

## **Bilaga I**

**Förteckning över namn, läkemedelsblanketter, styrkor på den veterinära läkemedelsprodukten, djurslag, administreringsätt, innehavare av godkännande för försäljning i berörda medlemsstater**

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsblankett	Djurslag	Administreringsätt
Österrike	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels ÖSTERRIKE	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösning för Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur	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	Injektionsvätska	Nötkreatur, får	Subkutan injektion
Tjeckien	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien ÖSTERRIKE	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur	Subkutan injektion
Tyskland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen TYSKLAND	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur	Subkutan injektion
Frankrike	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANKRIKE	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur	Subkutan injektion
Grekland	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ÖSTERRIKE	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur, får	Subkutan injektion
Spanien	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANIEN	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur	Subkutan injektion

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsblankett	Djurslag	Administreringsätt
Ungern	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna ÖSTERRIKE	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur	Subkutan injektion
Irland	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL STORBRITANNIEN	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur, får	Subkutan injektion
Italien	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIEN	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur, får, hare	Subkutan injektion
Nederländerna	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten NEDERLÄNDERNA	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Injektionsvätska	Nötkreatur, 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	Injektionsvätska	Nötkreatur	Subkutan injektion
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	Injektionsvätska	Nötkreatur, får	Subkutan injektion

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel**

# Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Micotil 300 mg/ml Injectie och associerade namn (se bilaga I)

## 1. Inledning

Micotil 300 Injectie är en injektionsvätska, lösning, som innehåller tilmikosin i koncentrationen 300 mg per ml. Tilmikosin är ett makrolidantibiotikum som syntetiseras från tylosin. Det har ett antibakteriellt spektrum som motsvarar det hos tylosin, med ökad verkan mot *Pasteurella multocida* och *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie och associerade namn är veterinärmedicinska läkemedel, godkända för användning till djurslagen nötkreatur, får och kanin för behandling av olika infektioner orsakade av mikroorganismer som är känsliga för tilmikosin.

Den 24 april 2012 översände Nederländerna en anmälan om hänskjutning enligt artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG, i dess ändrade lydelse, till CVMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten, avseende Micotil 300 mg Injectie och associerade namn. Nederländerna hänvisade till problemet med skillnader i produktinformation för Micotil 300 mg Injectie och associerade namn, på grund av att medlemsstaterna har fattat olika beslut.

De viktigaste områdena i produktresumén där det finns olikheter är

- djurslag
- indikationer
- dosering
- karenstid.

## 2. Diskussion om tillgängliga data

### Nötkreatur

Mikrobiologiska data om tilmikosin *in vitro* i europeiska isolat från nötkreatur med luftvägssjukdom lades fram för flera tidsperioder (2002–2004, 2004–2006 och 2009–2013). MIC (Minimum Inhibitory Concentration, dvs. minsta hämmande koncentration) för dessa isolat visade inga höjda MIC-värden för *Pasteurella multocida* (97 % av isolaten var känsliga för tilmikosin). Ingen tendens till ökad resistens kunde alltså observeras för en av de viktigaste patogenerna vid luftvägssjukdomar hos nötkreatur. En lätt ökning av MIC-värdena kunde observeras för *Mannheimia haemolytica*-isolat under de senaste tio åren. De flesta av isolaten (83 %) var kliniskt känsliga för tilmikosin. MIC<sub>90</sub>-värden från nyligen isolerade europeiska stammar ska läggas till i produktresumén i avsnitt 5.1 *Farmakodynamiska egenskaper*.

Flera fältstudier av naturligt smittade kalvar i olika åldrar med pneumoni som utfördes för över 20 år sedan, visade att tilmikosin inte är sämre än andra positiva kontrollläkemedel såsom långtidsverkande antibiotika eller kombinationer av två antibiotika. Bakteriologisk undersökning av nosprov och lungvävnad i dessa studier visade att *M. haemolytica* och *P. multocida* var de främsta orsakerna till pneumoni hos kalvar.

Kommittén fann att den föreslagna indikationen ”behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *M. haemolytica* och *P. multocida*” hade styrkts av inlämnade data.

När det gäller *Haemophilus (Actinobacillus)* och *Mycoplasma* fann kommittén att inlämnade data för dessa två patogener var otillräckliga. Innehavarna av godkännande för försäljning accepterade att stryka *Haemophilus (Actinobacillus)* och *Mycoplasma* från indikationen luftvägsinfektioner hos nötkreatur.

Inga data till stöd för termen "kontroll" lades fram. Texten för den föreslagna indikationen "...och andra mikroorganismer känsliga för tilmikosin" följer inte rekommendationen i CVMP:s diskussionsunderlag om makrolider, linkosamider och streptograminer (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) <sup>(1)</sup> och ligger inte i linje med CVMP:s riktlinjer för produktresuméer för antimikrobiella medel (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) <sup>(2)</sup>.

På grundval av tillgängliga data ansåg kommittén därför att en acceptabel och mer korrekt beskrivande indikation för luftvägsinfektioner hos nötkreatur med den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt ska vara "Behandling av luftvägssjukdomar hos nötkreatur orsakade av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*".

När det gäller behandling av interdigital nekrobacillos hos nötkreatur visade *in vitro*-studier att MIC-värdena (MIC<sub>50</sub> <0,25–0,5 µg/ml) för de flesta patogena stammar som orsakar interdigital nekrobacillos hos nötkreatur, undantaget treponema-infektioner, kan uppnås i subkutan fettvävnad efter endast en subkutan singelinjektion av tilmikosin i dosen 10 mg/kg kroppsvikt.

De kliniska studierna gjordes på naturligt smittade nötkreatur med interdigital nekrobacillos utan bakteriologisk diagnos. Den rekommenderade dosen 5–10 mg/kg kroppsvikt tycks vara motiverad på grundval av tillgängliga data. Dock tyder farmakokinetiska studier kombinerade med MIC-studier *in vitro* att en dos på 10 mg/kg kroppsvikt vore att föredra för behandling av de viktigaste patogenerna vid interdigital nekrobacillos hos nötkreatur.

På grundval av tillgängliga data fann kommittén därför att indikationen "behandling av interdigital nekrobacillos hos nötkreatur" kan godkännas vid den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt.

Data om resthalter var tillgängliga och understödde en karenstid för kött och inälvor från nötkreatur på 70 dagar efter en subkutan injektion med den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt.

Data om resthalter var tillgängliga och understödde en karenstid för mjölk från nötkreatur på 36 dagar efter en subkutan injektion med den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt. Man kan ha vissa farhågor om att läkemedel som administreras till djur under sinperioden kan ge resthalter i mjölken under flera dagar efter nedkomsten. Kommittén ansåg därför att följande varningstext ska läggas till i produktresumén avsnitt 4.11 *Karenstid(er)*: "Om produkten administreras till kor under sinperioden (enligt avsnitt 4.7 i produktresumén) ska mjölken inte användas som livsmedel förrän 36 dagar efter kalvning".

## Får

Toleransstudier visade klart att en subkutan injektion av tilmikosin till en dos om 20 mg/kg kroppsvikt till lamm (7–11 kg) var toxisk och ledde till döden. Får som väger 40 kg eller däröver var mer resistent och överlevde en subkutan dos om 150 mg/kg kroppsvikt men uppvisade ataxi och letargi. En dos om 30 mg/kg kroppsvikt ökade andningsfrekvensen. I några fall (1 av 12) sågs en smärtreaktion efter subkutan injektion av tilmikosin.

Farmakokinetiska studier visar att koncentrationen av tilmikosin i lungorna kan överstiga 2 µg/ml i mer än 3 dagar, vilket skulle vara en terapeutisk dos för *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (tidigare *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma ovipneumonia* enligt *in vitro*-studier utförda 1992. Under en studie av artificiellt framkallad luftvägsinfektion med *M. haemolytica*, resulterade en enda subkutan injektion med 10 mg/kg kroppsvikt i en signifikant total förbättring jämfört med kontrollgruppen. Studier av naturligt smittade får, diagnostiserade med *M.*

---

<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)

*haemolytica*, visade en klar sänkning av kroppstemperatur, dyspné-päng och poäng för allmäntillstånd (demeanour score) dag 3 efter en subkutan singelinjektion med tilmikosin i dosen 10 mg/kg kroppsvikt. Inga skillnader sågs mellan tilmikosingruppen och den positiva kontrollgruppen som behandlades med långtidsverkande antibiotika.

Kommittén fann att den föreslagna indikationen ”behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *M. haemolytica*” hade styrkts av inlämnade data. När det gäller *P. multocida* kan man dra slutsatsen att denna patogen, på grundval av de uppgifter som finns för nötkreatur, ska kvarstå i indikationen.

När det gäller *Haemophilus (Actinobacillus)* och *Mycoplasma* fann kommittén att inlämnade data för dessa två patogener var otillräckliga. Innehavarna av godkännande för försäljning accepterade att stryka *Haemophilus (Actinobacillus)* och *Mycoplasma* från indikationen luftvägsinfektioner hos får.

Inga data till stöd för termen ”kontroll” uppvisades. Texten för den föreslagna indikationen ”och andra mikroorganismer känsliga för tilmikosin” följer inte rekommendationen i CVMP:s diskussionsunderlag om makrolider, linkosamider och streptograminer (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) <sup>(1)</sup> och ligger inte i linje med CVMP:s riktlinjer för produktresuméer för antimikrobiella medel (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005) <sup>(2)</sup>.

På grundval av tillgängliga data ansåg kommittén därför att en acceptabel indikation för luftvägsinfektioner hos får med den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt ska vara ”Behandling av luftvägssjukdomar hos får orsakade av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*”.

När det gäller behandling av klövröta hos får orsakad av *Dichelobacter nodosus* och *Fusobacterium necrophorum*, visade *in vitro*-studierna att MIC-värdena (MIC<sub>50</sub> <0,25–0,5 µg/ml) för flera bakterier som orsakar klövröta hos får tyder på känslighet för tilmikosin, även om några stammar var resistenta. Farmakokinetiska data visade att tilmikosin distribueras väl i huden hos får efter subkutan injektion med 5 mg/kg kroppsvikt eller 10 mg/kg kroppsvikt. I en klinisk fältstudie som omfattade flera fall resulterade behandling med tilmikosin med 5 mg/kg kroppsvikt eller 10 mg/kg kroppsvikt i bättre botandefrekvens än i den positiva kontrollgruppen (amoxicillin 15 mg/kg kroppsvikt). Procentandelen återfall var lägst i gruppen som fick tilmikosin 10 mg/kg kroppsvikt, vilket tyder på att denna dos är att föredra.

På grundval av tillgängliga data fann kommittén därför att indikationen ”behandling av klövröta hos får orsakad av *Dichelobacter nodosus* och *Fusobacterium necrophorum*” kunde godkännas vid den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt.

När det gäller behandling av akut mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*, verkar patogenerna *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae* vara känsliga för tilmikosin enligt uppmätta MIC-värden (MIC för *S. aureus* <0,25–1 µg/ml, MIC för *M. agalactiae* =0,5 µg/ml). En koncentration på 1,2 µg/ml tilmikosin dag 3 har uppmätts i mjölk, vilket tyder på en koncentration över de flesta MIC-värden för patogenerna. I en provokationsstudie med *Staphylococcus aureus* resulterade tilmikosinbehandling (10 mg/kg kroppsvikt som en subkutan singelinjektion) till tackor i signifikant lägre mortalitet och fler normala juver dag 10 även om prover på mjölk fortfarande innehöll bakterier dag 10 hos behandlade djur. I en fältstudie av får med mastit efter naturlig infektion med *Mycoplasma agalactiae* resulterade en subkutan singelinjektion av tilmikosin 10 mg/kg kroppsvikt i signifikant lägre poäng för mjölk och juver än behandling med långtidsverkande oxitetracyklin. Dag 10 hade tilmikosin fortfarande lägre juverpoäng, dock ej längre signifikant. CVMP fann att, på grund av begränsad tillgänglighet på alternativa veterinärmedicinska produkter för denna indikation och då det inte finns några rapporter om misstänkt bristande effekt, ska indikationen ”för behandling av mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*” kvarstå men i följande ändrade form som

bättre återspeglar studieresultaten: ”för behandling av akut mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*”. I produktresumén avsnitt 4.4 *Särskilda varningar för respektive djurslag*, ska anges att ingen bakteriologisk bot påvisats.

Indikationen ”för att underlätta kontroll av utbrott av enzootisk abort hos fårtackor orsakad av *Chlamydia psittaci*” får endast stöd av positiva kontrolldata. Behandlingen verkar vara avsedd som förebyggande åtgärd, vilket inte följer principerna om återhållsam användning av antibiotika. Med anledning av de allvarliga farhågor som CVMP uttryckt om den föreslagna indikationen ”för att underlätta kontroll av utbrott av enzootisk abort hos fårtackor orsakad av *Chlamydia psittaci*” accepterade innehavarna av godkännande för försäljning att stryka alla hänvisningar till denna indikation från produktinformationen.

Data om resthalter var tillgängliga och understödde en karenstid för kött och inälvor från får på 42 dagar efter en subkutan injektion med den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt.

Data om resthalter var tillgängliga och understödde en karenstid för mjölk från får på 18 dagar efter en subkutan injektion med den rekommenderade dosen 10 mg/kg kroppsvikt. Det kan finnas en risk för att resthalter finns kvar i mjölken flera dagar efter nedkomst om produkten administreras till ett djur under sinperioden. Kommittén ansåg därför att följande varningstext ska läggas till i produktresumén avsnitt 4.11 *Karenstid(er)*: ”Om produkten administreras till tackor under sinperioden (enligt avsnitt 4.7 i produktresumén) ska mjölken inte användas som livsmedel förrän 18 dagar efter lamning”.

## **Kanin**

I en klinisk prövning behandlades pasteurellos med dosen 25 mg/kg kroppsvikt. Eftersom inga dosfinnande studier på kanin inlämnats kan man inte på grundval av tillgängliga data dra slutsatsen att pasteurellos kan behandlas med den rekommenderade tilmikosindosen 10 mg/kg kroppsvikt. *Bordetella bronchiseptica* isolerades inte i någon klinisk eller preklinisk studie och ingen *in vitro*-studie med denna bakterie har utförts. *Staphylococcus aureus* isolerades inte i någon preklinisk studie eller klinisk prövning.

Den andra kliniska prövningen som studerade effekten av tilmikosin på reproduktionssjukdomar visade inte sämre resultat än det positiva kontrolläkemedlet (penicillin i kombination med aminoglykosid). Inga negativa kontroller ingick dock. Det är därför svårt att bedöma verkan av tilmikosin eftersom ingen bakteriologisk diagnos ställdes och såväl tilmikosin som den positiva kontrollen administrerades som förebyggande behandling fem dagar före nedkomst.

Totalt sett kan man dra slutsatsen att det endast finns mycket få eller inga data alls till stöd för indikationerna för kanin.

Produktens säkerhetsmarginal ligger inte heller i linje med säker användning av produkten till kanin med tanke på de mycket små volymer som ska administreras. När det ges som injektion har tilmikosin en snäv säkerhetsmarginal. Detta ledde till att CVMP 2005 begränsade användningen av Micotil till får som väger över 15 kg och att det enbart ska ges av veterinär (hänskjutningsförfarande enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Denna restriktion för får kan vara svår att vidmakthålla om man samtidigt har ett godkännande för kanin, vars vikt understiger 5 kg (slaktvikten för kanin är i allmänhet cirka 2,5 kg). Dosen 10 mg tilmikosin per kg kroppsvikt motsvarar 1 ml av produkten per 30 kg kroppsvikt. En kanin som väger 5 kg skulle behöva en dos på 0,1 ml av produkten och en växande kanin cirka 0,05 ml. En överdosering är sannolik vid så små mängder av produkten.

Med anledning av analysen av ovanstående data och de allvarliga farhågor som CVMP uttryckt om produkten för djurslaget kanin, accepterade innehavarna av godkännande för försäljning att all text om kanin stryks från produktinformationen.



### 3. Nyttariskförhållandet

Flera studier har visat att 10 mg tilmikosin/kg kroppsvikt är effektivt mot luftvägsinfektioner orsakade av *M. haemolytica* och *P. multocida* hos nötkreatur och får.

Eftersom MIC-värdena för *M. haemolytica* har tenderat att öka under de senaste tio åren ska MIC<sub>90</sub>-värden från på senare tid isolerade stammar i Europa läggas till i produktresumén i avsnitt 5.1 *Farmakodynamiska egenskaper*.

Tillgängliga data visade att tilmikosin har effekt vid den föreslagna dosen 10 mg tilmikosin per kg kroppsvikt vid interdigital nekrobacillos hos nötkreatur och klövröta hos får.

Studier visade att tilmikosin i dosen 10 mg/kg kroppsvikt har effekt mot akut mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*, även om ingen bakteriologisk bot fastställdes. I produktresumén avsnitt 4.4 *Särskilda varningar för respektive djurslag* ska frånvaron av bakteriologisk bot anges.

Med anledning av de allvarliga farhågor som CVMP uttryckt gällande användning av produkten till djurslaget kanin och för att ”underlätta kontroll av utbrott av enzootisk abort hos fårtackor orsakad av *Chlamydia psittaci*” accepterade innehavarna av godkännande för försäljning att stryka alla hänvisningar till kanin och enzootisk abort hos fårtackor från produktinformationen.

När det gäller karenstider för nötkreatur och får kan det finnas en risk för att resthalter finns kvar i mjölken flera dagar efter nedkomst om produkten administreras till ett djur under sinperioden. En varningstext ska därför läggas till i produktresumén i avsnitt 4.11 *Karenstid(er)*: i) ”om produkten administreras till kor under sinperioden (enligt avsnitt 4.7 i produktresumén) ska mjölken inte användas som livsmedel förrän 36 dagar efter kalvning” och ii) ”om produkten administreras till tackor under sinperioden (enligt avsnitt 4.7 i produktresumén) ska mjölken inte användas som livsmedel förrän 18 dagar efter lamning”.

Den sammantagna nyttariskbalansen för produkten när den används till nötkreatur och får bedömdes som positiv efter de rekommenderade ändringarna i produktinformationen (se bilaga III).

### Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

CVMP har rekommenderat en ändring av godkännandena för försäljning av Micotil 300 Injectie och associerade namn (se bilaga I), för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III, av följande skäl:

- CVMP beaktade att hänskjutningsförfarandet gällde harmonisering av produktresumén, märkning och bipacksedel.
- CVMP granskade den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av innehavarna av godkännande för försäljning och beaktade samtliga inlämnade data.

## **Bilaga III**

### **Produktresumé, märkning och bipacksedel**

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

Ifylls nationellt.

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller:

### Aktiv substans:

Tilmikosin 300 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Djurslag

Nötkreatur och får

### 4.2 Indikationer, specificera djurslag

#### Nötkreatur

Behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur förorsakad av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av interdigital nekrobacillos.

#### Får

Behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av klövspaltsinflammation hos får som orsakas av *Dichelobacter nodosus* och *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling av akut mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*.

### 4.3 Kontraindikationer

Ska inte ges intravenöst.

Ska inte ges intramuskulärt.

Ska inte ges till lamm som väger mindre än 15 kg.

Ska inte ges till primater.

Ska inte ges till svin.

Ska inte ges till hästar eller åsnor.

Ska inte ges till getter.

Använd inte vid känd överkänslighet mot aktiv substans eller mot några hjälpämnen.

#### 4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

##### Får

De kliniska studierna visade inte en bakteriologisk läkning hos får med akut mastit orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*.

Ska inte ges till lamm som väger mindre än 15 kg eftersom det finns en risk för toxicitet vid överdosering.

Noggrann vägning av lammen är viktigt för att undvika överdosering. Användningen av en 2 ml-spruta eller mindre underlättar noggrann dosering.

#### 4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

##### Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer bör tas i beaktande när produkten används.

För att undvika självinjektion använd inte automatisk injektionsutrustning. Om möjligt ska användningen av produkten baseras på resistensbestämning.

##### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar det veterinärmedicinska läkemedlet till djur

##### Säkerhetsvarningar för användaren:

**INJEKTION AV TILMIKOSIN PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL –  
IAKTTAG EXTREM FÖRSIKTIGHET SÅ ATT DU UNDVIKER ATT INJICERA  
DIG SJÄLV OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA  
OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN**

- Denna produkt bör endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med ”*produktnamn (ifylls nationellt)*” med sprutspetsen på. Sprutspetsen ska anslutas till sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll sprutan och nålen åtskilda vid alla andra tillfällen.
- Använd inte automatisk injektionsutrustning.
- Se till att djuren är ordentligt tjudrade, även djur i närheten.
- Arbeta inte ensam när du använder ”*produktnamn (ifylls nationellt)*”.
- Vid oavsiktlig självinjektion UPPSÖK OMEDELBART LÄKARE och ta med injektionsflaskan eller bipacksedeln. Lägg ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

##### Kompletterande säkerhetsvarningar för användaren:

- Undvik kontakt med hud och ögon. Skölj omedelbart bort stänk från hud eller ögon med vatten.
- Kan ge allergi vid hudkontakt. Tvätta händerna efter användning.

##### **NOT TILL LÄKAREN**

**INJEKTION AV TILMIKOSIN PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL.**

Det kardiovaskulära systemet är målet för toxiciteten och denna toxicitet kan bero på kalciumkanalblockad. Administrering av intravenös kalciumklorid bör övervägas endast om exponering för tilmikosin kan fastställas.

I hundstudier inducerade tilmikosin en negativ inotrop effekt med åtföljande takykardi samt en sänkning av det systemiska arteriella blodtrycket och arteriella pulstrycket.

#### **GE INTE ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGA ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL.**

Hos svin potentiernas tilmikosin-inducerad dödlighet av adrenalin.

Hos hundar uppvisade intravenös behandling med kalciumklorid en positiv effekt på vänsterventrikeln funktion och vissa förbättringar av vaskulärt blodtryck och takykardi.

Prekliniska data och en enstaka klinisk rapport tyder på att kalciumkloridinfusion kan bidra till att reversera de av tilmikosin inducerade förändringarna i blodtryck och hjärtfrekvens hos människor.

Administrering av dobutamin bör också övervägas på grund av dess positiva inotropa effekter, även om det inte påverkar takykardi.

Eftersom tilmikosin kvarstår i vävnaderna i flera dagar ska hjärt-kärlsystemet övervakas och stödjande behandling tillhandahållas.

Läkare som behandlar patienter som utsatts för denna förening bör diskutera den kliniska hanteringen med Giftinformationscentralen: ... **ange relevant nationellt telefonnummer (ifylls nationellt)**

#### **4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)**

Ibland kan en lätt diffus svullnad uppstå vid injektionsstället, men detta försvinner inom fem till åtta dagar. I sällsynta fall har liggande ställning, koordinationsproblem och kramper observerats.

Dödsfall av nötkreatur har observerats efter en enstaka intravenös dos av 5 mg/kg kroppsvikt, och efter subkutan injektion med doser av 150 mg/kg kroppsvikt vid 72 timmars intervall. Hos svin har intramuskulär injektion av 20 mg/kg kroppsvikt orsakat dödsfall. Får har dött efter en intravenös injektion av 7,5 mg/kg kroppsvikt.

#### **4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning**

Säkerheten av detta läkemedel har inte fastställts under dräktighet.

Används endast efter att ansvarig veterinär gjort en risk-/nyttobedömning.

#### **4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Interaktioner mellan makrolider och jonoforer kunde observeras i vissa arter.

#### **4.9 Dos och administreringsätt**

##### **Endast för subkutan injektion.**

Använd 10 mg tilmikosin per kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml "produktnamn (ifylls nationellt)" per 30 kg kroppsvikt).

##### **Nötkreatur:**

##### **Administreringsätt:**

Dra upp den erforderliga dosen från injektionsflaskan och avlägsna sprutan från nålen med nålen kvar i injektionsflaskan. När en grupp av djur ska behandlas, lämna nålen i injektionsflaskan för att dra upp de påföljande doserna. Tjudra djuret och infoga separat nål subkutant vid injektionsstället, företrädesvis i ett hudveck över bröstkorgen bakom bogen. Fäst sprutan på nålen och injicera in i ett hudveck. Injicera inte mer än 20 ml per injektionsställe.

**Får:****Administreringsätt:**

Noggrann vägning av lammen är viktig för att undvika överdosering. Användningen av en 2 ml-spruta eller mindre underlättar noggrann dosering.

Dra upp den erforderliga dosen från injektionsflaskan och avlägsna sprutan från nålen med nålen kvar i injektionsflaskan. Tjudra fåret medan du lutar dig över djuret och infoga en separat nål subkutant i injektionsstället, vilket bör vara i ett hudveck över bröstkorgen bakom bogen. Fäst sprutan på nålen och injicera in i ett hudveck. Injicera inte mer än 2 ml per injektionsställe.

Om ingen förbättring inträffat inom 48 timmar bör diagnosen bekräftas.

Undvik kontamination i injektionsflaskan under användningen. Injektionsflaskan ska inspekteras visuellt så att inga främmande partiklar finns i den och att utseende inte ser onormalt ut. Om något av detta observeras ska injektionsflaskan kasseras.

**1. 4.10 Överdosering (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt****2.**

Hos nötkreatur ledde inte subkutana injektioner av 10, 30, 50 mg/kg kroppsvikt som upprepas tre gånger med 72 timmars intervall till dödsfall. Som förväntat uppträdde svullnad vid injektionsstället. Den enda lesion som observerades vid obduktion var en nekros av myokardiet i gruppen som behandlades med 50 mg/kg kroppsvikt.

Doser av 150 mg/kg kroppsvikt som administrerades subkutant med ett intervall på 72 timmar orsakade dödsfall. Ödem vid injektionsstället observerades och vid obduktion en lätt nekros av myokardiet var den enda lesion som bekräftades. Andra symtom som observerades var: rörelsesvårigheter, minskad aptit och takykardi.

Hos får kan enstaka injektioner (ca 30 mg/kg kroppsvikt) orsaka en liten ökning av andningshastigheten. Högre doser (150 mg/kg kroppsvikt) orsakade ataxi, letargi och oförmågan att lyfta huvudet.

Dödsfall inträffade efter en enda intravenös injektion av 5 mg/kg kroppsvikt hos nötkreatur och 7,5 mg/kg kroppsvikt hos får.

**4.11 Karenstid****Nötkreatur:**

Kött och inälvor: 70 dagar

Mjölk: 36 dagar

Om produkten administreras till kor under den torra perioden eller till dräktiga kvigor (i enlighet med avsnitt 4.7 ovan) bör mjölken inte användas som livsmedel förrän 36 dagar efter kalvning.

**Får:**

Kött och inälvor: 42 dagar

Mjölk: 18 dagar

Om produkten administreras till tackor under den torra perioden eller till dräktiga tackor (i enlighet med avsnitt 4.7 ovan) bör mjölken inte användas som livsmedel förrän 18 dagar efter lamning.

**5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, makrolider.

ATCvet-kod: QJ01FA91

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Tilmikosin är en huvudsakligen baktericid semi-syntetiskt antibiotikum av makrolid-gruppen. Man tror att den påverkar proteinsyntesen. Den har bakteriostatisk verkan men vid höga koncentrationer kan det vara bakteriedödande. Denna antibakteriella aktivitet är främst mot grampositiva mikroorganismer med aktivitet mot vissa gramnegativa mikroorganismer och mycoplasma med nötkreatur och fårursprung. I synnerhet har dess aktivitet visats mot följande mikroorganismer:

*Mannheimia*, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, och *Mycoplasmaorganism*er av nötkreatur och fårursprung.

Minsta hämmande koncentration mätt i nyligen (2009–2012) isolerade europeiska fältstammar, härledda från luftvägssjukdom i nötkreatur.

Bakterier spp	MIC-intervall (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

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) har fastställt tolkningskriterier för tilmikosin mot *M. haemolytica* av nötkreatursprung och specifikt för luftvägssjukdom hos nötkreatur, såsom ≤ 8 µg/ml = mottaglig, 16 µg/ml = intermediär och ≥ 32 µg/ml = resistent. CLSI har i dagsläget inga tolkningskriterier för *P. multocida* av nötkreatursprung, men de har tolkningskriterier för *P. multocida* av svinursprung, särskilt luftvägssjukdom hos svin, eftersom ≤ 16 µg/ml = mottagliga och ≥ 32 µg/ml = resistent.

Forskningsresultat tyder på att makrolider verkar synergistiskt med värdens immunsystem. Makrolider verkar öka fagocytdödandet av bakterier.

Efter oral eller parenteral administrering av tilmikosin är det huvudsakliga målorganet för toxicitet hjärtat. De primära effekterna på hjärtat är ökad hjärtfrekvens (takykardi) och minskad kontraktilitet (negativ inotrop effekt). Kardiovaskulär toxicitet kan bero på kalciumkanalblockad.

Hos hundar uppvisade CaCl<sub>2</sub>-behandling en positiv effekt på vänsterventrikelns inotropa tillstånd efter tilmikosinadministrering samt vissa förändringar av vaskulärt blodtryck och hjärtfrekvens. Dobutamin motverkar delvis de negativa inotropa effekter som tilmikosin inducerar hos hundar. Beta-adrenerga antagonister såsom propranolol förvärrar den negativa inotropin av tilmikosin hos hundar.

Hos svin ledde intramuskulär injektion av 10 mg tilmikosin/kg kroppsvikt till ökad respiration, kräkningar och kramper, 20 mg/kg kroppsvikt medförde dödlighet i 3 av 4 svin, och 30 mg/kg kroppsvikt ledde till att samtliga 4 testade svin dog. Intravenös injektion av 4,5 till 5,6 mg tilmikosin/kg kroppsvikt följt av intravenös injektion av 1 ml epinefrin (1/1 000) 2 till 6 gånger ledde till att samtliga 6 injicerade svin dog. Samtliga svin som gavs 4,5–5,6 mg tilmikosin/kg kroppsvikt intravenöst utan epinefrin överlevde. Dessa resultat tyder på att intravenöst adrenalin kan vara kontraindicerat.

Korsresistens mellan tilmikosin och andra makrolider och linkomycin har observerats.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption: Flera studier har utförts: Resultaten visar att, när administrerad så som rekommenderas för kalvar och får genom subkutan injektion över den dorsolaterala bröstkorgen, de viktigaste parametrarna är:



	<b>Dosmängd</b>	<b>T<sub>max</sub></b>	<b>C<sub>max</sub></b>
Nötkreatur:			
Neonatala kalvar	10 mg/kg kroppsvikt	1 timme	1,55 µg/ml
Feedlotboskap	10 mg/kg kroppsvikt	1 timme	0,97 µg/ml
Får			
40 kg djur	10 mg/kg kroppsvikt	8 timmar	0,44 µg/ml
28–50 kg djur	10 mg/kg kroppsvikt	8 timmar	1,18 µg/ml

**Distribution:** Efter subkutan injektion distribueras tilmikosin i hela kroppen, men framför allt påträffas höga halter i lungan.

**Biotransformation:** Flera metaboliter bildas, den dominerande identifieras som T1 (N-demetyl tilmikosin). Men den största delen av tilmikosin utsöndras oförändrad.

**Elimination:** Efter subkutan injektion utsöndras tilmikosin huvudsakligen via gallan till avföringen, men en liten del utsöndras via urinen. Halveringstiden efter subkutan injektion hos nötkreatur är 2–3 dagar.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol  
Fosforsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektion

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas ska detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i oöppnad förpackning: 2 år  
Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 28 dagar

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Skyddas mot direkt solljus.

### 6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

25 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml bärnstensfärgade glasflaskor (typ I eller typ II) förseglade med en gummipropp och aluminiumförsegling. Varje injektionsflaska är förpackad i en pappkartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Veterinärmedicinska läkemedel får inte kastas i avlopp eller dräneringssystem.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Ifylls nationellt.*

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Ifylls nationellt.*

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

*Ifylls nationellt.*

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

*Ifylls nationellt.*

**FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING**

*Ifylls nationellt.*

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

Pappkartong

### 1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

Ifylls nationellt.

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Tilmikosin 300 mg/ml

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

### 4. FÖRPACKNINGSTORLEK

25 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml

### 5. DJURSLAG

Nötkreatur och får

### 6. INDIKATION(ER)

#### Nötkreatur

Behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur förorsakad av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av interdigital nekrobacillos.

#### Får

Behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av klövspaltsinflammation hos får som orsakas av *Dichelobacter nodosus* och *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling av akut mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*.

### 7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

ENDAST FÖR SUBKUTAN INJEKTION.

Läs den utvikbara etiketten eller bipacksedeln före användning.

Officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer bör tas i beaktande när produkten används.

För att undvika självinjektion använd inte automatisk injektionsutrustning.

Användningen av produkten ska baseras på resistensbestämning.

Undvik kontamination i injektionsflaskan vid användningen. Injektionsflaskan ska inspekteras visuellt så att inga främmande partiklar finns i den och att utseende inte ser onormalt ut. Om något av detta observeras ska injektionsflaskan kasseras.

Använd 10 mg tilmikosin per kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml "*produktnamn (Ifylls nationellt)*") per 30 kg kroppsvikt).

Behandla inte lamm som väger mindre än 15 kg eftersom det finns en risk för toxicitet vid överdosering.

Noggrann vägning av lammen är viktig för att undvika överdosering. Användningen av en 2 ml-spruta eller mindre underlättar noggrann dosering.

Om ingen förbättring inträffat inom 48 timmar bör diagnosen bekräftas.

## 8. KARENSTID

### Nötkreatur:

Kött och inälvor: 70 dagar

Mjolk: 36 dagar

### Får:

Kött och inälvor: 42 dagar

Mjolk: 18 dagar

## 9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), I FÖREKOMMANDE FALL

Ska inte ges intravenöst. Intravenös injektion hos nötkreatur och får har haft dödlig utgång.

Ska inte ges intramuskulärt.

Ska inte ges till lamm som väger mindre än 15 kg.

Ska inte ges till hästar, åsnor, svin, getter eller primater. Injektion av produkten i getter och svin har haft dödlig utgång.

Använd inte vid känd överkänslighet mot aktiv substans eller mot några hjälpämnen.

### Säkerhetsvarningar för användaren

**INJEKTION AV TILMIKOSIN PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL –  
IAKTTAG EXTREM FÖRSIKTIGHET SÅ ATT DU UNDVIKER ATT INJICERA  
DIG SJÄLV OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA  
OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN**

- Denna produkt bör endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med "*produktnamn (ifylls nationellt)*" med sprutspetsen på. Sprutspetsen ska anslutas till sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll sprutan och nålen åtskilda vid alla andra tillfällen.
- Använd inte automatisk injektionsutrustning.
- Se till att djuren är ordentligt tjuvrade, även djur i närheten.
- Arbeta inte ensam när du använder "*produktnamn (ifylls nationellt)*".
- Vid oavsiktlig självinjektion UPPSÖK OMEDELBART LÄKARE och ta med injektionsflaskan eller bipacksedeln. Lagg ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

**NOT TILL LÄKAREN:** se insidan av etiketten eller bipacksedeln för mer information.

Kompletterande säkerhetsvarningar för användaren:

- Undvik kontakt med hud och ögon. Skölj omedelbart bort stänk från hud eller ögon med vatten.
- Kan ge allergi vid hudkontakt. Tvätta händerna efter användning.

**10. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

Bruten förpackning används inom 28 dagar.

**11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Skyddas mot direkt solljus.

**12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL**

För djur.  
Receptbelagt.

**14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Ifylls nationellt.*

**16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Ifylls nationellt.*

**17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN**

Glasflaska – etikett (den utvikbara etikettens uppgifter är samma som bipacksedelns)

**1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN**

*Ifylls nationellt.*

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER**

Tilmikosin 300 mg/ml

**3. LÄKEMEDELSFORM**

Injektionsvätska, lösning

**4. FÖRPACKNINGSTORLEK**

25 ml  
50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. DJURSLAG**

Nötkreatur och får

**6. INDIKATION(ER)**

Nötkreatur

Behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur förorsakad av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av interdigital nekrobacillos.

Får

Behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av klövspaltsinflammation hos får som orsakas av *Dichelobacter nodosus* och *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling av akut mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*.

**7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)**

ENDAST FÖR SUBKUTAN INJEKTION.

Läs den utvikbara etiketten eller bipacksedeln före användning.

**8. KARENSTID**

Se den utvikbara etiketten eller bipacksedeln för mer information.



## 9. SÄRSKILD(A) VARNING(AR), I FÖREKOMMANDE FALL

Säkerhetsvarningar för användaren

**INJEKTION AV TILMIKOSIN PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL –  
IAKTTAG EXTREM FÖRSIKTIGHET SÅ ATT DU UNDVIKER ATT INJICERA  
DIG SJÄLV OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA  
OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN**

- Denna produkt bör endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med "*produktnamn (ifylls nationellt)*" med sprutspetsen på. Sprutspetsen ska anslutas till sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll sprutan och nålen åtskilda vid alla andra tillfällen.
- Använd inte automatisk injektionsutrustning.
- Se till att djuren är ordentligt tjuvrade, även djur i närheten.
- Arbeta inte ensam när du använder "*produktnamn (ifylls nationellt)*".
- Vid oavsiktlig självinjektion UPPSÖK OMEDELBART LÄKARE och ta med injektionsflaskan eller bipacksedeln. Lägg ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

**NOT TILL LÄKAREN:** se insidan av etiketten eller bipacksedeln för mer information.

## 10. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

Bruten förpackning används inom 28 dagar.

Utgångsdatum .....

## 11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Skyddas mot direkt solljus.

## 12. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL) ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 13. TEXTEN "FÖR DJUR" SAMT VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING, I FÖREKOMMANDE FALL

För djur.

Receptbelagt.

## 14. TEXTEN "FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN"

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

## 15. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

*Ifylls nationellt.*

**16. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

*Ifylls nationellt.*

**17. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Sats

## **B. BIPACKSEDEL**

## BIPACKSEDEL FÖR

*Produktnamn (ifylls nationellt)*

### 1. NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING OCH NAMN PÅ OCH ADRESS TILL INNEHAVAREN AV TILLVERKNINGSTILLSTÅND SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS, OM OLIKA

Innehavare av godkännande för försäljning:

*Ifylls nationellt.*

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

*Ifylls nationellt.*

### 2. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDLETS NAMN

*Ifylls nationellt.*

### 3. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER) OCH ÖVRIGA SUBSTANSER

Tilmikosin 300 mg/ml

### 4. ANVÄNDNINGSSOMRÅDE(N)

#### Nötkreatur

Behandling av luftvägsinfektioner hos nötkreatur förorsakad av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av interdigital nekrobacillos.

#### Får

Behandling av luftvägsinfektioner orsakade av *Mannheimia haemolytica* och *Pasteurella multocida*.

Behandling av klövspaltsinflammation hos får som orsakas av *Dichelobacter nodosus* och *Fusobacterium necrophorum*.

Behandling av akut mastit hos får orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*.

### 5. KONTRAINDIKATIONER

Ska inte ges intravenöst.

Ska inte ges intramuskulärt.

Ska inte ges till lamm som väger mindre än 15 kg.

Ska inte ges till primater.

Ska inte ges till svin.

Ska inte ges till hästar eller åsnor.

Ska inte ges till getter.

Använd inte vid känd överkänslighet mot aktiv substans eller mot några hjälpämnen.

## 6. BIVERKNINGAR

Ibland kan en lätt diffus svullnad uppstå vid injektionsstället, men detta försvinner inom fem till åtta dagar. I sällsynta fall har liggande ställning, koordinationsproblem och kramper observerats.

Dödsfall av nötkreatur har observerats efter en enstaka intravenös dos av 5 mg/kg kroppsvikt, och efter subkutan injektion med doser av 150 mg/kg kroppsvikt vid 72 timmars intervall. Hos svin har intramuskulär injektion av 20 mg/kg kroppsvikt orsakat dödsfall. Får har dött efter en intravenös injektion av 7,5 mg/kg kroppsvikt.

Om du observerar allvarliga biverkningar eller andra effekter som inte nämns i denna bipacksedel, tala om det för veterinären.

## 7. DJURSLAG

Nötkreatur och får.

## 8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

ENDAST FÖR SUBKUTAN INJEKTION.

Använd 10 mg tilmikosin per kg kroppsvikt (motsvarande 1 ml ”*produktamn (ifylls nationellt)*” per 30 kg kroppsvikt).

### Nötkreatur:

#### Administreringssätt:

Dra upp den erforderliga dosen från injektionsflaskan och avlägsna sprutan från nålen med nålen kvar i injektionsflaskan. När en grupp av djur ska behandlas, lämna nålen i injektionsflaskan för att dra upp de påföljande doserna. Tjudra djuret och infoga separat nål subkutant vid injektionsstället, företrädesvis i ett hudveck över bröstkorgen bakom bogen. Fäst sprutan på nålen och injicera in i ett hudveck. Injicera inte mer än 20 ml per injektionsställe.

### Får:

#### Administreringssätt:

Noggrann vägning av lammen är viktig för att undvika överdosering. Användningen av en 2 ml-spruta eller mindre underlättar noggrann dosering.

Dra upp den erforderliga dosen från injektionsflaskan och avlägsna sprutan från nålen med nålen kvar i injektionsflaskan. Tjudra fåret medan du lutar dig över djuret och infoga en separat nål subkutant i injektionsstället, vilket bör vara i ett hudveck över bröstkorgen bakom bogen. Fäst sprutan på nålen och injicera in i ett hudveck. Injicera inte mer än 2 ml per injektionsställe.

## 9. ANVISNING FÖR KORREKT ADMINISTRERING

Officiella, nationella och regionala antimikrobiella riktlinjer bör tas i beaktande när produkten används.

För att undvika självinjektion använd inte automatisk injektionsutrustning.

Användningen av produkten ska baseras på resistensbestämning.

Om ingen förbättring inträffat inom 48 timmar bör diagnosen bekräftas.

Undvik kontamination i injektionsflaskan under användningen. Använd inte ”*produktamn (ifylls nationellt)*” om du märker av några främmande partiklar och/eller onormalt utseende.

## 10. KARENSTID

### Nötkreatur:

Kött och inälvor: 70 dagar

Mjolk: 36 dagar

Om produkten administreras till kor under den torra perioden eller till dräktiga kvigor bör mjölken inte användas som livsmedel förrän 36 dagar efter kalvning.

### Får:

Kött och inälvor: 42 dagar

Mjolk: 18 dagar

Om produkten administreras till tackor under den torra perioden eller till dräktiga tackor bör mjölken inte användas som livsmedel förrän 18 dagar efter lamning.

## 11. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Skyddas mot direkt solljus.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter Utg. dat.

Hållbarhet i öppnad förpackning: 28 dagar

Använd inte ”*produktnamn (ifylls nationellt)*” om du märker av några främmande partiklar och/eller onormalt utseende.

## 12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

### Särskilda varningar för respektive djurslag:

#### Får

De kliniska studierna visade inte en bakteriologisk läkning hos får med akut mastit orsakad av *Staphylococcus aureus* och *Mycoplasma agalactiae*.

Ska inte ges till lamm som väger mindre än 15 kg eftersom det finns en risk för toxicitet vid överdosering.

Noggrann vägning av lammen är viktigt för att undvika överdosering. Användningen av en 2 ml-spruta eller mindre underlättar noggrann dosering.

### Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Säkerhetsvarningar för användaren

**INJEKTION AV TILMIKOSIN PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL –  
IAKTTAG EXTREM FÖRSIKTIGHET SÅ ATT DU UNDVIKER ATT INJICERA  
DIG SJÄLV OCH FÖLJ NOGGRANT ADMINISTRERINGSINSTRUKTIONERNA  
OCH VÄGLEDNINGEN NEDAN**

- Denna produkt bör endast administreras av veterinär.
- Bär aldrig en spruta laddad med ”*produktnamn (ifylls nationellt)*” med sprutspetsen på. Sprutspetsen ska anslutas till sprutan endast då sprutan fylls eller då injektionen ges. Håll sprutan och nålen åtskilda vid alla andra tillfällen.
- Använd inte automatisk injektionsutrustning.

- Se till att djuren är ordentligt tjuvrade, även djur i närheten.
- Arbeta inte ensam när du använder ”*produktnamn (kompletteras nationellt)*”.
- Vid oavsiktlig självinjektion UPPSÖK OMEDELBART LÄKARE och ta med injektionsflaskan eller bipacksedeln. Lägg ett kylande omslag (inte is direkt) på injektionsstället.

Kompletterande säkerhetsvarningar för användaren:

- Undvik kontakt med hud och ögon. Skölj omedelbart bort stänk från hud eller ögon med vatten.
- Kan ge allergi vid hudkontakt. Tvätta händerna efter användning.

### NOT TILL LÄKAREN

#### **INJEKTION AV TILMIKOSIN PÅ MÄNNISKOR KAN ORSAKA DÖDSFALL.**

Det kardiovaskulära systemet är målet för toxiciteten och denna toxicitet kan bero på kalciumkanalblockad. Administrering av intravenös kalciumklorid bör övervägas endast om exponering för tilmikosin kan fastställas.

I hundstudier inducerade tilmikosin en negativ inotrop effekt med åtföljande takykardi samt en sänkning av det systemiska arteriella blodtrycket och arteriella pulstrycket.

#### **GE INTE ADRENALIN ELLER BETA-ADRENERGA ANTAGONISTER SOM PROPRANOLOL.**

Hos svin potentiernas tilmikosin-inducerad dödlighet av adrenalin.

Hos hundar uppvisade intravenös behandling med kalciumklorid en positiv effekt på vänsterventrikelns funktion och vissa förbättringar av vasculärt blodtryck och takykardi.

Prekliniska data och en enstaka klinisk rapport tyder på att kalciumkloridinfusion kan bidra till att reversera de av tilmikosin inducerade förändringarna i blodtryck och hjärtfrekvens hos människor.

Administrering av dobutamin bör också övervägas på grund av dess positiva inotropa effekter, även om det inte påverkar takykardi.

Eftersom tilmikosin kvarstår i vävnaderna i flera dagar ska hjärt-kärlsystemet övervakas och stödjande behandling tillhandahållas.

Läkare som behandlar patienter som utsatts för denna förening bör diskutera den kliniska hanteringen med Giftinformationscentralen: ... **ange relevant nationellt telefonnummer (ifylls nationellt)**

#### **Dräktighet:**

Säkerheten för det veterinärmedicinska läkemedlet har inte fastställts under dräktighet.

Används endast efter att ansvarig veterinär gjort en risk-/nyttobedömning.

#### **Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift):**

Hos nötkreatur ledde inte subkutana injektioner av 10, 30, 50 mg/kg kroppsvikt som upprepas tre gånger med 72 timmars intervall till dödsfall. Som förväntat uppträdde svullnad vid injektionsstället. Den enda lesion som observerades vid obduktion var en nekros av myokardiet i gruppen som behandlades med 50 mg/kg kroppsvikt.

Doser av 150 mg/kg kroppsvikt som administrerades subkutant med ett intervall på 72 timmar orsakade dödsfall. Ödem vid injektionsstället observerades och vid obduktion en lätt nekros av myokardiet var den enda lesion som bekräftades. Andra symtom som observerades var: rörelsesvårigheter, minskad aptit och takykardi.

Hos får kan enstaka injektioner (ca 30 mg/kg kroppsvikt) orsaka en liten ökning av andningshastigheten. Högre doser (150 mg/kg kroppsvikt) orsakade ataxi, letargi och oförmågan att lyfta huvudet.

Dödsfall inträffade efter en enda intravenös injektion av 5 mg/kg kroppsvikt hos nötkreatur och 7,5 mg/kg kroppsvikt hos får.

#### **Blandbarhetsproblem**

I avsaknad av jämförande studier ska detta veterinärmedicinska läkemedel inte blandas med andra veterinärmedicinska läkemedel.

### **13. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL ELLER AVFALL, I FÖREKOMMANDE FALL**

Medicinen ska inte kastas i avlopp eller bland hushållsavfall.

Fråga veterinären hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

### **14. DATUM DÅ BIPACKSEDELN SENAST GODKÄNDES**

*Ifylls nationellt.*

### **15. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR**

”*produktnamn (fylls i nationellt)*” förvaras i 25 ml, 50 ml, 100 ml eller 250 ml bärnstensfärgad glasflaska (typ I eller typ II) förseglade med en gummipropp och aluminiumförsegling. Varje injektionsflaska är förpackad i en pappkartong. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.