

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

### 1. Bezeichnung des Tierarzneimittels:

Tildosin 250 mg/ml Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser oder den Milchaustauscher für Rinder, Schweine, Hühner und Puten

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:

1 ml enthält:

#### **Wirkstoff(e):**

Tilmicosin (als Tilmicosinphosphat) 250 mg

#### **Sonstige Bestandteile:**

Propylgallat (E310) 0,2 mg

Natriumedetat 2,0 mg

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

### 3. Darreichungsform:

Lösung zum Eingeben über das Trinkwasser oder den Milchaustauscher.  
Klare gelbe bis braune Lösung.

### 4. Klinische Angaben:

#### 4.1 Zieltierart(en)

Rind (nicht wiederkäuend), Schwein, Huhn (ausgenommen Legehennen, die Eier für den menschlichen Verzehr produzieren) und Pute.

#### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart(en)

Kälber: Zur Behandlung und Metaphylaxe von bovinen Atemwegserkrankungen verursacht durch *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* und *M. dispar*, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

Schweine: Zur Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

Hühner: Zur Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* and *M. synoviae*, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

Puten: Zur Behandlung und Metaphylaxe von Atemwegserkrankungen verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* and *M. synoviae*, die gegenüber Tilmicosin empfindlich sind.

Vor der Anwendung des Tierarzneimittels sollte die Erkrankung innerhalb der Gruppe/Herde nachgewiesen sein.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Pferden und anderen Einhufern keinen Zugang zu Tilmicosin enthaltendem Trinkwasser gewähren.

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

#### 4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Wichtig: Das Konzentrat muss vor der Verabreichung an Tiere verdünnt werden.

Schweine, Hühner und Puten: Der Wasserverbrauch sollte überwacht werden, um eine adäquate Dosierung sicher zu stellen. Falls der Wasserverbrauch nicht der Menge entspricht, für welche die empfohlene Konzentration berechnet wurde, muss die Konzentration des Tierarzneimittels angepasst werden, so dass die empfohlene Dosis von Tieren aufgenommen wird. Andernfalls muss eine andere Medikation in Betracht gezogen werden.

Die Aufnahme von Tierarzneimitteln kann bei Tieren infolge einer Erkrankung verändert sein. Bei unzureichender Aufnahme von Wasser oder Milchaustauscher sollten die Tiere mit einem geeigneten injizierbaren Präparat parenteral behandelt werden.

Die wiederholte Anwendung des Tierarzneimittels sollte durch Verbesserung der Managementpraktiken sowie gründliche Reinigung und Desinfektion vermieden werden.

#### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Nur zum Eingeben. Enthält Natriumedetat; nicht injizieren.

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf der Empfindlichkeitsprüfung der vom Tier isolierten Bakterien basieren. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf der Grundlage von lokalen (regionalen bzw. auf der Ebene des landwirtschaftlichen Betriebs vorliegenden) epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien durchgeführt werden.

Eine von den Anweisungen in der Fachinformation des Tierarzneimittels abweichende Anwendung des Tierarzneimittels kann die Prävalenz von Tilmicosin-resistenten Bakterien erhöhen und die Wirksamkeit der Behandlung mit anderen Makroliden, Lincosamiden und Streptogramin B aufgrund der Möglichkeit einer Kreuzresistenz verringern.

Bei Anwendung des Tierarzneimittels sind die amtlichen, nationalen und regionalen Regelungen über den Einsatz von Antibiotika zu berücksichtigen.

## Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Tilmicosin kann Reizungen hervorrufen. Makrolide wie Tilmicosin können nach Injektion, Einatmen, Verschlucken oder Kontakt mit Haut oder Augen auch eine Überempfindlichkeit (Allergie) hervorrufen. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Tilmicosin kann zu Kreuzreaktionen gegen andere Makrolide und umgekehrt führen. Allergische Reaktionen auf diese Substanzen können gelegentlich schwerwiegend sein, daher sollte ein direkter Kontakt vermieden werden.

Zur Vermeidung einer Exposition während der Zubereitung des medikierten Trinkwassers oder Milchaustauschers sind ein Overall, eine Schutzbrille und undurchlässige Handschuhe zu tragen. Beim Umgang mit diesem Tierarzneimittel nicht essen, trinken oder rauchen. Nach der Anwendung Hände waschen.

Bei versehentlichem Verschlucken den Mund sofort mit Wasser ausspülen und einen Arzt hinzuziehen. Bei versehentlichem Hautkontakt die Stelle sorgfältig mit Seife und Wasser abwaschen. Bei versehentlichem Kontakt mit den Augen diese mit reichlich sauberem, fließendem Wasser ausspülen.

Das Tierarzneimittel nicht handhaben, wenn eine Allergie auf dessen Bestandteile vorliegt.

Bei Auftreten von Symptomen nach einer Exposition, zum Beispiel eines Hautausschlags, ist ein Arzt hinzuzuziehen und dem Arzt dieser Warnhinweis zu zeigen. Schwellungen von Gesicht, Lippen und Augen, oder Atemprobleme sind schwerwiegende Symptome und müssen dringend medizinisch behandelt werden.

### 4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen (bei weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichten) wurde eine verminderte Wasseraufnahme beobachtet.

Das Auftreten von Nebenwirkungen nach Anwendung von Tildosin 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](mailto: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, Laktation oder der Legeperiode ist nicht belegt. Nur anwenden nach entsprechender Nutzen-Risiko-Bewertung durch den behandelnden Tierarzt.

#### 4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Tilmicosin kann die antibakterielle Aktivität von Beta-Lactam-Antibiotika verringern.

Nicht gleichzeitig mit bakteriostatischen antimikrobiellen Wirkstoffen anwenden.

#### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zum Eingeben. Das Tierarzneimittel muss vor der Anwendung im Trinkwasser (Schweine, Hühner, Pute) oder Milchaustauscher (Kälber) verdünnt werden.

Kälber: 12,5 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht (entspricht 1 ml Tierarzneimittel pro 20 kg Körpergewicht) zweimal täglich an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Schweine: 15–20 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht/Tag (entspricht 6–8 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg Körpergewicht pro Tag) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, was durch Zugabe von 200 mg Tilmicosin pro Liter (80 ml des Tierarzneimittels pro 100 Liter) erreicht werden kann.

Hühner: 15–20 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht/Tag (entspricht 6–8 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg Körpergewicht pro Tag) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, was durch Zugabe von 75 mg Tilmicosin pro Liter (30 ml des Tierarzneimittels pro 100 Liter) erreicht werden kann.

Puten: 10–27 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht/Tag (entspricht 4–11 ml des Tierarzneimittels pro 100 kg Körpergewicht pro Tag) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, was durch Zugabe von 75 mg Tilmicosin pro Liter (30 ml des Tierarzneimittels pro 100 Liter) erreicht werden kann.

Die genaue erforderliche Tagesmenge des Tierarzneimittels kann nach der folgenden Formel berechnet werden:

ml Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser pro Tag = [ml Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht pro Tag x durchschnittliches Körpergewicht (kg)]/durchschnittliche tägliche Wasseraufnahme (Liter).

Eine 960-ml-Flasche des Tierarzneimittels ist ausreichend, um 1200 Liter Trinkwasser für Schweine oder 3200 Liter Trinkwasser für Hühner oder Puten mit dem Tierarzneimittel zu medikieren. Eine 5040-ml-Flasche des Tierarzneimittels ist ausreichend, um 6300 Liter Trinkwasser für Schweine oder 16.800 Liter Trinkwasser für Hühner oder Puten mit dem Tierarzneimittel zu medikieren.

Eine 960-ml-Flasche und ein 5040-ml-Kanister des Tierarzneimittels sind ausreichend, um Milchaustauscher für 48 bis 80 bzw. 252 bis 420 Mastkälber mit einem Körpergewicht von jeweils 40 kg mit dem Tierarzneimittel zu medikieren, abhängig von der Dauer der Behandlung.

Das Körpergewicht der Tiere sollte möglichst genau ermittelt werden, um die korrekte Dosierung sicherzustellen und eine Unterdosierung zu vermeiden.

Die erforderliche Dosis sollte mit entsprechend kalibrierten Messgeräten abgemessen werden.

Es sollte nur so viel mediziertes Trinkwasser zubereitet werden wie benötigt wird, um den Tagesbedarf zu decken.

Während der gesamten Dauer der Behandlungsphase soll das medizierte Trinkwasser die einzige Trinkwasserquelle für die Tiere sein.

Die Wasseraufnahme soll während der Verabreichung des Tierarzneimittels in kurzen Abständen überwacht werden.

Nach dem Ende der Behandlungsphase ist das Wasserversorgungssystem ausreichend zu reinigen, um die Aufnahme subtherapeutischer Mengen des Wirkstoffs zu vermeiden.

Mediziertes Trinkwasser ist alle 24 Stunden frisch zuzubereiten.

Medikierter Milchaustauscher ist alle 6 Stunden frisch zuzubereiten.

Das Tierarzneimittel sollte vor seiner Anwendung mit Wasser oder Milchaustauscher verdünnt werden, und die Konzentration der vorverdünnten Lösung sollte 200 ml Tierarzneimittel/Liter (d.h. 1 zu 5) nicht übersteigen. Die niedrigsten Konzentrationen des Tierarzneimittels, bei denen eine Stabilität gewährleistet werden kann, sind 0,3 ml Tierarzneimittel/Liter Trinkwasser und 0,7 ml Tierarzneimittel/Liter Milchaustauscher.

Die Aufnahme von mediziertem Wasser/Milchaustauscher hängt vom klinischen Zustand der Tiere ab. Um eine korrekte Dosierung zu verabreichen, muss die Konzentration des Tierarzneimittels entsprechend angepasst werden.

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

Kälbern, denen zweimal täglich das 5-Fache der maximal empfohlenen Dosis verabreicht wurde oder die doppelt so lange behandelt wurden wie empfohlen, zeigten keine Symptome einer Überdosierung, mit Ausnahme einer leicht verringerten Milchaufnahme.

Schweine, denen Trinkwasser mit 300 oder 400 mg Tilmicosin pro Liter (entspricht 22,5 bis 40 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht oder dem 1,5- bis 2-Fachen der empfohlenen Konzentration) angeboten wird, zeigen in der Regel eine reduzierte Wasseraufnahme. Obwohl die Aufnahme von Tilmicosin auf diese Weise selbstlimitierend ist, kann es unter extremen Umständen zur Dehydrierung kommen. Dem kann durch Ersatz des medizierten Trinkwassers durch frisches, nicht mediziertes Wasser entgegengewirkt werden.

Hühnern, denen 5 Tage lang Trinkwasser mit bis zu 375 mg Tilmicosin pro Liter (entspricht 75 bis 100 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht oder dem 5-Fachen der empfohlenen Dosis) verabreicht wurde, zeigten keine Symptome einer Überdosierung; eine tägliche Behandlung mit 75 mg Tilmicosin pro Liter (entspricht der maximal empfohlenen Dosis) über 10 Tage führte zu einer weicheren Kotkonsistenz.

Puten, denen 3 Tage lang Trinkwasser mit bis zu 375 mg Tilmicosin pro Liter (entspricht 50 bis 135 mg Tilmicosin pro kg Körpergewicht oder dem 5-Fachen der empfohlenen Dosis) verabreicht wurde, zeigten keine Symptome einer Überdosierung; eine tägliche Behandlung mit 75 mg Tilmicosin pro Liter (entspricht der maximal empfohlenen Dosis) über 6 Tage führte ebenfalls nicht zum Auftreten von Symptomen einer Überdosierung.

#### 4.11 Wartezeit(en)

Kälber: Essbare Gewebe: 42 Tage.  
 Schweine: Essbare Gewebe: 14 Tage.  
 Hühner: Essbare Gewebe: 12 Tage.  
 Pute: Essbare Gewebe: 19 Tage.

Nicht bei Tieren anwenden, deren Milch für den menschlichen Verzehr vorgesehen ist.

Nicht bei Legetieren anwenden, deren Eier für den menschlichen Verzehr vorgesehen sind.

Nicht innerhalb von 2 Wochen vor Legebeginn anwenden.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
 Antibiotikum zur systemischen Anwendung, Makrolide

ATCvet Code: QJ01FA91

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

Tilmicosin ist ein semisynthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Makrolide, das vermutlich die Proteinsynthese beeinflusst. Es hat eine bakteriostatische Wirkung, kann aber in hohen Konzentrationen bakterizid wirken.

Tilmicosin wirkt hauptsächlich gegen grampositive Bakterien, aber auch gegen einige gramnegative Bakterien und Mykoplasmen. Insbesondere wurde eine Aktivität gegen folgende Mikroorganismen nachgewiesen:

- Kälber: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* und *M. dispar*.
- Schweine: *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* und *Actinobacillus pleuropneumoniae*
- Hühner und Puten: *Mycoplasma gallisepticum* und *Mycoplasma synoviae*

CLSI-Grenzwerte (VET01-S, 3 <sup>rd</sup> ed, 2015)	resistent	intermediär	empfindlich
Bovine <i>Mannheimia haemolytica</i>	≥ 32 µg/ml	16 µg/ml	≤ 8 µg/ml

Porcine <i>Pasteurella multocida</i>	≥ 32 µg/ml		≤ 16 µg/ml
Porciner <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	≥ 32 µg/ml		≤ 16 µg/ml

Wissenschaftliche Ergebnisse weisen darauf hin, dass Makrolide eine synergistische Wirkung mit dem Immunsystem des Wirtsorganismus haben. Makrolide scheinen die Phagozytose von Bakterien zu verstärken. Tilmicosin hat *in vitro* eine dosisabhängige hemmende Wirkung auf die Replikation des PRRS-Virus (PRRS = Porcines Respiratorisches und Reproduktives Syndrom) in Alveolarmakrophagen gezeigt.

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

Makrolide hemmen die Proteinsynthese durch reversible Bindung an die 50S-ribosomale Untereinheit. Das Bakterienwachstum wird dadurch gehemmt, dass während der Elongationsphase die Ablösung der Peptidyltransfer-RNA vom Ribosom induziert wird.

Die erm-Gen kodierte ribosomale Methylase kann durch Veränderung der ribosomalen Bindungsstelle eine Makrolidresistenz hervorrufen.

Auch das für einen Effluxmechanismus kodierende mef-Gen kann eine Resistenz mittleren Grades hervorrufen.

Ferner kann Resistenz durch Effluxpumpen vermittelt werden, welche Bakterienzellen aktiv von Makroliden befreien. Diese Effluxpumpen sind durch chromosomale acrAB-Gene codiert.

## 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik:

Während die Tilmicosinkonzentrationen im Blut niedrig sind, findet eine pH-abhängige Einlagerung von Tilmicosin in Makrophagen in entzündeten Geweben statt.

Kälber: Bereits 6 Stunden nach oraler Verabreichung von 25 mg Tilmicosin/kg Körpergewicht/Tag im Milchaustauscher betrug die durchschnittliche Wirkstoffkonzentration im Lungengewebe 3,1 µg/g. 78 Stunden nach Behandlungsbeginn lag die Tilmicosinkonzentration im Lungengewebe bei 42,7 µg/g. Therapeutisch wirksame Konzentrationen von Tilmicosin wurden bis zu 60 Stunden nach der Behandlung gemessen.

Schweine: Nach oraler Verabreichung von 200 mg Tilmicosin/l Trinkwasser betrug die durchschnittliche Wirkstoffkonzentration in Lungengewebe, Alveolarmakrophagen und Bronchialepithel 5 Tage nach Behandlungsbeginn 1,44 µg/ml, 3,8 µg/ml und 7,4 µg/g.

Geflügel: Bereits 6 Stunden nach oraler Verabreichung von 75 mg Tilmicosin/l Trinkwasser betrug die durchschnittliche Wirkstoffkonzentration in Lungen- und Alveolargewebe 0,63 µg/g und 0,30 µg/g. 48 Stunden nach Behandlungsbeginn lagen die Tilmicosinkonzentrationen in Lungen- und Alveolargewebe bei 2,3 µg/g und 3,29 µg/g.

Puten: Nach oraler Verabreichung von 75 mg Tilmicosin/l Trinkwasser betrug die durchschnittliche Wirkstoffkonzentration in Lungen- bzw. Luftsackgewebe und im Plasma 5 Tage nach Behandlungsbeginn 1,89 µg/ml bzw. 3,71 µg/ml und 0,02 µg/g. Die höchste mittlere Tilmicosinkonzentration betrug in

Lungengewebe 2,19 µg/g nach 6 Tagen, in Luftsackgewebe 4,18 µg/g nach 2 Tagen und im Plasma 0,172 µg/g nach 3 Tagen.

### **Umweltverträglichkeit**

Der Wirkstoff Tilmicosin ist im Boden persistent.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### 6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile:

Natriumedetat  
Propylgallat (E310)  
Phosphorsäure, konzentriert (zur pH-Einstellung)  
Gereinigtes Wasser

### 6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten:

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, 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 Öffnen/Anbruch des Behältnisses:	3 Monate
Haltbarkeit nach Rekonstitution im Trinkwasser:	24 Stunden
Haltbarkeit nach Rekonstitution in Milchaustauscher:	6 Stunden

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise:

Unter 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Vor Frost schützen. Vor Licht schützen.

### 6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses:

- Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte mit Schraubdeckel aus Polyethylen mit niedriger Dichte mit 960 ml des Präparats als Inhalt
- Kanister aus Polyethylen hoher Dichte mit Schraubdeckel aus Polyethylen mit hoher Dichte mit 5040 ml des Präparats als Inhalt.

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:

Dopharma Research B.V.  
Zalmweg 24  
4941 VX Raamsdonksveer  
Niederlande  
[research@dopharma.com](mailto:research@dopharma.com)

8. Zulassungsnummer:

402410.00.00

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

28.03.2018

10. Stand der Information

23.04.2018

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

Nicht zutreffend.

12. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig