

Bijlage 1

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterktes van het diergeneesmiddel, diersoort, toedieningsweg, houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de Lidstaten

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels OOSTENRIJK	Micotil 300 mg/ml - Injektionslösung für Rinder	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie
België	ELI LILLY BENELUX N.V. Division Elanco Animal Health Stoofstraat 52 1000 Brussel BELGIË	Micotil	Tilmicosin	300 mg/ml	Inspuitbare oplossing (Injectable solution)	Jonge runderen schapen	Subcutane injectie
Tsjechië	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wien OOSTENRIJK	Micotil 300 mg/ml injekční roztok pro skot (telata, mladý skot)	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen DUITSLAND	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie
Frankrijk	LILLY FRANCE 13 Rue Pages 92158 Suresnes Cedex FRANKRIJK	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie
Griekenland	Eli Lilly Regional Operations GesmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna OOSTENRIJK	MICOTIL 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen	Subcutane injectie

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Spanje	ELANCO VALQUÍMICA S.A, Avenida de la Industria 30 28108 Alcobendas Madrid SPANJE	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie
Hongarije	Eli Lilly Regional Operations GmbH Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Vienna OOSTENRIJK	Micotil 300 injekció	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie
Ierland	Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL VERENIGD KONINKRIJK	Micotil 300mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen	Subcutane injectie
Italië	ELI LILLY ITALIA S.p.A. Via A. Gramsci, 731/733 Sesto Fiorentino ITALIË	Micotil 300	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen, konijnen	Subcutane injectie
Nederland	Eli Lilly Nederland B.V./Elanco AnimalHealth Grootslag 1-5 3991 RA Houten NEDERLAND	MICOTIL 300 INJECTIE	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Kalf en rundvee tot een leeftijd van 2 jaar schapen	Subcutane injectie

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
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	Oplossing voor injectie	Rundvee	Subcutane injectie
Verenigd Koninkrijk	Eli Lilly & Company Ltd Elanco Animal Health Lilly House Priestley Road Basingstoke RG24 9NL VERENIGD KONINKRIJK	Micotil 300 mg/ml Solution for Injection	Tilmicosin	300 mg/ml	Oplossing voor injectie	Rundvee, schapen	Subcutane injectie

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Micotil 300 mg/ml Injectie en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Micotil 300 Injectie is een oplossing voor injectie die tilmicosine met een sterkte van 300 mg per ml bevat. Tilmicosine is een macrolide antibioticum gesynthetiseerd uit tylosine met een antibacterieel spectrum vergelijkbaar met tylosine met een versterkte activiteit tegen *Pasteurella multocida* en *Mannheimia haemolytica*. Micotil 300 Injectie en verwante namen zijn diergeneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor gebruik bij de doeldiersoorten rundvee, schapen en konijnen voor de behandeling van diverse infecties veroorzaakt door micro-organismen die gevoelig zijn voor tilmicosine.

Op 24 oktober 2012 is door Nederland uit hoofde van artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG, als gewijzigd, bij het CVMP/Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingsverzoek ingediend voor Micotil 300 mg/ml Injectie en verwante namen. Nederland verwees de zaak vanwege de uiteenlopende beslissingen die de EU-lidstaten op nationaal niveau hebben genomen, hetgeen leidde tot discrepanties in de productinformatie voor Micotil 300 mg/ml Injectie en verwante namen.

De voornaamste terreinen van disharmonie in de bestaande samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) zijn:

- doeldiersoorten;
- indicaties;
- dosering;
- wachttijd.

2. Bespreking van de beschikbare gegevens

Rundvee

Er werden voor tilmicosine microbiologische in-vitrogegevens van Europese isolaten van luchtwegaandoeningen bij runderen gepresenteerd voor diverse perioden (2002-2004, 2004-2006 en 2009-2013). De MIC die bij deze isolaten werd gemeten, vertoonde geen verhoging van het MIC-niveau voor *Pasteurella multocida* (97% van de isolaten was gevoelig voor tilmicosine); in de overgelegde gegevens kon derhalve geen trend in de toename van de weerstand worden waargenomen voor een van de belangrijkste pathogenen voor luchtwegaandoeningen bij rundvee. Er kon de afgelopen tien jaar een lichte verhoging van het MIC-niveau worden waargenomen voor isolaten van *Mannheimia haemolytica*; de meeste isolaten (83%) waren klinisch gevoelig voor tilmicosine. De MIC₉₀-gegevens van recent geïsoleerde Europese stammen moeten worden opgenomen in rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen van de SPC.

Talrijke veldonderzoeken met op natuurlijke wijze geïnfecteerde kalveren van uiteenlopende leeftijden met pneumonie, die meer dan twintig jaar geleden werden uitgevoerd, wezen uit dat tilmicosine niet inferieur is aan andere positieve controles, d.w.z. langwerkende antibiotica of combinaties van twee antibiotica. Uit bacteriologische monsters van de neus en longweefsel in deze onderzoeken bleek dat *M. haemolytica* en *P. multocida* de voornaamste oorzaken waren van pneumonie bij kalveren.

Het CVMP was van oordeel dat de voorgestelde indicatie "behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *M. haemolytica* en *P. multocida*" voldoende met gegevens onderbouwd was.

Wat de *Haemophilus (Actinobacillus)* en *Mycoplasma* betreft, was het CVMP van oordeel dat de gegevens ter onderbouwing van deze twee pathogenen ontoereikend waren en de vergunninghouders stemden ermee in *Haemophilus (Actinobacillus)* en *Mycoplasma* uit de indicatie voor rundvee te schrappen.

Er werden geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van de term "controle". Verder is de tekst "...en andere micro-organismen die gevoelig zijn voor tilmicosine" in de voorgestelde indicatie niet in overeenstemming met de aanbevelingen in de discussienota van het CVMP over macroliden, lincosamiden en streptograminen (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ en niet in overeenstemming met het CVMP-richtsnoer betreffende de SPC voor antimicrobiële middelen (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Op basis van de beschikbare gegevens was het CVMP derhalve van oordeel dat de aanvaardbare en preciezer omschreven indicatie voor luchtwegaandoeningen bij rundvee met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht als volgt dient te luiden: "Behandeling van luchtwegaandoeningen bij runderen geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*".

Wat de behandeling van interdigitale necrobacillose bij rundvee betreft, wijzen in-vitro-onderzoeken uit dat de MIC-waarden (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) van de meeste belangrijke pathogene stammen die interdigitale necrobacillose bij rundvee veroorzaken, met uitzondering van *treponema*-infecties, in het subcutane vet kunnen worden bereikt na een enkelvoudige subcutane injectie met tilmicosine met een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht.

Bij de klinische onderzoeken werd gebruik gemaakt van op natuurlijke wijze met interdigitale necrobacillose geïnfecteerd rundvee zonder bacteriologische diagnose. De aanbevolen dosering van 5 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht lijkt op basis van de beschikbare gegevens gerechtvaardigd, maar farmacokinetische onderzoeken in combinatie met MIC-onderzoeken in vitro wijzen erop dat een dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht de voorkeur zou hebben bij de bestrijding van de belangrijkste pathogenen in interdigitale necrobacillose bij rundvee.

Op basis van de beschikbare gegevens was het CVMP derhalve van oordeel dat de indicatie "behandeling van interdigitale necrobacillose bij rundvee" met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht aanvaardbaar is.

Er werden gegevens over residudepletie beschikbaar gesteld ter ondersteuning van een wachttijd van 70 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht voor rundvlees en slachtafval.

Er werden gegevens over residudepletie beschikbaar gesteld ter ondersteuning van een wachttijd van 36 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht voor rundermelk. Het is mogelijk een punt van zorg dat residuen mogelijk een aantal dagen na parturitie in melk aanwezig blijven indien het middel tijdens de droogstand aan een dier wordt toegediend. Het CVMP was derhalve van oordeel dat de volgende waarschuwingzin in rubriek 4.11 Wachttijd(en) van de SPC moet worden toegevoegd: "Indien het middel aan runderen wordt toegediend tijdens de droogstand (overeenkomstig rubriek 4.7 van de SPC), mag de melk tot 36 dagen na het kalven niet voor menselijke consumptie worden gebruikt".

¹CVMP 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

²CVMP 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

Schapen

Uit tolerantieonderzoeken blijkt duidelijk dat een subcutane injectie met tilmicosine met een dosering van 20 mg/kg lichaamsgewicht bij lammeren (7-11 kg) toxisch en dodelijk was. Schapen die 40 kg wegen waren resistent en overleefden een subcutane dosis van 150 mg/kg lichaamsgewicht; deze schapen vertoonden ataxie en lethargie. Een dosis van 30 mg/kg lichaamsgewicht leidde tot een verhoogde ademhalingsfrequentie. Soms (bij 1 op de 12) werd een pijnreactie waargenomen na subcutane injectie van tilmicosine.

Uit farmacokinetische onderzoeken blijkt dat de concentraties tilmicosine in de long gedurende meer dan drie dagen hoger dan 2 µg/ml kunnen zijn, wat volgens in 1992 uitgevoerde in-vitro-onderzoeken therapeutisch is voor *M. haemolytica*, *Trueperella pyogenes* (vroeger bekend als *Actinomyces pyogenes*), *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma ovipneumonia*. Tijdens een onderzoek op basis van een kunstmatige luchtweginfectie met *M. haemolytica*, leidde een enkelvoudige subcutane injectie van 10 mg/kg lichaamsgewicht tot een significante algehele verbetering ten opzichte van de controlegroep. Onderzoeken met op natuurlijke wijze geïnfecteerde schapen waarbij *M. haemolytica* was vastgesteld, leidde op dag 3 na een enkelvoudige subcutane injectie met 10 mg/kg lichaamsgewicht tilmicosine tot een duidelijke daling van de lichaamstemperatuur, dyspneuscores en gedragsscores. Er werd geen inferioriteit waargenomen tussen de tilmicosine-groepen en de positieve controlegroepen, die langwerkende antibiotica toegediend kregen.

Het CVMP was van oordeel dat de voorgestelde indicatie "behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *M. haemolytica*" voldoende met gegevens onderbouwd was. Wat *P. multocida* betreft, kan worden geconcludeerd dat dit pathogeen op basis van de beschikbare informatie voor rundvee in de indicatie gehandhaafd dient te worden.

Wat de *Haemophilus (Actinobacillus)* en *Mycoplasma* betreft, was het CVMP van oordeel dat de gegevens ter onderbouwing van deze twee pathogenen ontoereikend waren en de vergunninghouders stemden ermee in *Haemophilus (Actinobacillus)* en *Mycoplasma* uit de indicatie voor schapen te schrappen.

Er werden geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van de term "controle". Verder is de tekst "...en andere micro-organismen die gevoelig zijn voor tilmicosine" in de voorgestelde indicatie niet in overeenstemming met de aanbevelingen in de discussienota van het CVMP over macroliden, lincosamiden en streptograminen (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)¹ en niet in overeenstemming met het CVMP-richtsnoer betreffende de SPC voor antimicrobiële middelen (EMA/CVMP/SAGAM/383441/2005)².

Op basis van de beschikbare gegevens was het CVMP derhalve van oordeel dat de aanvaardbare indicatie voor luchtwegaandoeningen bij schapen met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht als volgt dient te luiden: "Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*".

Wat de behandeling van voetrot bij schapen geassocieerd met *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum* betreft, bleek uit de in-vitro-onderzoeken dat de MIC-waarden (MIC₅₀ <0,25-0,5 µg/ml) van verschillende bacteriën die bij schapen voetrot veroorzaken, wijzen op gevoeligheid voor tilmicosine, hoewel enkele stammen resistent waren. Uit farmacokinetische gegevens bleek dat tilmicosine goed gedistribueerd werd in de huid van schapen na subcutane injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht of 10 mg/kg lichaamsgewicht. In een klinisch veldonderzoek waarbij ernstige gevallen betrokken waren, leidde behandeling met tilmicosine met doses van 5 mg/kg lichaamsgewicht of 10 mg/kg lichaamsgewicht tot een hoger genezingspercentage ten opzichte van de positieve controlegroep (amoxicilline 15 mg/kg lichaamsgewicht). Het recidiepercentage was het

laagst in de groep die 10 mg/kg lichaamsgewicht tilmicosine toegediend kreeg, wat erop wijst dat deze dosis de voorkeur zou hebben.

Op basis van de beschikbare gegevens was het CVMP derhalve van oordeel dat de indicatie "behandeling van voetrot bij schapen geassocieerd met *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum*" met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht aanvaardbaar is.

Wat de behandeling van acute mastitis bij schapen geassocieerd met *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae* betreft, blijken de pathogenen *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae* op basis van de gemeten MIC-waarden (*S. aureus* MIC <0,25-1 µg/ml, *M. agalactiae* MIC=0,5 µg/ml) gevoelig te zijn voor tilmicosine. In melk werd een concentratie tilmicosine van 1,2 µg/ml gemeten op dag 3, wat wijst op een concentratie die hoger is dan de meeste MIC-waarden van de pathogenen. In provocatieonderzoek met *Staphylococcus aureus* leidde behandeling met tilmicosine (10 mg/kg lichaamsgewicht als enkelvoudige subcutane injectie) bij oaien tot een significant lagere mortaliteit en normalere uiers op dag 10, hoewel melkmonsters bij behandelde dieren op dag 10 nog steeds bacteriologisch positief waren. In een veldonderzoek met schapen met mastitis als gevolg van een natuurlijke infectie met *Mycoplasma agalactiae* leidde een enkelvoudige subcutane dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht tilmicosine tot significant lagere melkscores en totale uierscores ten opzichte van langwerkende oxytetracycline. Op dag 10 bleek tilmicosine nog steeds lagere uierscores te hebben maar de scores waren niet significant lager meer. Het CVMP concludeerde dat de indicatie "voor de behandeling van mastitis bij schapen geassocieerd met *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*" moet worden gehandhaafd vanwege de beperkte beschikbaarheid van alternatieve diergeneesmiddelen voor deze indicatie en het ontbreken van rapporten over het vermoede gebrek aan werkzaamheid, maar dat deze moet worden gewijzigd in "voor de behandeling van acute mastitis bij schapen geassocieerd met *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*" omdat dit een betere afspiegeling is van de onderzoeksresultaten. Het ontbreken van bewijs voor bacteriologische genezing in het klinisch onderzoek dient te worden opgenomen in de SPC in rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is.

De indicatie "als ondersteuning bij de bestrijding van uitbraken van enzoötische abortus bij oaien veroorzaakt door *Chlamydia psittaci*" werd alleen ondersteund door positieve controlegegevens. De behandeling blijkt bedoeld te zijn ter preventie, wat niet in overeenstemming is met de beginselen voor een verstandig gebruik van antibiotica. Met het oog op de ernstige bedenkingen die het CVMP heeft geuit aangaande de voorgestelde indicatie "als ondersteuning bij de bestrijding van uitbraken van enzoötische abortus bij oaien veroorzaakt door *Chlamydia psittaci*", stemden de vergunninghouders ermee in alle verwijzingen naar deze indicatie uit de productinformatie te schrappen.

Er werden gegevens over residudepletie beschikbaar gesteld ter ondersteuning van een wachttijd van 42 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht voor schapenvlees en slachtafval.

Er werden gegevens over residudepletie beschikbaar gesteld ter ondersteuning van een wachttijd van 18 dagen na een subcutane injectie met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht voor schapenmelk. Het is mogelijk een punt van zorg dat residuen mogelijk een aantal dagen na parturitie in melk aanwezig blijven indien het middel tijdens de droogstand aan een dier wordt toegediend. Het CVMP was derhalve van oordeel dat de volgende waarschuwingzin in rubriek 4.11 Wachttijd(en) van de SPC moet worden toegevoegd: "Indien het middel aan oaien wordt toegediend tijdens de droogstand (overeenkomstig rubriek 4.7 van de SPC), mag de melk tot 18 dagen na het lammeren niet voor menselijke consumptie worden gebruikt".

Konijnen

In een klinische proef werd pasteurellose behandeld met een dosis 25 mg/kg lichaamsgewicht. Aangezien er geen dosisbereikstudies bij konijnen werden overgelegd, kan op basis van de beschikbare gegevens niet worden geconcludeerd dat pasteurellose kan worden behandeld met tilmicosine met de aanbevolen dosering van 10 mg/kg lichaamsgewicht. *Bordetella bronchiseptica* werd niet in klinisch of preklinisch onderzoek geïsoleerd en er werd geen in-vitro-onderzoek uitgevoerd met deze bacterie. *Staphylococcus aureus* werd niet in klinisch of preklinisch onderzoek geïsoleerd.

De tweede klinische proef waarin de werkzaamheid van tilmicosine tegen voortplantingsaandoeningen werd onderzocht, wees niet op inferioriteit ten opzichte van de positieve controle (penicilline in combinatie met een aminoglycoside), maar er werden geen negatieve controles in het onderzoek opgenomen. Het is derhalve moeilijk om de werkzaamheid van tilmicosine te beoordelen aangezien er geen bacteriologische diagnose uitgevoerd werd en zowel tilmicosine als de positieve controle vijf dagen vóór parturitie werd toegediend als preventief therapeutisch middel.

Over het geheel kan worden geconcludeerd dat er nauwelijks of geen gegevens beschikbaar zijn ter onderbouwing van de voorgestelde indicaties bij konijnen.

Verder is de veiligheidsmarge van het middel niet overeenkomstig het veilige gebruik van het middel bij konijnen gezien het zeer kleine toe te dienen volume. Wanneer tilmicosine via een injectie wordt toegediend, is de veiligheidsmarge van het middel zeer nauw. Dientengevolge beperkte het CVMP het gebruik van Micotil in 2005 tot schapen die meer dan 15 kg wegen en mag het middel alleen door een veearts worden toegediend (verwijzingsprocedure krachtens artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG, voor Micotil 300 (EMEA/V/A/010)). Deze beperking voor schapen lijkt moeilijk te rijmen met de toekenning van de vergunning voor konijnen die minder dan 5 kg wegen (konijnen worden meestal geslacht als ze ongeveer 2,5 kg wegen). De dosering is 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht, wat overeenkomt met 1 ml van het middel per 30 kg lichaamsgewicht. Bij een moerkonijn met een lichaamsgewicht van 5 kg zou een dosis van 0,1 ml van het middel moeten worden toegediend en bij een konijn in de groei ongeveer 0,05 ml. Bij een dergelijke kleine hoeveelheid van het middel is de kans op overdosering groot.

Met het oog op de beoordeling van de bovenstaande gegevens en de ernstige bedenkingen van het CVMP over het gebruik van het middel bij de doeldiersoort konijnen, stemden de vergunninghouders ermee in alle verwijzingen naar konijnen uit de productinformatie te schrappen.

3. Baten-risicobeoordeling

Diverse onderzoeken wezen erop dat 10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht werkzaam is tegen luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *M. haemolytica* en *P. multocida* bij rundvee en schapen.

Aangezien de MIC-waarden van *M. haemolytica* de afgelopen tien jaar een tendens vertoonden om te stijgen, moeten de MIC₉₀-gegevens van recent geïsoleerde Europese stammen worden opgenomen in rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen van de SPC.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat tilmicosine bij de voorgestelde dosis van 10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht werkzaam is tegen interdigitale necrobacillose bij rundvee en voetrot bij schapen.

Uit onderzoek bleek dat een dosis van 10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht werkzaam is tegen acute mastitis bij schapen veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*, hoewel er geen bacteriële genezing werd vastgesteld. Het ontbreken van bewijs voor bacteriologische genezing in het klinisch onderzoek dient te worden opgenomen in de SPC in rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is.

Met het oog op de ernstige bedenkingen die het CVMP heeft geuit aangaande het gebruik van het middel bij de doeldiersoort konijnen en als "ondersteuning bij de bestrijding van uitbraken van enzoötische abortus bij oöien veroorzaakt door *Chlamydia psittaci*", stemden de vergunninghouders ermee in alle verwijzingen naar konijnen en enzoötische abortus uit de productinformatie te schrappen.

Wat de wachttijden voor rundvee en schapen betreft, is het mogelijk een punt van zorg dat residuen mogelijk een aantal dagen na parturitie in melk aanwezig blijven indien het middel tijdens de droogstand aan een dier wordt toegediend. Derhalve dient de volgende waarschuwingzin te worden toegevoegd in rubriek 4.11 Wachttijd(en) van de SPC: (i) "Indien het middel aan runderen wordt toegediend tijdens de droogstand (overeenkomstig rubriek 4.7 van de SPC), mag de melk tot 36 dagen na het kalven niet voor menselijke consumptie worden gebruikt" en (ii) "Indien het middel aan oöien wordt toegediend tijdens de droogstand (overeenkomstig rubriek 4.7 van de SPC), mag de melk tot 18 dagen na het lammeren niet voor menselijke consumptie worden gebruikt".

De algehele baten-risicoverhouding van het middel voor gebruik bij rundvee en schapen werd geacht positief te zijn, op voorwaarde dat de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd (zie bijlage III).

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende dat

- het CVMP van oordeel was dat de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als basis voor de verwijzing diende;
- het CVMP de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de handelsvergunning werden voorgesteld, heeft beoordeeld en alle overige ingediende gegevens heeft bestudeerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Micotil 300 Injectie en verwante namen (zie bijlage I).

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

BIJLAGE 1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Nationaal in te vullen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine 300 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Rund en schaap

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en):

Rund

Behandeling van luchtwegaandoeningen bij het rund geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

Schaap

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van rotkreupel bij het schaap veroorzaakt door *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum*.

Behandeling van acute mastitis bij het schaap veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*.

4.3 Contra-indicaties

Niet intraveneus toedienen.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg.

Niet toedienen aan primaten.

Niet toedienen aan varkens.

Niet toedienen aan paarden en ezels.

Niet toedienen aan geiten.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Schaap

Uit de klinische onderzoeken bleek geen bacteriologische genezing bij schapen met acute mastitis veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg, omdat er risico op toxiciteit door een overdosis bestaat.

Het is belangrijk om de lammeren zorgvuldig te wegen om overdosering te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Bij gebruik van het product dient rekening gehouden te worden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie, om zelfinjectie te voorkomen.

Waar mogelijk moet het gebruik van het product gebaseerd zijn op gevoeligheidsbepalingen.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient

Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN EN
VOLG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN
STIPT**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met “*naam van product (nationaal in te vullen)*” gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk niet alleen als u “*naam van product (nationaal in te vullen)*” gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiter worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

Aanvullende veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:

- Aanraking met de huid en de ogen vermijden. Eventuele spetters op de huid of in de ogen onmiddellijk met water spoelen.
- Kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid. Handen wassen na gebruik.

OPMERKING VOOR DE ARTS

**INJECTIE VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN IS IN VERBAND GEBRACHT MET
STERFGEVALLEN.**

Het cardiovasculaire systeem is het doelwit van de toxiciteit en deze toxiciteit kan te wijten zijn aan een blokkade van de calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen overwogen worden als blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotroop effect met een daaropvolgende tachycardie en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en de arteriële polsdruk.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BETA-ADRENERGE ANTAGONISTEN ZOALS PROPRANOLOL TOE.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect te hebben op de inotrope status van het linker ventrikel en ook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Preklinische gegevens en een geïsoleerde klinische melding doen vermoeden dat infusie van calciumchloride kan helpen om de door tilmicosine geïnduceerde veranderingen in de bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

Toediening van dobutamine moet ook worden overwogen vanwege het positieve inotrope effect, hoewel dit de tachycardie niet beïnvloedt.

Aangezien tilmicosine een aantal dagen in de weefsels aanwezig blijft, moet het cardiovasculaire systeem zorgvuldig bewaakt en ondersteunend behandeld worden.

Artsen die patiënten behandelen die aan dit middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum op: ... **vermeld relevant nationaal nummer (nationaal in te vullen)**

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Af en toe komt een zachte, diffuse zwelling op de injectieplaats voor, maar deze verdwijnt binnen vijf tot acht dagen. In zeldzame gevallen zijn gebrek aan coördinatie en stuipen waargenomen.

Bij runderen trad de dood op na een eenmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties van 150 mg/kg lichaamsgewicht met 72 uur tussenpoos. Intramusculaire injectie van 20 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte sterfte bij varkens. Schapen stierven na een eenmalige intraveneuze injectie van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens de dracht.

Alleen gebruiken na een risico/batenbeoordeling van de verantwoordelijke dierenarts.

4.8 Interactie(s) met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij sommige diersoorten werden er interacties tussen macroliden en ionoforen waargenomen.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Uitsluitend bestemd voor subcutane injectie.

Gebruik 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml “naam van product (nationaal in te vullen)” per 30 kg lichaamsgewicht).

Rund:

Wijze van toediening:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat de naald in de injectieflacon. Laat, als een groep dieren moet worden behandeld, de naald in de injectieflacon om de volgende doses op te zuigen. Zet het dier vast en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de injectieplaats, bij voorkeur in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 20 ml per injectieplaats.

Schaap:

Wijze van toediening:

Het is belangrijk om de lammeren zorgvuldig te wegen om een overdosis te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat de naald in de injectieflacon. Zet het schaap vast, terwijl u zich over het dier heen buigt en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de injectieplaats, bij voorkeur in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 2 ml per injectieplaats.

Indien binnen 48 uur geen verbetering optreedt, dient de diagnose bevestigd te worden.

Vermijd contaminatie van de injectieflacon tijdens gebruik. De injectieflacon dient visueel geïnspecteerd te worden op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Indien een van beide wordt waargenomen, dient de injectieflacon weggegooid te worden.

1. 4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

2.

Bij runderen veroorzaakten subcutane injecties van 10, 30 en 50 mg/kg lichaamsgewicht, die drie keer herhaald werden met een tussenpoos van 72 uur, geen sterfte. Volgens verwachting ontwikkelde er zich oedeem op de injectieplaats. De enige laesie die bij de sectie werd waargenomen, was necrose van het myocard in de groep die behandeld was met 50 mg/kg lichaamsgewicht.

Doses van 150 mg/kg lichaamsgewicht die subcutaan werden toegediend met een tussenpoos van 72 uur, veroorzaakten sterfte. Er werd oedeem op de injectieplaats waargenomen en bij de sectie was een lichte necrose van het myocard de enige vastgestelde laesie. Andere waargenomen symptomen waren: moeite met bewegen, verminderde eetlust en tachycardie.

Bij schapen kan eenmalige injectie (ongeveer 30 mg/kg lichaamsgewicht) een lichte verhoging van de ademhalingsfrequentie veroorzaken. Hogere doseringen (150 mg/kg lichaamsgewicht) veroorzaakten ataxie, lethargie en onvermogen de kop op te tillen.

Sterfte trad op na een eenmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht bij runderen en van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht bij schapen.

4.11 Wachtijd(en)

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Als het product aan koeien tijdens de droogstand of aan drachtige vaarzen wordt toegediend (overeenkomstig de rubriek 4.7 hierboven), mag de melk tot 36 dagen na het kalven niet voor humane consumptie gebruikt worden.

Schaap:

(Orgaan)vlees: 42 dagen
Melk: 18 dagen

Als het product aan oeien tijdens de droogstand of aan drachtige oeien wordt toegediend (overeenkomstig rubriek 4.7 hierboven), mag de melk tot 18 dagen na het lammeren niet voor humane consumptie gebruikt worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden.
ATCVet-code: QJ01FA91

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tilmicosine is een voornamelijk bactericide, semi-synthetisch antibioticum van de macrolidengroep. Men neemt aan dat het de eiwitsynthese aantast. Het heeft een bacteriostatische werking, maar in hoge concentraties kan het bactericide zijn. Deze antibacteriële werking is voornamelijk gericht tegen Gram-positieve micro-organismen, en ook tegen bepaalde Gram-negatieve micro-organismen en Mycoplasma die van runderen en schapen afkomstig zijn. In het bijzonder is de werking tegen de volgende micro-organismen aangetoond:

Mannheimia, *Pasteurella*, *Actinomyces (Corynebacterium)*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus*, en *Mycoplasma*-organismen afkomstig van het rund en het schaap.

Minimaal remmende concentratie gemeten in recent (2009-2012) geïsoleerde Europese veldstammen, verkregen uit ademhalingsziekte bij het rund.

Bacteriën spp	MIC-bereik (µg/ml)	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

Het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) heeft de interpretatieve criteria voor tilmicosine ter bestrijding van *M. haemolytica* afkomstig van het rund en met name bij ademhalingsziekte van het rund vastgesteld als $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = gevoelig, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermediair gevoelig en $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistent. Op dit moment heeft het CLSI geen interpretatieve criteria voor *P. multocida* afkomstig van het rund, maar het heeft wel interpretatieve criteria voor *P. multocida* afkomstig van het varken, met name ademhalingsziekte van varkens, als $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = gevoelig en $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistent.

Wetenschappelijke bewijs wijst erop dat macroliden synergistisch met het immuunsysteem van de gastheer werken. Macroliden lijken de bacteriëndodende werking van fagocyten te versterken.

Na orale of parenterale toediening van tilmicosine is het hart het voornaamste doelwit van de toxiciteit. De primaire effecten op het hart zijn versnelde hartslag (tachycardie) en verzwakte contractiliteit (negatieve inotropie). De cardiovasculaire toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van de calciumkanalen.

Bij honden bleek behandeling met CaCl_2 een positief effect te hebben op de inotrope status van het linker ventrikel na toediening van tilmicosine, en ook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Bij honden maakte toediening van dobutamine de door tilmicosine geïnduceerde negatieve inotrope effecten gedeeltelijk ongedaan. Bèta-adrenerge antagonist zoals propranolol verergerden de negatieve inotropie van tilmicosine bij honden.

Bij varkens veroorzaakte intramusculaire injectie van 10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht een verhoogde ademhaling, braken en stuipen; 20 mg/kg lichaamsgewicht leidde tot de dood bij 3 van de 4 varkens, en 30 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte de dood van alle 4 de geteste varkens. Intraveneuze injectie van 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht gevolgd door 2 tot 6 keer een intraveneuze injectie van 1 ml epinefrine (1/1000) leidde tot de dood van alle 6 de ingespoten varkens. De varkens die 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht intraveneus kregen toegediend zonder epinefrine overleefden allemaal. Deze resultaten doen vermoeden dat intraveneus toegediende epinefrine gecontra-indiceerd kan zijn.

Kruisresistentie tussen tilmicosine en andere macroliden en lincomycine is niet waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Er zijn verscheidene studies uitgevoerd. De resultaten laten zien dat, wanneer het product zoals aanbevolen subcutaan dorsolateraal op de borstkast wordt ingespoten bij kalveren en schapen, de voornaamste parameters als volgt zijn:

	Dosistempo	Tmax	Cmax
Rund:			
Neonatale kalveren	10 mg/kg lichaamsgewicht	1 uur	1,55 µg/ml
Mestvee	10 mg/kg lichaamsgewicht	1 uur	0,97 µg/ml
Schaap			
Dieren van 40 kg	10 mg/kg lichaamsgewicht	8 uur	0,44 µg/ml
Dieren van 28-50 kg	10 mg/kg lichaamsgewicht	8 uur	1,18 µg/ml

Distributie: Na subcutane injectie wordt tilmicosine over het lichaam verdeeld, maar er worden met name hoge concentraties in de longen aangetroffen.

Biotransformatie: Er worden diverse metabolieten gevormd, waarbij de meest voorkomende geïdentificeerd is als T1 (N-demethyl tilmicosine) is. Het merendeel van de tilmicosine wordt echter ongewijzigd uitgescheiden.

Eliminatie: Na subcutane injectie wordt tilmicosine hoofdzakelijk via de gal in de uitwerpselen uitgescheiden, maar een klein gedeelte wordt via de urine uitgescheiden. De halfwaardetijd na subcutane injectie bij het rund is 2-3 dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol
Fosforzuur (om de pH te regelen)
Water voor injectie

6.2 Onverenigbaarheid

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, moet dit middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar

Houdbaarheid na de eerste opening van de container: 28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tegen direct zonlicht beschermen.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Amberkleurige glazen injectieflacons (type I of type II) van 25 ml, 50 ml, 100 ml of 250 ml, afgesloten met een rubber dop en een aluminium verzegeling. Elke injectieflacon is verpakt in een doosje.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

Diergeneesmiddelen mogen niet met het afvalwater of in de riolering worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal in te vullen.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal in te vullen.

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/LAATSTE VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationaal in te vullen.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationaal in te vullen.

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Nationaal in te vullen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Nationaal in te vullen.

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)

Tilmicosine 300 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en schaap

6. INDICATIE(S)

Rund

Behandeling van luchtwegaandoeningen bij het rund geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

Schaap

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van rotkreupel bij het schaap veroorzaakt door *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum*.

Behandeling van acute mastitis bij het schaap veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTANE INJECTIE.

Lees vóór gebruik het uitvouwbare etiket of de bijsluiter.

Bij gebruik van het product dient rekening gehouden te worden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie, om zelfinjectie te voorkomen.

Het gebruik van het product moet gebaseerd zijn op gevoeligheidsbepalingen.

Vermijd contaminatie van de injectieflacon tijdens gebruik. De injectieflacon dient visueel geïnspecteerd te worden op vreemde deeltjes en/of abnormaal uiterlijk. Indien een van beide wordt waargenomen, dient de injectieflacon weggegooid te worden.

Gebruik 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml “*naam van product (nationaal in te vullen)*” per 30 kg lichaamsgewicht).

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg, omdat er risico op toxiciteit door een overdosis bestaat.

Het is belangrijk om de lammeren zorgvuldig te wegen om een overdosis te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

Indien binnen 48 uur geen verbetering optreedt, dient de diagnose bevestigd te worden.

8. WACHTTERMIJN

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Schaap:

(Orgaan)vlees : 42 dagen

Melk: 18 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Niet intraveneus toedienen. Intraveneuze injectie bij runderen en schapen heeft tot de dood geleid.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg.

Niet toedienen aan paarden, ezels, varkens, geiten of primaten. Injectie van het product bij geiten en varkens heeft tot de dood geleid.

Niet gebruiken in geval van overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker

HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN EN VOLG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN
STIPT

- Dit product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met “*naam van product (nationaal in te vullen)*” gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk niet alleen als u “*naam van product (nationaal in te vullen)*” gebruikt.

- In geval van zelfinjectie dient **ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en hem de bijsluiter worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

OPMERKING VOOR DE ARTS: zie de binnenkant van het etiket of de bijsluiter voor details.

Aanvullende veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:

- Aanraking met de huid en de ogen vermijden. Eventuele spetters op de huid of in de ogen onmiddellijk met water spoelen.
- Kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid. Handen wassen na gebruik.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na openen binnen 28 dagen gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Tegen direct zonlicht beschermen.

12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, indien van toepassing

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal in te vullen

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal in te vullen

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen injectieflacon - basisetiket (de gegevens op het uitvouwbare etiket zijn hetzelfde als die van de bijsluiter)

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Nationaal in te vullen.

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDE(E)L(EN)

Tilmicosine 300 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

25 ml
50 ml
100 ml
250 ml

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en schaap

6. INDICATIE(S)

Rund

Behandeling van luchtwegaandoeningen bij het rund geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

Schaap

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van rotkreupel bij het schaap veroorzaakt door *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum*.

Behandeling van acute mastitis bij het schaap veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTANE INJECTIE.

Lees vóór gebruik het uitvouwbare etiket of de bijsluiter.

8. WACHTTERMIJN

Zie het uitvouwbare etiket of de bijsluiters voor details.

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN EN
VOLG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN
STIPT**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met “naam van product (nationaal in te vullen)” gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk niet alleen als u “naam van product (nationaal in te vullen)” gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiters worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

OPMERKING VOOR DE ARTS: zie de binnenkant van het etiket of de bijsluiters voor details.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na openen binnen 28 dagen gebruiken.

Niet te gebruiken na datum

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Tegen direct zonlicht beschermen.

12. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd.

13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

14. VERMELDING “BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Nationaal in te vullen.

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal in te vullen.

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Naam van het product (nationaal in te vullen)

1. NAAM EN ADRES VAN DE VERGUNNINGHOUDER VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Registratiehouder:

Nationaal in te vullen

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Nationaal in te vullen

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Nationaal in te vullen

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDD(E)L(EN)

Tilmicosine 300 mg/ml

4. INDICATIES

Rund

Behandeling van luchtwegaandoeningen bij het rund geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

Schaap

Behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van rotkreupel bij het schaap veroorzaakt door *Dichelobacter nodosus* en *Fusobacterium necrophorum*.

Behandeling van acute mastitis bij het schaap veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet intraveneus toedienen.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg.

Niet toedienen aan primaten.

Niet toedienen aan varkens.

Niet toedienen aan paarden en ezels.

Niet toedienen aan geiten.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of een van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

Af en toe komt een zachte, diffuse zwelling op de injectieplaats voor, maar deze verdwijnt binnen vijf tot acht dagen. In zeldzame gevallen zijn gebrek aan coördinatie en stuipen waargenomen.

Bij runderen trad de dood op na een eenmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties van 150 mg/kg lichaamsgewicht met 72 uur tussenpoos. Intramusculaire injectie van 20 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte sterfte bij varkens. Schapen stierven na een eenmalige intraveneuze injectie van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en schaap.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTANE INJECTIE.

Gebruik 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml “naam van product (nationaal in te vullen)” per 30 kg lichaamsgewicht).

Rund:

Wijze van toediening:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat de naald in de injectieflacon. Laat, als een groep dieren moet worden behandeld, de naald in de injectieflacon om de volgende doses op te zuigen. Zet het dier vast en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de injectieplaats bij voorkeur in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 20 ml per injectieplaats.

Schaap:

Wijze van toediening:

Het is belangrijk om de lammeren zorgvuldig te wegen om een overdosis te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat de naald in de injectieflacon. Zet het schaap vast, terwijl u zich over het dier heen buigt en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de injectieplaats bij voorkeur in een huidplooi op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooi. Injecteer niet meer dan 2 ml per injectieplaats.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Bij gebruik van het product dient rekening gehouden te worden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie, om zelfinjectie te voorkomen.

Het gebruik van het product moet gebaseerd zijn op gevoeligheidsbepalingen.

Indien binnen 48 uur geen verbetering optreedt, dient de diagnose bevestigd te worden.

Vermijd contaminatie van de injectieflacon tijdens gebruik. Gebruik “naam van het product (nationaal in te vullen)” niet als u vreemde deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk vaststelt.

10. WACHTTERMIJN

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Als het product aan koeien tijdens de droogstand of aan drachtige vaarzen wordt toegediend, mag de melk tot 36 dagen na het kalven niet voor humane consumptie gebruikt worden.

Schaap:

(Orgaan)vlees : 42 dagen

Melk: 18 dagen

Als het product aan ooien tijdens de droogstand of aan drachtige ooien wordt toegediend, mag de melk tot 18 dagen na het lammeren niet voor humane consumptie gebruikt worden.

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Tegen direct zonlicht beschermen

Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op het etiket na EXP.

Houdbaarheid na de eerste opening van de container: 28 dagen

Gebruik “naam van het product (nationaal in te vullen)” niet als u vreemde deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk vaststelt.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is:

Schaap

Uit de klinische onderzoeken bleek geen bacteriologische genezing bij schapen met acute mastitis veroorzaakt door *Staphylococcus aureus* en *Mycoplasma agalactiae*.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg, omdat er risico op toxiciteit door een overdosis bestaat.

Het is belangrijk om de lammeren zorgvuldig te wegen om overdosering te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN EN
VOLG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN
STIPT**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met “naam van product (nationaal in te vullen)” gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag niet eerder op de spuit worden gezet dan om de spuit te vullen of de injectie toe te dienen. Houd de spuit en de naald verder altijd van elkaar gescheiden.
- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.

- Werk niet alleen als u “naam van product (nationaal in te vullen)” gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiter worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

Aanvullende veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:

- Aanraking met de huid en de ogen vermijden. Eventuele spetters op de huid of in de ogen onmiddellijk met water spoelen.
- Kan overgevoeligheid veroorzaken bij contact met de huid. Handen wassen na gebruik.

OPMERKING VOOR DE ARTS

INJECTIE VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN IS IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.

Het cardiovasculaire systeem is het doelwit van de toxiciteit en deze toxiciteit kan te wijten zijn aan een blokkade van de calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen overwogen worden als blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotropie effect met een daaropvolgende tachycardie en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en de arteriële polsdruk.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BETA-ADRENERGE ANTAGONISTEN ZOALS PROPRANOLOL TOE.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect te hebben op de inotrope status van het linker ventrikel en ook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Preklinische gegevens en een geïsoleerde klinische melding doen vermoeden dat infusie van calciumchloride kan helpen om de door tilmicosine geïnduceerde veranderingen in de bloeddruk en hartslag bij mensen om te keren.

Toediening van dobutamine moet ook worden overwogen vanwege het positieve inotrope effect, hoewel dit de tachycardie niet beïnvloedt.

Aangezien tilmicosine een aantal dagen in de weefsels aanwezig blijft, moet het cardiovasculaire systeem zorgvuldig bewaakt en ondersteunend behandeld worden.

Artsen die patiënten behandelen die aan dit middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum op: ... **vermeld relevant nationaal nummer (nationaal in te vullen)**

Dracht:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet vastgesteld tijdens de dracht.

Alleen gebruik na een risico/batenbeoordeling van de verantwoordelijke dierenarts.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Bij runderen veroorzaakten subcutane injecties van 10, 30 en 50 mg/kg lichaamsgewicht, die drie keer herhaald werden met een tussenpoos van 72 uur, geen sterfte. Volgens verwachting ontwikkelde er zich oedeem op de injectieplaats. De enige laesie die bij de sectie werd waargenomen, was necrose van het myocard in de groep die behandeld was met 50 mg/kg lichaamsgewicht.

Doses van 150 mg/kg lichaamsgewicht die subcutaan werden toegediend met een tussenpoos van 72 uur, veroorzaakten sterfte. Er werd oedeem op de injectieplaats waargenomen en bij de sectie was een lichte

necrose van het myocard de enige vastgestelde laesie. Andere waargenomen symptomen waren: moeite met bewegen, verminderde eetlust en tachycardie.

Bij schapen kan eenmalige injectie (ongeveer 30 mg/kg lichaamsgewicht) een lichte verhoging van de ademhalingsfrequentie veroorzaken. Hogere doseringen (150 mg/kg lichaamsgewicht) veroorzaakten ataxie, lethargie en onvermogen de kop op te tillen.

Sterfte trad op na een eenmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht bij runderen en van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht bij schapen.

Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, moet dit middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval.

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

Nationaal in te vullen.

15. OVERIGE INFORMATIE

“*Naam van het product (nationaal in te vullen)*” wordt geleverd in amberkleurige glazen injectieflacons (type I of type II) van 25 ml, 50 ml, 100 ml of 250 ml, afgesloten met een rubber dop en een aluminium verzegeling. Elke injectieflacon is verpakt in een doosje. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.