

Anlage A

Fachinformation in Form der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels **(Summary of Product Characteristics)**

1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

TILMODIL 300 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schafe

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

Wirkstoff:

Tilmicosin 300 mg/ml

Sonstiger Bestandteil:

Propylenglycol 250 mg/ml

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform:

Injektionslösung

Klare, gelbliche bis bräunlich-gelbe Lösung (pH=6)

4. Klinische Angaben:

4.1 Zieltierart(en):

Rind und Schaf

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en):

Rinder

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

Behandlung interdigitaler Nekrobazillose.

Schafe

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen:

Nicht intravenös verabreichen.

Nicht intramuskulär verabreichen.

Nicht an Lämmer mit einem Gewicht unter 15 kg verabreichen.

Nicht an Primaten verabreichen.

Nicht an Schweine verabreichen.

Nicht an Pferde und Esel verabreichen.

Nicht an Ziegen verabreichen.

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

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

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

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

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

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren:

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

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

Die Anwendung des Arzneimittels sollte möglichst auf einer Empfindlichkeitsprüfung beruhen.

Ein von der Dosierungsempfehlung in der Fachinformation abweichender Gebrauch des Tierarzneimittels kann die Entwicklung von Resistenzen von Bakterien gegenüber Tilmicosin fördern und, aufgrund der Möglichkeit des Auftretens von Kreuzresistenzen, zu einer Abnahme der Wirksamkeit der Therapie mit anderen Antibiotika führen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen, die von der Person zu beachten sind, die dem Tier das Arzneimittel verabreicht:

Sicherheitswarnungen für den Anwender:

Die Injektion von Tilmicosin kann bei Menschen tödlich sein. Gehen Sie äußerst vorsichtig vor, um eine versehentliche Selbstinjektion zu vermeiden, und halten Sie sich genau an die Anweisungen zur Verabreichung und die folgende Anleitung.

Dieses Arzneimittel sollte nur von einem Tierarzt verabreicht werden.

Tragen Sie niemals eine mit Tilmodil gefüllte Spritze mit aufgesetzter Nadel bei sich. Die Nadel darf nur dann auf die Spritze gesetzt werden, wenn die Spritze gefüllt wird bzw. wenn die Injektion verabreicht wird. Bewahren Sie Spritze und Nadel stets getrennt auf.

Keine automatischen Injektionssysteme verwenden.

Stellen Sie sicher, dass die Tiere - auch die im näheren Umkreis - sicher fixiert sind.

Arbeiten Sie nicht allein, wenn Sie Tilmodil verwenden.

Bei versehentlicher Selbstinjektion IST UNVERZÜGLICH EIN ARZT ZU RATE ZU ZIEHEN und die Durchstechflasche oder die Packungsbeilage vorzuzeigen. Legen Sie einen Kühlakku auf die Einstichstelle (kein Eis direkt anwenden).

Weitere Sicherheitswarnungen für den Anwender:

Kontakt mit Haut und Augen vermeiden. Spritzer sofort mit Wasser von Haut und Augen abspülen.

Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich. Nach Anwendung die Hände waschen

HINWEISE FÜR DEN ARZT

Die Injektion von Tilmicosin bei Menschen wurde mit Todesfällen in Zusammenhang gebracht.

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

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

Kein Adrenalin und keine beta-adrenergen Antagonisten wie Propranolol

geben.

Bei Schweinen potenziert Adrenalin die durch Tilmicosin induzierte Letalität.

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

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

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

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

Ärzte sollten die klinische Behandlung mit der nationalen Giftinformationszentrale unter der folgenden Nummer besprechen, wenn sie Patienten behandeln, die dieses Präparat aufgenommen haben (könnten): Telefon: 030 19240.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere):

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

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

In sehr seltenen Fällen führt die Anwendung bei Rindern und Schafen zu Atemnot gefolgt von akuten Todesfällen. Diese Fälle stehen möglicherweise im Zusammenhang mit einer relativen Überdosierung und /oder unbeabsichtigter intramuskulärer Injektion.

Die Nebenwirkungen sollten nach ihrer Häufigkeit in Gruppen geordnet werden, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst genannt werden. Die folgende Einteilung soll dabei verwendet werden:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen während der Behandlung)

- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Tilmodil 300 mg/ml Injektionslösung für Rinder und Schafe sollte dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Mauerstr. 39 - 42, 10117 Berlin, oder dem pharmazeutischen Unternehmer mitgeteilt werden.

Meldebögen können kostenlos unter o. g. Adresse oder per E-Mail (uaw@bvl.bund.de) angefordert werden. Für Tierärzte besteht die Möglichkeit der elektronischen Meldung (Online-Formular auf der Internetseite <http://vet-uaw.de>).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode:

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

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

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

4.9 Dosierung und Art der Anwendung:

Nur zur subkutanen Injektion.

10 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht anwenden (entspricht 1 ml Tilmodil pro 30 kg Körpergewicht).

Um die richtige Dosierung zu gewährleisten, muss das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden, um eine Unterdosierung zu vermeiden.

Rinder:

Art der Anwendung:

Entnehmen Sie die benötigte Dosis aus der Durchstechflasche und nehmen Sie die Spritze von der Nadel ab. Die Nadel bleibt in der Durchstechflasche. Wenn eine Gruppe von Tieren behandelt werden muss, lassen Sie die Nadel in der Durchstechflasche, um die nachfolgenden Dosen zu entnehmen.

Halten Sie das Tier fest und führen Sie eine gesonderte Nadel subkutan in die Injektionsstelle ein, vorzugsweise in eine Hautfalte über dem Brustkorb hinter der Schulter.

Befestigen Sie die Spritze an der Nadel und injizieren Sie das Tierarzneimittel unten in die Hautfalte. Nicht mehr als 20 ml je Injektionsstelle injizieren.

Schafe:

Art der Anwendung:

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

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

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

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

Den Stopfen der Flasche nicht öfter als 25 Mal anstechen.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen und Gegenmittel), falls erforderlich:

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

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

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

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

4.11 Wartezeit(en):

Rinder:

Essbare Gewebe: 70 Tage

Milch: 36 Tage

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

Schafe:

Essbare Gewebe: 42 Tage

Milch: 18 Tage

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

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

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Bacteria spp	MIC-Bereich (µg/ml)	MIC50 (µg/ml)	MIC90 (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 in Bezug auf *M. haemolytica* bovinen Ursprungs und insbesondere für die bovine respiratorische Erkrankung wie folgt festgelegt: ≤ 8 µg/ml = sensibel, 16 µg/ml = mittelresistent und ≥ 32 µg/ml = resistent. Das CLSI hat derzeit keine Interpretationskriterien für *P. multocida* bovinen Ursprungs, es hat aber folgende Interpretationskriterien für *P. multocida* aus Schweinen, insbesondere der respiratorischen Erkrankung bei Schweinen: ≤ 16 µg/ml = sensibel und ≥ 32 µg/ml = resistent.

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

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

Bei Hunden zeigte die Behandlung mit CaCl₂ eine positive Wirkung auf den linken ventrikulären inotropen Zustand nach der Gabe von Tilmicosin und einige Verbesserungen des vaskulären Blutdrucks und der Herzfrequenz.

Dobutamin gleicht die negativen inotropen Wirkungen, die Tilmicosin bei Hunden hat, teilweise aus. Beta-adrenerge Antagonisten wie Propranolol verstärkten die negative Inotropie von Tilmicosin bei Hunden.

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

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

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

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

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

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

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

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Propylenglycol

Phosphorsäure (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten:

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit:

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Anbruch des Behältnisses: 28 Tage

6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Nicht über 25 °C lagern. Nicht direktem Sonnenlicht aussetzen.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

Karton mit 1 oder 12 Mehrdosen - Braunglasflaschen (Typ II) mit 50 ml oder 100 ml mit Brombutylstopfen und Teflonbeschichtung und einer Aluminium-kappe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

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

Nicht aufgebrauchte Tierarzneimittel sind vorzugsweise bei Schadstoffsammelstellen abzugeben. Bei gemeinsamer Entsorgung mit dem Hausmüll ist sicherzustellen, dass kein missbräuchlicher Zugriff auf diese Abfälle erfolgen kann. Tierarzneimittel dürfen nicht mit dem Abwasser bzw. über die Kanalisation entsorgt werden.

7. Zulassungsinhaber:

Emdoka Bvba

John Lijzenstraat 16

2321 HOOGSTRATEN

Belgien

8. Zulassungsnummer:

401369.00.00

9. Datum der Erteilung der Erstzulassung / Verlängerung der Zulassung:

08/03/2011

10. Stand der Information

...

11. Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung

Nur zur Anwendung durch Tierärzte

12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig