

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK, DIERSOORTEN,
TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN IN DE LIDSTAAT**

40 g tilmicosine per 1000 g

Lidstaat	Houder van vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
België	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel België	Pulmotil 40 VET Premix	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Pulmotil G 40 AMV	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Pulmotil G 40 Granulat	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Denemarken	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denemarken	Pulmotil Vet	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Spanje	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanje	PULMOTIL 40	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Frankrijk	Lilly France SA Département Elanco Santé Animale 13 Rue Pagès 92158 Suresnes Cedex Frankrijk	Pulmotil Tilmicosine 40 Porcins	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

Ierland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Verenigd Koninkrijk	Pulmotil G40 Premix	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Nederland	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederland	Pulmotil G40 premix	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G40 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premix voor gemedicineerd voer	40 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

100 g tilmicosine per 1000 g

Lidstaat	Houder van vergunning voor het in de handel brengen	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Oostenrijk	PULMOTIL Prämix 10% - Granulat für Schweine	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
België	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel België	Pulmotil 100 VET Premix	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
België	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte Stoofstraat 52 1000 Brussel België	Pulmotil 100 Granules	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Pulmotil G 100 AMV	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Pulmotil G 100	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Denemarken	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denemarken	Pulmotil Vet	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

Denemarken	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denemarken	Pulmotil Vet Oralt pulver	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Spanje	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanje	PULMOTIL 100	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Ierland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Verenigd Koninkrijk	Pulmotil G100 Premix	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Italië	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italië	PULMOTIL G100 PREMIX	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Luxemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel België	Pulmotil 100 Vet Premix	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Nederland	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederland	Pulmotil G100 premix	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G100 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Verenigd Koninkrijk	Pulmotil G100 Premix	Premix voor gemedicineerd voer	100 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

200 g tilmicosine per 1000 g

Lidstaat	Houder van de handelsvergunning	Fantasienaam	Farmaceutische vorm	Sterkte	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Richter Pharma AG Feldgasse 19 4600 Wels Oostenrijk	Pulmotil Prämix 20%	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens, konijnen	Oraal
België	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52 Stoofstraat 52 1000 Brussel België	Pulmotil 200 VET Premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens, konijnen	Oraal
Tsjechië	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	PULMOTIL 200 prm. ad us. vet.	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Cyprus	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	Pulmotil G200 Premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 100 g	Varkens	Oraal
Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Pulmotil G 20% AMV	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

Duitsland	Lilly Deutschland GmbH Teichweg 3 35396 Gießen Duitsland	Pulmotil G 20%	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Denemarken	Eli Lilly Danmark A/S Elanco Animal Health Nybrovej 110 2800 Lyngby Denemarken	Pulmotil Vet	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Griekenland	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	Pulmotil 200 medicated premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Spanje	Elanco Valquímica, S.A. Avenida de la Industria, 30 28108 – Alcobendas Madrid Spanje	PULMOTIL 200	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Hongarije	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	Pulmotil G 200 premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Ierland	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Verenigd Koninkrijk	Pulmotil G200 Premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

Italië	Eli Lilly Italia Elanco Animal Health Via A. Gramsci, 731-733 50019 Sesto Fiorentino Florence Italië	PULMOTIL G200 PREMIX	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens, konijnen	Oraal
Letland	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	Pulmotil 200 premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Luxemburg	Eli Lilly Benelux N.V. Elanco Animal Health Rue de l'Etuve 52-Bte 1Stoofstraat 52 1000 Brussel België	Pulmotil 200 Vet Premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens, konijnen	Oraal
Nederland	Eli Lilly Nederland B.V. Elanco Animal Health Grootslag 1-5 3991 RA Houten Nederland	Pulmotil G200 premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Polen	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	Pulmontil 200	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Portugal	Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda Rua Dr. António Loureiro Borges, 1-piso 1, Arquiparque, Miraflores 1495-016 Algés Portugal	PULMOTIL G200 Pré Mistura para alimento medicamentoso	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

Roemenië	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	Pulmotil 200 Vet Premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal
Slowakije	Eli Lilly Regional Operation Ges.m.b.H. Elanco Animal Health Kölblgasse 8-10 1030 Wenen Oostenrijk	PULMOTIL G 200	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Mest- varkens	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Elanco Animal Health Eli Lilly and Company Ltd Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL Verenigd Koninkrijk	Pulmotil G200 Premix	Premix voor gemedicineerd voer	200 g tilmicosine per 1000 g	Varkens	Oraal

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE ETIKETTERING

ALGEMENE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN PULMOTIL VET PREMIX

1. Inleiding

Pulmotil VET Premix voor gemedicineerd diervoeder staat op dit moment in 19 EU-lidstaten geregistreerd en is verkrijgbaar in drie verschillende sterkten (40 g, 100 g en 200 g per kg). Het merendeel van de handelsvergunningen is via nationale procedures verleend. Er zijn echter ook handelsvergunningen verleend via twee afzonderlijke wederzijdse-erkenningsprocedures, waarbij Italië en Ierland de rapporterende lidstaten waren.

Deze verwijzing, waartoe België het initiatief nam, hield verband met de verschillende nationale besluiten van de lidstaten met betrekking tot de samenvatting van de productkenmerken van Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix en aanverwante namen.

De voornaamste rubrieken waarin de bestaande samenvattingen van de productkenmerken van elkaar afwijken zijn (onder andere):

- 4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten: in sommige lidstaten is het geneesmiddel geïndiceerd voor konijnen, in andere niet.
- 4.9 Dosering en toedieningsweg: de aanbevolen dosering en de behandelduur variëren per lidstaat.
- 4.11 Wachtijd(en): de lidstaten hanteren verschillende wachttijden voor het product, uiteenlopend van 7 tot 21 dagen voor het slachten van varkens.

2. Discussie

Op verzoek van het CVMP hebben de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen de volgende documentatie voorgelegd:

- een uitputtende lijst van verschillen tussen de samenvattingen van de productkenmerken van het goedgekeurde geneesmiddel in de lidstaten;
- een voorstel voor geharmoniseerde productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter) volgens de meest recente richtsnoeren;
- de relevante gegevens die voorhanden waren ter onderbouwing van de voorgestelde geharmoniseerde productinformatie.

Werkzaamheid bij varkens

Het CVMP heeft voor het preventief gebruik een pilotonderzoek, vier dosisebepalingsstudies en twaalf rapporten over veldonderzoek beoordeeld. Voor het gebruik in het kader van een behandeling zijn de rapporten beoordeeld die zijn opgesteld in het kader van de twee Europese programma's voor klinische veldonderzoeken (negen veldonderzoeken in de eerste fase en tien veldonderzoeken in de tweede fase), alsmede twee aanvullende veldonderzoeksrapporten.

Het CVMP erkent dat een claim m.b.t. de werkzaamheid van tilmicosine bij een dosis van 8-16 mg/kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 200-400 ppm in het voeder) voor een periode van 15 tot 21 dagen voor de behandeling en preventie van luchtweginfecties bij varkens is aangetoond.

De vermelding van het micro-organisme *Haemophilus parasuis* als een van de pathogenen waartegen het middel actief is, moet worden verwijderd. De volgende indicatie is aanvaardbaar: preventie en behandeling van luchtweginfecties bij varkens veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* en andere organismen die gevoelig zijn voor tilmicosine.

Werkzaamheid bij konijnen

Konijnen zijn alleen in Oostenrijk, België, Italië en Luxemburg goedgekeurd als doeldiersoort voor Pulmotil 200 VET Premix. Het CVMP heeft één klinisch onderzoek beoordeeld, alsmede een farmacokinetische/farmacodynamische analyse ter ondersteuning van het gebruik bij luchtweginfecties bij konijnen. Daarnaast heeft het bibliografische gegevens en gegevens met betrekking tot geneesmiddelenbewaking bestudeerd die door de vergunninghouders waren overgelegd. Ten aanzien van de in de samenvattingen van de productkenmerken in Oostenrijk en Italië genoemde indicaties voor gastro-intestinale infecties veroorzaakt door Clostridia, concludeert het CVMP dat er geen gegevens zijn overgelegd die deze claim ondersteunen.

Het CVMP is van mening dat de baten-risicoverhouding voor de doeldiersoort konijn positief is:

- het klinisch veldonderzoek waarbij de aanbevolen dosering werd gebruikt, vertoont weliswaar tekortkomingen, maar de preklinische onderzoeken en de recente MIC-gegevens (*Minimal Inhibitory Concentration*) wijzen erop dat 12,5 mg/kg gedurende 7 dagen de werkzame dosering in voeder is voor de preventie en behandeling van luchtweginfecties bij konijnen veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*;
- konijnen vormen een kleinere diersoort, met specifieke problemen wat betreft de beschikbaarheid van goedgekeurde producten voor diergeneeskundig gebruik;
- het consumptiepatroon en de diverse risicobeheerstappen worden nu in de samenvatting van de productkenmerken beschreven (bacteriologische steekproeven en gevoeligheidstests worden aanbevolen).

Het CVMP kan instemmen met:

- a) De indicatie voor gebruik bij konijnen: preventie en behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica* die gevoelig zijn voor tilmicosine.
- b) Dosering en toedieningsweg: toediening van tilmicosine in het diervoeder in een dosering van 12 mg/kg lichaamsgewicht per dag (overeenkomend met 200 ppm in het diervoeder) gedurende 7 dagen.

Wachttijden

Het CVMP gaat akkoord met het voorstel van de vergunninghouders om de wachttijden voor beide soorten te harmoniseren op grond van de ingediende, voor goedkeuring doorslaggevende onderzoeken naar afbraak van de residuen:

Varkens: 21 dagen

Konijnen: 4 dagen

Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: de voorgestelde 2 jaar is aanvaardbaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden; is niet opgenomen in het voorstel van de vergunninghouders, maar maakt in 3 lidstaten deel uit van de handelsvergunning.

Het CVMP kan niet akkoord gaan met het voorstel van de vergunninghouders de houdbaarheidstermijn na vermenging met voer of met gepelletiseerd voer vast te stellen op “3 maanden, met uitzondering van gemedicineerd voeder dat 30 % tarwe bevat, in welk geval de houdbaarheid beperkt is tot 1 maand”. In maaltijdvoer lijkt de stabiliteit van tilmicosine na 3 maanden opslag bij 25 °C aanvaardbaar, maar in gepelletiseerd voer gedraagt het zich niet hetzelfde. De plotselinge afname van de sterkte van tilmicosine in gepelletiseerd voer dat meer dan 30 % tarwe

bevat, geeft aanleiding tot zorg. De afname vormt een waarschuwing dat er mogelijk nog meer componenten (zoals andere graansoorten) zijn die hetzelfde effect veroorzaken, aangezien in het voorstel van de vergunninghouders geen verklaring voor de afname wordt gegeven en de oorzaak ervan onopgehelderd blijft. Samenvattend is de aanbevolen houdbaarheidstermijn na vermenging met voer of met gepelletiseerd voer voor beide soorten 1 maand.

Harmonisering van de samenvatting van de productkenmerken

Indien de indicaties voor gebruik bij konijnen beperkt blijven tot luchtweginfecties kan het CVMP deze claim aanvaarden. Het CVMP kan eveneens de voorgestelde dosis voor zowel varkens als konijnen aanvaarden, aangezien deze overeenstemmen met die welke in de experimentele studies en in het veld zijn gebruikt.

Het CVMP beveelt voorts de volgende wijzigingen in de door de vergunninghouders voorgestelde samenvatting van de productkenmerken aan:

- Indicatie voor gebruik bij varkens: schrap de verwijzing naar het micro-organisme *Haemophilus parasuis*.
- Contra-indicaties: een nieuwe mededeling opnemen met betrekking tot overgevoeligheid voor tilmicosine.
- Een nieuwe tekst opnemen met betrekking tot terughoudend gebruik: “Met het oog op de waarschijnlijke verschillen (tijd, geografisch) in het optreden van tilmicosineresistentie van bacteriën, worden bacteriologische steekproeven en gevoeligheidstests aanbevolen.”
- De speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient, moeten worden gewijzigd.
- In rubriek 4.9 dienen twee zinnen te worden toegevoegd: “In overeenstemming met de verstrekte informatie is het middel vermengd met een passende hoeveelheid voeder voordat het in het eindproduct werd verwerkt. Voorts heeft de pelletisering plaatsgevonden bij een temperatuur van maximaal 75 °C.”
- De concentratieverhouding in het voer zoals vermeld in de tabellen (4.9) verschilt per sterkte van het geneesmiddel.
- De verwijzing naar rijstkaf dient uit de samenvatting van de productkenmerken te worden verwijderd. Ten aanzien van de lijst van hulpstoffen wordt opgemerkt dat de verschillen in formulering van de verschillende sterkten moeten worden opgelost door per sterkte een afzonderlijke samenvatting van de productkenmerken te gebruiken.
- De houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking moet worden toegevoegd.
- Houdbaarheidstermijn na vermenging met voer of met gepelletiseerd voer: 1 maand.
- De beschrijving van de aard en inhoud van de primaire verpakking moet worden geharmoniseerd.

Na bestudering van de redenen voor verwijzing en het antwoord van de vergunninghouders, concludeert het CVMP dat de baten-risicoverhouding van het middel gunstig is voor gebruik bij zowel varkens als konijnen, behoudens de aanbevolen wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken en de productinformatie (bijlage 1).

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE ETIKETTERING

Overwegende dat:

- de werkzaamheid tegen infecties veroorzaakt door *Haemophilus parasuis* bij varkens niet is aangetoond;
- de contra-indicaties een verwijzing naar overgevoeligheid voor tilmicosine moeten bevatten;

- met het oog op de waarschijnlijke verschillen (tijd, geografisch) in het optreden van tilmicosineresistentie van bacteriën, bacteriologische steekproeven en gevoeligheidstests worden aanbevolen;
- de speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient, moeten worden gewijzigd;
- informatie moet worden verstrekt over het voormengen voorafgaand aan het pelleteren en over de pelleerte temperatuur;
- de vastgestelde concentratieverhouding in het voer verschilt per sterkte van het geneesmiddel;
- de verwijzing naar rijstkaf dient te worden geschrapt;
- de houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking moet worden toegevoegd;
- de houdbaarheidstermijn na vermenging met voer of met gepelletiseerd voer 1 maand is;
- de beschrijving van de aard en inhoud van de primaire verpakking moet worden geharmoniseerd;
- de volledige samenvatting van de productkenmerken moet worden geharmoniseerd in het kader van deze verwijzingsprocedure,

heeft het CVMP wijziging aanbevolen van de handelsvergunningen waarvoor de samenvattingen van de productkenmerken en de etikettering zijn uiteengezet in bijlage III voor Pulmotil 40 VET Premix, Pulmotil 100 VET Premix, Pulmotil 200 VET Premix en aanverwante namen.

BIJLAGE III
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Landspecifieke gegevens invullen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine (als fosfaat) 40 g/kg

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine (als fosfaat) 100 g/kg

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine (als fosfaat) 200 g/kg

Zie rubriek 6.1 voor een volledige lijst van hulpstoffen

3. FARMACEUTISCHE VORM

Premix voor gemedicineerd voer.

Geelbruinachtige tot roodbruinachtige vrijlopende korrels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Varkens en konijnen.

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

Varkens: preventie en behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* en andere organismen die gevoelig zijn voor tilmicosine.

Konijnen: preventie en behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, die gevoelig zijn voor tilmicosine.

4.3 Contra-indicaties

Paarden of andere paardachtigen mogen geen toegang hebben tot voer dat tilmicosine bevat. Paarden die worden gevoerd met voer dat met tilmicosine is gemedicineerd, kunnen tekenen van toxiciteit vertonen, waaronder lethargie, anorexie, verminderde voerconsumptie, dunne mest, koliek, opgezette buik en overlijden.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor tilmicosine of voor een van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

In de praktijk is bekend dat bij het uitbreken van een luchtweginfectie acuut zieke dieren gebrek aan eetlust vertonen en dus parenteraal moeten worden behandeld.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Onoordeelkundig gebruik van het product kan het aantal bacteriën doen toenemen dat resistent is tegen tilmicosine, waardoor de doeltreffendheid van behandeling met aan tilmicosine verwante stoffen kan afnemen.

Wanneer het product wordt gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het officiële nationale en regionale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Met het oog op de waarschijnlijke verschillen (tijd, geografisch) in het optreden van tilmicosineresistentie van bacteriën worden bacteriologische steekproeven en gevoeligheidstests aanbevolen.

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

- Tilmicosine kan leiden tot irritatie. Macroliden, zoals tilmicosine, kunnen na injectie, inhalatie, ingestie of contact met huid of ogen ook overgevoeligheid (allergie) veroorzaken. Overgevoeligheid voor tilmicosine kan leiden tot kruisreacties met andere macroliden en omgekeerd. Allergische reacties op deze stoffen kunnen incidenteel ernstig zijn en daarom moet direct contact worden vermeden.
- Om blootstelling tijdens de bereiding van het gemedicineerde voer te voorkomen, moeten een overall, veiligheidsbril en ondoorlatende handschoenen worden gedragen, evenals een halfgelaatsmasker voor eenmalig gebruik conform de Europese standaard EN149 of een herbruikbaar stofmasker conform de Europese standaard EN140 met een filter volgens EN143. Bij het verwerken van dit product niet eten, drinken of roken. Na gebruik de handen wassen.
- Na ongewild inslikken de mond onmiddellijk uitspoelen met water en een arts raadplegen. Bij ongewilde aanraking met de huid moet de huid onmiddellijk grondig met water en zeep worden gewassen. Bij ongewilde aanraking met de ogen moeten de ogen overvloedig met schoon stromend water worden gespoeld.
- Het product niet verwerken als u allergisch bent voor bestanddelen van het geneesmiddel.
- Bij ontwikkeling van symptomen na blootstelling, zoals huiduitslag, dient een arts te worden geraadpleegd en hem deze waarschuwing te worden getoond. Zwelling van gezicht, lippen en ogen of ademhalingsproblemen zijn ernstiger verschijnselen die dringende medische zorg vereisen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In zeer zeldzame gevallen kan de voeriname afnemen (inclusief weigering van voer) bij dieren die gemedicineerd voer krijgen toegediend. Deze bijwerking is van voorbijgaande aard.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

De veiligheid van tilmicosine is niet bewezen bij fokberen.

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

Geen, voor zover bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

De inname van gemedicineerd voer hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie tilmicosine dienovereenkomstig worden aangepast.

Gebruik deze formule:

$$\text{kg premix/ton voer} = \frac{\text{dosispercentage (mg/kg lichaamsgewicht)} \times \text{lichaamsgewicht (kg)}}{\text{dagelijkse voerinname (kg)} \times \text{premixsterkte (g/kg)}}$$

Varkens

Toediening van tilmicosine in het voer in een dosis van 8 tot 16 mg/kg lichaamsgewicht/dag (equivalent aan 200 tot 400 ppm in het voer) gedurende een periode van 15 tot 21 dagen.

Indicatie	Dosis tilmicosine	Duur van de behandeling	Percentage in het voer
Preventie en behandeling van luchtweginfecties	8-16 mg/kg lichaamsgewicht/dag	15 tot 21 dagen	1-2 kg Pulmotil 200 Vet Premix/ton
			2-4 kg Pulmotil 100 Vet Premix/ton
			5-10 kg Pulmotil 40 Vet Premix/ton

Konijnen

Toediening van tilmicosine in het voer in een dosis van 12 mg/kg lichaamsgewicht/dag (equivalent aan 200 ppm in het voer) gedurende een periode van 7 dagen.

Indicatie	Dosis tilmicosine	Duur van de behandeling	Percentage in het voer
Preventie en behandeling van luchtweginfecties	12 mg/kg lichaamsgewicht/dag	7 dagen	1 kg Pulmotil 200 Vet Premix/ton
			2 kg Pulmotil 100 Vet Premix/ton
			5 kg Pulmotil 40 Vet Premix/ton

Om een goede vermenging te verkrijgen moet het product eerst worden gemengd met een geschikte hoeveelheid voer voordat het aan het uiteindelijke voer wordt toegevoegd.

Dit product kan in gepelletiseerd voer worden verwerkt, waarbij pelletisering gedurende de minimale tijd bij een temperatuur van ten hoogste 75 °C heeft plaatsgevonden.

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

Er zijn geen symptomen van overdosering waargenomen bij varkens die voer kregen met een hoeveelheid tilmicosine tot 80 mg/kg lichaamsgewicht (equivalent aan 2000 ppm in het voer of tien maal de aanbevolen dosis) gedurende 15 dagen.

4.11 Wachtijd(en)

Varkens: 21 dagen

Konijnen: 4 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

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

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tilmicosine is een semisynthetisch antibioticum van de groep van de macroliden en zou van invloed zijn op de eiwitsynthese. Het middel vertoont bacteriostatische werking, maar kan in hoge concentraties ook bactericide zijn. Deze antibacteriële werking is overwegend gericht tegen grampositieve micro-organismen en tegen bepaalde gramnegatieve micro-organismen en *Mycoplasma* afkomstig van runderen, varkens, schapen en vogels. De werking is specifiek aangetoond tegen de volgende micro-organismen:

varkens: Mycoplasma hyopneumoniae, Pasteurella multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae;

konijnen: Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus en Bordetella bronchoseptica.

Wetenschappelijke bewijzen duiden op een synergistische werking van macroliden met het afweersysteem van de gastheer. Macroliden lijken het doden van bacteriën door middel van fagocytose te versterken. Aangetoond is dat tilmicosine *in vitro* in alveolaire macrofagen de replicatie van het 'Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome'-virus (PRRS-virus of abortus blauw) dosisafhankelijk remt.

Er is kruisresistentie tussen tilmicosine en andere macroliden en lincomycine waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Varkens:

Absorptie: na orale toediening aan varkens van een dosis van 400 mg tilmicosine/kg voer (equivalent aan ongeveer 21,3 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht/dag) verplaatst tilmicosine zich snel uit het serum naar gebieden met een lage pH. De hoogste concentratie in het serum ($0,23 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$) is gemeten op dag 10 van toediening van de medicatie, maar bij 3 van de 20 onderzochte dieren zijn geen concentraties hoger dan de bepalingsgrens ($0,10 \mu\text{g/ml}$) gevonden. De concentraties in de longen namen tussen dag 2 en 4 snel toe, maar na vier dagen toediening werden geen significante veranderingen meer gemeten. De maximale concentratie in longweefsel ($2,59 \pm 1,01 \mu\text{g/ml}$) werd gemeten op dag 10 van toediening van de medicatie.

Na toediening van een dosis van 200 mg tilmicosine/kg voer (equivalent aan ongeveer 11,0 mg/kg/dag) zijn bij 3 van de 20 onderzochte dieren plasmaconcentraties hoger dan de bepalingsgrens ($0,10 \mu\text{g/ml}$) gevonden. Meetbare tilmicosinespiegels werden gevonden in longweefsel waarbij de hoogste concentratie ($1,43 \pm 1,13 \mu\text{g/ml}$) werd gemeten op dag 10 van toediening van de medicatie.

Distributie: na orale toediening wordt tilmicosine door het hele lichaam gedistribueerd met bijzonder hoge spiegels in de longen en macrofagen van het longweefsel. Het middel wordt ook in het lever- en nierweefsel gedistribueerd.

Konijnen:

Absorptie: de absorptie na orale toediening aan konijnen in een enkele dosis van 12 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht verloopt snel. Maximumconcentraties werden in 30 minuten bereikt, met een C_{max} van $0,35 \mu\text{g/ml}$. De plasmaconcentraties van tilmicosine daalden binnen 2 uur tot $0,1 \mu\text{g/ml}$ en na 8 uur tot $0,02 \mu\text{g/ml}$. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 22 uur.

Distributie: na orale toediening wordt tilmicosine door het hele lichaam gedistribueerd, waarbij bijzonder hoge spiegels in de longen worden gevonden. Na 5 dagen behandeling met gemediceerd

voer in een dosis van 200 ppm Pulmotil, waren de concentraties tilmicosine in longweefsel $192 \pm 103 \mu\text{g/g}$.

Voor beide diersoorten:

Biotransformatie: er worden diverse metabolieten gevormd, met T1 als belangrijkste. Het grootste deel van tilmicosine wordt echter onveranderd uitgescheiden.

Eliminatie: na orale toediening wordt tilmicosine voornamelijk via de gal uitgescheiden in de feces, slechts een klein gedeelte wordt via de urine uitgescheiden.

Milieukeukenmerken

De blootstelling van het milieu vindt voornamelijk plaats via het uitrijden van de mest op landbouwgrond. Tilmicosine desintegreert langzaam in de bodem. Om de bodem en het grondwater te beschermen mag de mest van varkens niet over grasland worden verspreid en bij verspreiding over akkerland moet tot een diepte van 30 cm worden geploegd. Milieuonderzoeken hebben aangetoond dat het gebruik van Pulmotil Premix volgens de aanwijzingen naar verwachting het milieu niet zal aantasten.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Voor producten met 40 en 100 g tilmicosine/kg: Voor producten met 200 g tilmicosine/kg:

Gemalen maïskolfspillen
Sojabonenolie
(zoals vermeld in de Europese Farmacopee)
Sojabonenschroot

Gemalen maïskolfspillen
Sojabonenolie

6.2 Onverenigbaarheden

Niet toevoegen aan voer met bentoniet.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheidstermijn na verwerking in de maaltijd of in gepelleteerd voer: 1 maand.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Op een droge plaats bewaren.

Niet bewaren boven 25 °C.

Tegen direct zonlicht beschermen.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Producten met 40 en 100 g tilmicosine/kg worden verpakt in:

1. een zak van polyethyleen/polyamide/polyethyleen (binnenlaag) met 10 kg product of
2. een zak van papier/polyethyleen/aluminium/polyethyleen/papier met 2 kg, 5 kg of 10 kg product.

Product met 200 g tilmicosine/kg wordt verpakt in:

1. een zak van polyethyleen/polyamide/polyethyleen (binnenlaag) met 10 kg product of

2. een voorgevormde blokbodemzak van 1 kg gemaakt van een laminaat van papier/polyethyleen/aluminium/polyethyleen/papier, hetzij dichtgestikt hetzij door warmte gesloten.

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.

Zie de rubriek over de milieukeurmerken.

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

{Landspecifieke gegevens invullen}

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

{Landspecifieke gegevens invullen}

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Landspecifieke gegevens invullen

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

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine (als fosfaat) 40 g/kg

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine (als fosfaat) 100 g/kg

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine (als fosfaat) 200 g/kg

3. FARMACEUTISCHE VORM

Premix voor gemedicineerd voer

4. VERPAKKINGSGROOTTE

40 g/kg premix:

2 kg, 5 kg en 10 kg

100 g/kg premix:

2 kg, 5 kg en 10 kg

200 g/kg: 1 kg en 10 kg

5. DIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varkens

Konijnen

6. INDICATIE(S)

Varkens: preventie en behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Mycoplasma hyopneumoniae*, *Pasteurella multocida* en andere organismen die gevoelig zijn voor tilmicosine.

Konijnen: preventie en behandeling van luchtweginfecties veroorzaakt door *Pasteurella multocida* en *Bordetella bronchiseptica*, die gevoelig zijn voor tilmicosine.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Toediening in het voer.

Lees vóór gebruik de bijsluiter aan de achterzijde van de zak.

Varkens

Toediening van tilmicosine in het voer in een dosis van 8 tot 16 mg/kg lichaamsgewicht/dag (equivalent aan 200 tot 400 ppm in het voer) gedurende een periode van 15 tot 21 dagen.

Konijnen

Toediening van tilmicosine in het voer in een dosis van 12 mg/kg lichaamsgewicht/dag (equivalent aan 200 ppm in het voer) gedurende 7 dagen.

Niet toevoegen aan voer met bentoniet.

Om een goede vermenging te verkrijgen moet het product eerst worden gemengd met een geschikte hoeveelheid voer voordat het aan het uiteindelijke voer wordt toegevoegd.

Dit product kan in gepelletiseerd voer worden verwerkt, waarbij pelletisering gedurende de minimale tijd bij een temperatuur van ten hoogste 75 °C heeft plaatsgevonden.

8. WACHTTIJD

Varkens: 21 dagen

Konijnen: 4 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Paarden en andere paardachtigen mogen geen toegang hebben tot gemedicineerd voer dat tilmicosine bevat.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tilmicosine dienen contact met het product te vermijden.

Bij het mengen van het diergeneesmiddel en het verwerken van het gemedicineerde voer moet direct contact met ogen, huid en slijmvliezen worden vermeden. Hierbij moeten persoonlijke beschermingsmiddelen worden gedragen.

Na ongewild inslikken dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en hem het etiket te worden getoond.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP Na openen binnen 3 maanden gebruiken.

Na verwerking in de maaltijd of in gepelletiseerd voer binnen 1 maand gebruiken.

11. SPECIALE VOORZORGSMAAATREGELEN BIJ BEWAREN

Op een droge plaats bewaren.

Niet bewaren boven 25 °C.

Tegen direct zonlicht beschermen.

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

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten ervan dienen in overeenstemming met de lokale 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
--

{Landspecifieke gegevens invullen}

16. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

{Landspecifieke gegevens invullen}

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Partij