

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Tilmovet 300 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schafe

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält:

Wirkstoff:

Tilmicosin 300 mg

Sonstiger Bestandteil:

Qualitative Zusammensetzung sonstiger Bestandteile und anderer Bestandteile	Quantitative Zusammensetzung, falls diese Information für die ordnungsgemäße Verabreichung des Tierarzneimittels wesentlich ist
Propylenglycol (E 1520)	250 mg
Phosphorsäure 85% (zur pH-Einstellung)	
Wasser für Injektionszwecke	

Klare bernsteingelbe Flüssigkeit.

3. KLINISCHE ANGABEN

3.1 Zieltierart(en)

Rind und Schaf

3.2 Anwendungsgebiete für jede Zieltierart

Rind

Behandlung boviner Atemwegserkrankungen, unter Beteiligung von *Mannheimia haemolytica* und *Pasteurella multocida*.

Behandlung der interdigitalen Nekrobazillose.

Schaf

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

Behandlung von Moderhinke bei Schafen, verursacht durch *Dichelobacter nodosus* und *Fusobacterium necrophorum*.

Behandlung von akuter Mastitis bei Schafen, verursacht durch *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae*.

3.3 Gegenanzeigen

Nicht intravenös anwenden.

Nicht intramuskulär anwenden.

Nicht anwenden bei Lämmern mit einem Körpergewicht unter 15 kg.

Nicht anwenden bei Primaten.

Nicht anwenden bei Schweinen.
Nicht anwenden bei Pferden und Eseln.
Nicht anwenden bei Ziegen.
Nicht anwenden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

3.4 Besondere Warnhinweise

Schafe

Klinische Studien an Schafen mit akuter Mastitis, verursacht durch *Staphylococcus aureus* und *Mycoplasma agalactiae*, zeigten keine bakteriologische Heilung.

Genaueres Wiegen der Lämmer ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden.

3.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die sichere Anwendung bei den Zieltierarten:

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf Basis von Empfindlichkeitstests an den vom Tier isolierten Bakterien erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte sich die Therapie an den örtlichen (regionalen, für den entsprechenden landwirtschaftlichen Betrieb geltenden) epidemiologischen Daten zur Empfindlichkeit der Zielbakterien orientieren.

Eine von den Angaben in der Produktliteratur abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Bakterien, die gegen Tilmicosin resistent sind, erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Streptogramin B aufgrund einer möglichen Kreuzresistenz verringern.

Die Fütterung von Milch an Kälber, die Rückstände von Tilmicosin enthält, ist bis zum Ende der Wartezeit für Milch zu vermeiden (außer während der Kolostrumphase). Dies kann in der Darmflora des Kalbes zur Selektion von antimikrobiell resistenten Bakterien sowie zur Verbreitung dieser Bakterien über die Faeces führen.

Offizielle nationale und regionale Richtlinien zum Einsatz von Antibiotika sollten bei der Anwendung des Tierarzneimittels berücksichtigt werden.

Nicht anwenden bei Lämmern mit einem Körpergewicht unter 15 kg, da das Risiko einer Toxizität durch Überdosierung besteht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender:

Sicherheitshinweise für den Anwender:

DAS INJIZIEREN VON TILMICOSIN BEI MENSCHEN KANN TÖDLICH SEIN
– UM EINE VERSEHENTLICHE SELBSTINJIZIERUNG ZU VERMEIDEN, IST
BEIM UMGANG MIT DEM PRODUKT ÄUSSERSTE VORSICHT GEBOTEN
UND SIND DIE ANWENDUNGSVORSCHRIFTEN SOWIE DIE FOLGENDEN
ANWEISUNGEN GENAUESTENS ZU BEFOLGEN

- Dieses Tierarzneimittel darf nur von einem Tierarzt verabreicht werden.
- Eine Spritze mit Tierarzneimittel darf niemals mit aufgesteckter Nadel transportiert werden. Die Nadel darf nur mit der Spritze verbunden sein, wenn die Spritze aufgefüllt oder die Injektion verabreicht wird. Darüber hinaus sollten Spritze und Nadel immer getrennt aufbewahrt werden.
- Es darf kein automatisches Injektionsgerät verwendet werden.
- Es sollte sichergestellt werden, dass die Tiere gut fixiert sind, auch die in der näheren Umgebung.
- Bei der Anwendung von Tierarzneimittel sollten Sie niemals alleine arbeiten.

- Bei versehentlicher Selbstinjektion > ist UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen. Injektionsstelle mit einer Kältpackung (nicht direkt mit Eis) bedecken.

Zusätzliche Sicherheitshinweise für den Anwender:

- Kontakt mit der Haut und den Augen vermeiden. Spritzer auf Haut und Augen sofort mit Wasser abspülen.
- Kann bei Hautkontakt Reizungen verursachen. Nach der Anwendung Hände waschen.

HINWEISE FÜR DEN ARZT

DIE INJIZIERUNG VON TILMICOSIN BEI MENSCHEN WURDE MIT TODESFÄLLEN IN VERBINDUNG GEBRACHT.

Die Toxizität richtet sich auf das Herz-Kreislauf-System und diese Toxizität kann von einer Kalziumkanalblockade verursacht werden. Die intravenöse Verabreichung von Kalziumchlorid sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn die Exposition zu Tilmicosin bestätigt wurde.

Bei Studien an Hunden hat Tilmicosin einen negativen inotropen Effekt mit einer daraus resultierenden Tachykardie ausgelöst sowie eine Senkung des systemischen arteriellen Blutdrucks und arteriellen Pulses.

KEIN ADRENALIN ODER BETA-ADRENOZEPTOR-ANTAGONISTEN WIE PROPRANOLOL VERABREICHEN.

Bei Schweinen wird eine durch Tilmicosin verursachte Letalität durch Adrenalin potenziert.

Bei Hunden hat die Behandlung mit intravenösem Kalziumchlorid eine positive Wirkung auf die linksventrikuläre inotrope Funktion und eine geringfügige Verbesserung des vaskulären Blutdrucks und der Tachykardie gezeigt.

Präklinische Daten und ein einzelner klinischer Bericht legen nahe, dass eine Kalziumchloridinfusion zur Aufhebung der durch Tilmicosin verursachten Veränderungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Menschen beitragen kann.

Die Verabreichung von Dobutamin sollte aufgrund seines positiven inotropen Effekts auch erwogen werden, obwohl es keinen Einfluss auf die Tachykardie hat.

Da Tilmicosin mehrere Tage im Gewebe persistiert, sollten die Kreislaufparameter präzise überwacht und eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, dass Ärzte, die Patienten behandeln, die diesem Wirkstoff ausgesetzt waren, die zuständige Giftzentrale kontaktieren: 070 245 245

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Umweltschutz:

Nicht zutreffend.

3.6 Nebenwirkungen

Rind und Schaf:

Selten (1 bis 10 Tiere / 10 000 behandelte Tiere):	Festliegen, Koordinationsstörung, Konvulsion
Unbestimmte Häufigkeit (kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden)	Schwellung an der Injektionsstelle ¹ Tod ²

¹ Weich und diffus. Klingt innerhalb von fünf bis acht Tagen wieder ab.

² Todesfälle bei Rindern wurden nach einer einmaligen intravenösen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht und nach subkutaner Injektion von Dosen von 150 mg/kg Körpergewicht in Abständen von 72 Stunden beobachtet. Bei Schweinen hat die intramuskuläre Injektion von 20 mg/kg

Körpergewicht zu Todesfällen geführt. Schafe sind nach einer einmaligen intravenösen Injektion von 7,5 mg/kg Körpergewicht gestorben.

Die Meldung von Nebenwirkungen ist wichtig. Sie ermöglicht die kontinuierliche Überwachung der Verträglichkeit eines Tierarzneimittels. Die Meldungen sind vorzugsweise durch einen Tierarzt über das nationale Meldesystem entweder an den Zulassungsinhaber oder seinen örtlichen Vertreter oder die zuständige nationale Behörde zu senden. Die entsprechenden Kontaktdaten finden Sie in der Packungsbeilage.

3.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit:

Die Verträglichkeit des Tierarzneimittels während der Trächtigkeit ist nicht belegt.
Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

3.8 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Tilmicosin kann die antibakterielle Wirkung von Beta-Lactam-Antibiotika reduzieren.
Nicht gleichzeitig mit bakteriostatisch wirkenden Antibiotika anwenden.

3.9 Art der Anwendung und Dosierung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Zur einmaligen Behandlung in einer Dosis von 10 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht, entsprechend 1 ml des Tierarzneimittels pro 30 kg Körpergewicht.

Rinder

Art der Anwendung:

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten, sollte das Körpergewicht so genau wie möglich ermittelt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Die erforderliche Dosis aus der Durchstechflasche entnehmen und dann die Spritze von der Nadel entfernen, wobei die Nadel in der Durchstechflasche verbleibt. Wenn eine Gruppe von Tieren behandelt werden soll, die Nadel in der Durchstechflasche lassen, um die nachfolgenden Dosen zu entnehmen. Das Tier fixieren und eine gesonderte Nadel subkutan an der Injektionsstelle einführen, vorzugsweise in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter. Die Spritze an der Nadel befestigen und in die Basis der Hautfalte injizieren. Nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle injizieren.

Schafe

Art der Anwendung:

Genaueres Wiegen der Lämmer ist wichtig, um eine Überdosierung zu vermeiden. Die Verwendung einer 2 ml-Spritze oder einer kleineren Spritze erleichtert die Genauigkeit der Dosierung.

Die erforderliche Dosis aus der Durchstechflasche entnehmen und dann die Spritze von der Nadel entfernen, wobei die Nadel in der Durchstechflasche verbleibt. Fixieren Sie das Schaf in dem Sie sich über das Tier beugen und eine gesonderte Nadel subkutan an der Injektionsstelle in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter einführen. Die Spritze an der Nadel befestigen und in die Basis der Hautfalte injizieren. Nicht mehr als 2 ml pro Injektionsstelle injizieren.

Tritt innerhalb von 48 Stunden keine Besserung ein, sollte die Diagnose überprüft werden.

Vermeiden Sie eine Verunreinigung der Durchstechflasche während der Anwendung. Die Durchstechflasche sollte visuell auf Fremdkörper und/oder ein abweichendes physisches

Erscheinungsbild überprüft werden. Wird eines von beiden beobachtet, so ist die Durchstechflasche zu entsorgen.

Der Verschlussstopfen sollte nicht mehr als 15 Mal durchstoßen werden. Um ein übermäßiges Durchstechen des Stopfens zu verhindern, sollte eine Multientnahmekannüle verwendet werden.

3.10 Symptome einer Überdosierung (und gegebenenfalls Notfallmaßnahmen und Gegenmittel)

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

Dosierungen von 150 mg/kg Körpergewicht, subkutan verabreicht im Abstand von jeweils 72 Stunden, führten zum Tod. An der Injektionsstelle wurden Ödeme beobachtet, und bei der Autopsie wurde als einzige Läsion eine leichte Nekrose des Herzmuskels beobachtet. Weiterhin wurden folgende Symptome beobachtet: Bewegungseinschränkungen, verminderter Appetit und Tachykardie.

Bei Schafen können Einzelinjektionen (etwa 30 mg/kg Körpergewicht) eine geringfügige Erhöhung der Atemfrequenz verursachen. Höhere Dosen (150 mg/kg Körpergewicht) verursachen Ataxie, Lethargie und die Unfähigkeit, den Kopf zu heben. Todesfälle traten nach einer intravenösen Einzelinjektion von 5 mg/kg Körpergewicht bei Rindern und 7,5 mg/kg Körpergewicht bei Schafen auf.

3.11 Besondere Anwendungsbeschränkungen und besondere Anwendungsbedingungen, einschließlich Beschränkungen für die Anwendung von antimikrobiellen und antiparasitären Tierarzneimitteln, um das Risiko einer Resistenzentwicklung zu begrenzen

Nicht zutreffend.

3.12 Wartezeiten

Rinder

Essbare Gewebe: 70 Tage

Milch: 36 Tage

Wenn das Tierarzneimittel an Kühe während der Trockenzeit oder an trächtige Färsen (in Übereinstimmung mit dem oben genannten Abschnitt 3.7) verabreicht wird, sollte die Milch bis zu 36 Tage nach der Abkalbung nicht für den menschlichen Konsum verwendet werden.

Schafe

Essbare Gewebe: 42 Tage

Milch: 18 Tage

Wenn das Tierarzneimittel an Auen während der Trockenzeit oder an trächtige Auen (in Übereinstimmung mit dem oben genannten Abschnitt 3.7) verabreicht wird, sollte die Milch bis zu 18 Tage nach der Ablammung nicht für den menschlichen Konsum verwendet werden.

4. PHARMAKOLOGISCHE ANGABEN

4.1 ATCvet Code:

QJ01FA91

4.2 Pharmakodynamik

Tilmicosin ist ein vorwiegend bakterizides halbsynthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide. Es wird davon ausgegangen, dass es die Proteinsynthese beeinflusst. Es hat eine bakteriostatische Wirkung, kann in hohen Konzentrationen aber bakterizid sein. Diese antibakterielle Wirkung richtet sich vorwiegend gegen grampositive Mikroorganismen, aber auch gegen bestimmte gramnegative Mikroorganismen und Mycoplasmen bovinen oder ovinen Ursprungs. Vor allem wurde die Wirkung gegen folgende Mikroorganismen nachgewiesen:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* und *Mycoplasmen* bovinen und ovinen Ursprungs.

Minimale Hemmstoffkonzentration gemessen bei kürzlich (2009-2012) isolierten europäischen Feldstämmen, gewonnen bei bovinen Atemwegserkrankungen.

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

Das Institut für Klinische- und Laborstandards (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) hat die Interpretationskriterien für Tilmicosin gegenüber *M. haemolytica* bovinen Ursprungs und spezifisch für bovine Atemwegserkrankungen wie folgt festgelegt: ≤ 8 µg/ml = sensibel, 16 µg/ml = intermediär und ≥ 32 µg/ml = resistent. Das CLSI hat derzeit keine Interpretationskriterien für *P. multocida* bovinen Ursprungs. Es gibt jedoch Interpretationskriterien für *P. multocida* aus Schweinen, spezifisch für Atemwegserkrankungen bei Schweinen: ≤ 16 µg/ml = sensibel und ≥ 32 µg/ml = resistent.

Wissenschaftliche Anhaltspunkte lassen vermuten, dass Makrolide synergistisch mit dem Immunsystem des Wirts wirken.

Makrolide scheinen das Abtöten von Bakterien durch Phagozyten zu verstärken.

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

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit CaCl₂ nach Anwendung von Tilmicosin eine positive Wirkung auf den linksventrikulären inotropen Zustand und eine geringfügige Veränderung des vaskulären Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Bei Hunden hat Dobutamin die durch Tilmicosin verursachten negativen inotropen Effekte teilweise kompensiert. Beta-adrenerge Antagonisten wie Propanolol verstärken die negative Inotropie von Tilmicosin bei Hunden.

Bei Schweinen führte die intramuskuläre Injektion von 10 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht zu einer erhöhten Atemfrequenz, Erbrechen und Krämpfe; 20 mg/kg Körpergewicht führte bei 3 von 4 Schweinen zum Tod und 30 mg/kg Körpergewicht führten zum Tod aller 4 getesteten Schweine. Eine intravenöse Injektion von 4,5 bis 5,6 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht, gefolgt von einer intravenösen Injektion von 2 bis 6 Mal 1 ml Epinephrin (1/1000) führte zum Tod aller 6 Schweine, die die Injektion erhalten hatten. Schweine, bei denen 4,5 bis 5,6 Tilmicosin/kg Körpergewicht intravenös ohne Epinephrin verabreicht wurde, überlebten. Diese Ergebnisse legen nahe, dass intravenöses Epinephrin kontraindiziert ist.

Eine Kreuzresistenz zwischen Tilmicosin und anderen Makroliden und Lincomycin wurde beobachtet.

Makrolide hemmen die Proteinsynthese durch reversible Bindung an die 50S-Untereinheit des Ribosoms. Das bakterielle Wachstum wird durch die Induktion der Abspaltung der Peptidyltransferase RNA vom Ribosom während der Elongationsphase gehemmt.

Ribosomale Methylase, kodiert durch das erm-Gen, kann durch die Veränderung der Ribosom-Bindungsstelle zu einer Resistenz gegenüber Makroliden führen.

Das mef-Gen, das den Efflux-Mechanismus kodiert, sorgt auch für einen moderaten Resistenzgrad. Resistenz wird auch durch eine Efflux-Pumpe verursacht, welche die Makrolide aktiv hinausbefördert. Diese Efflux-Pumpe wird chromosomal von Genen vermittelt, die als acrAB-Gene bezeichnet werden.

4.3 Pharmakokinetik

Resorption: Es wurden mehrere Studien durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen nach der empfohlenen subkutanen Injektion bei Kälbern und Schafen über dem dorsolateralen Brustkorb folgende Hauptparameter:

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

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

Biotransformation: Es werden verschiedene Metaboliten gebildet, der wichtigste wird als T1 (N-demethyl-Tilmicosin) bezeichnet. Der Großteil des Tilmicosins wird jedoch unverändert ausgeschieden.

Elimination: Nach subkutaner Injektion wird Tilmicosin hauptsächlich über die Galle mit den Faeces ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird über den Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion bei Rindern beträgt 2 bis 3 Tage.

5. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

5.1 Wesentliche Inkompatibilitäten

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

5.2 Dauer der Haltbarkeit

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

5.3 Besondere Lagerungshinweise

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

5.4 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

25 ml-Durchstechflaschen (Typ I) aus bernsteinfarbenem Glas sowie 50 ml-, 100 ml- und 250 ml-Durchstechflaschen (Typ II) aus bernsteinfarbenem Glas, versiegelt mit Bromobutylstopfen (Typ I) und Aluminiumkappen, in Pappschachteln geliefert. Eine Durchstechflasche pro Schachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Arzneimittel sollten nicht über das Abwasser oder den Haushaltsabfall entsorgt werden. Nutzen Sie Rücknahmesysteme für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder daraus entstandener Abfälle nach den örtlichen Vorschriften und die für das betreffende Tierarzneimittel geltenden nationalen Sammelsysteme.

6. NAME DES ZULASSUNGSINHABERS

Huvepharma NV

7. ZULASSUNGSNUMMER(N)

BE-V553511 (Glastyp I)
BE-V553520 (Glastyp II)

8. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 03/02/2020

9. DATUM DER LETZTEN ÜBERARBEITUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

22/10/2025

10. EINSTUFUNG VON TIERARZNEIMITTELN

Tierarzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Detaillierte Angaben zu diesem Tierarzneimittel sind in der Produktdatenbank der Europäischen Union verfügbar (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).