes, hvis der er positiv bekræftelse af eksponering for tilmicosin.

Tilmicosin introducerede i hundeforsøg en negativ inotropisk effekt med efterfølgende takykardi, samt en reduktion i det systemiske arterielle blodtryk og det arterielle pulstryk.

#### **UNDLAD AT INDGIVE ADRENALIN ELLER BETABLOKKERE SÅSOM PROPRANOLOL.**

Hos svin er letalitet induceret af tilmicosin potenseret af adrenalin.

Hos hunde viste behandling med intravenøst kalciumklorid en positiv effekt på den inotropiske tilstand af den venstre ventrikel og en vis bedring i det vaskulære blodtryk samt takykardi.

Prækliniske data og en isoleret klinisk rapport antyder, at infusion af kalciumklorid kan hjælpe til at reversere ændringer i blodtryk og hjertefrekvens induceret af tilmicosin hos mennesker.

Indgivelse af dobutamin bør også overvejes pga. de positive inotropiske virkninger, selvom det ikke har indflydelse på takykardi.

Da tilmicosin forbliver i vævet i flere dage, skal det kardiovaskulære system nøje overvåges, og støttende behandling gives.

Læger, som behandler patienter, der har været udsat for dette præparat, tilrådes at diskutere klinisk behandling med Giftlinjen på: ... **relevant telefonnummer for det pågældende land angivet (skal udfyldes i hvert enkelt land)**

#### **Drægtighed:**

Veterinærlægemidlets sikkerhed under drægtighed er ikke fastlagt.

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

#### **Overdosis (symptomer, nødforanstaltninger, modgift):**

Hos kvæg forårsagede subkutane injektioner af 10, 30 og 50 mg/kg legemsvægt tre gange med 72 timers mellemrum ikke dødsfald. Som forventet udvikledes der ødem på injektionsstedet. Den eneste læsion, som blev set under obduktion var en myokardienekrose i gruppen, som blev behandlet med 50 mg/kg legemsvægt.



Doser på 150 mg/kg legemsvægt indgivet subkutant med 72 timers mellemrum forårsagede dødsfald. Der blev set ødem på injektionsstedet og ved obduktion var den eneste læsion, som blev fastslået, en let myokardienekrose. Følgende andre symptomer blev observeret: bevægelsesbesvær, nedsat appetit og takykardi.

Hos får forårsager enkeltvise injektioner (cirka 30 mg/kg legemsvægt) en lille stigning i respirationsfrekvensen. Højere doser (150 mg/kg legemsvægt) forårsagede ataksi, letargi og en manglende evne til at løfte hovedet.

Dødsfald forekom efter en enkelt intravenøs injektion på 5 mg/kg legemsvægt hos kvæg og 7,5 mg/kg hos får.

#### **Uforligeligheder**

Da der ikke findes undersøgelser af forligeligheder, må dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

### **13. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE, OM NØDVENDIGT**

Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald. Kontakt Deres dyrlæge vedrørende bortskaffelse af lægemidler, der ikke længere findes anvendelse for. Disse foranstaltninger skal bidrage til at beskytte miljøet.

### **14. DATO FOR SENESTE GODKENDELSE AF INDLÆGGSSEDLEN**

*Skal udfyldes i det enkelte land.*

### **15. ANDRE OPLYSNINGER**

*"produktnavn (skal udfyldes i det enkelte land)"* leveres i 25 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml ravfarvede hætteglas (Type I eller Type II) forsejlet med en gummiprop og et oversegl af aluminium. Hvert hætteglas er pakket i et karton. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.