

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Tilmovet 300 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en schapen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine 300 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Propyleenglycol (E1520)	250 mg
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)	
Water voor injecties	

Heldere gele tot geelbruine oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS**3.1 Doeldiersoort(en)**

Rund en schaap.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort**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*.

3.3 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 één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Schaap

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

Het is belangrijk om de lammeren zorgvuldig te wegen om overdosering te voorkomen.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoort(en):

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tilmicosine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden, lincosamiden en streptogramine B verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

Het voederen van kalveren met afvalmelk die resten van tilmicosine bevat, moet tot het einde van de wachtperiode voor melk worden vermeden (behalve tijdens de colostrale fase), want hierdoor kunnen bacteriën met antimicrobiële resistentie in de darmflora van het kalf worden geselecteerd en kan de fecale uitscheiding van deze bacteriën toenemen.

Bij gebruik van het diergeneesmiddel moet rekening worden gehouden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.

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

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

Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN DODELIJK ZIJN –
WEES UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE
VOORKOMEN EN VOLG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN
ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN STIPT OP**

- Het diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met het diergeneesmiddel gevulde spuit voorzien van een naald. De naald mag alleen op de spuit worden gezet 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 ervoor dat de dieren goed vaststaan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk nooit alleen als u het diergeneesmiddel gebruikt.

- In geval van accidentele zelfinjectie dient **ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en de bijsluiters of het etiket te worden getoond. 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 onderzoeken met honden induceerde tilmicosine een negatief inotroop effect met een daaropvolgende tachycardie en een daling van de systemische arteriële bloeddruk en arteriële polsdruk.

DIEN GEEN ADRENALINE OF BÈTA-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 linkerventrikel en 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 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 Nationale Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC) op: 070 245 245

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund en schaap:

Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren):	Gaan liggen, gebrek aan coördinatie, convulsies
Onbepaalde frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)	Zwelling op de injectieplaats ¹ Dood ²

¹ Zacht en diffuus. Verdwijnt binnen vijf tot acht dagen.

² Sterfte van runderen is waargenomen na een enkele intraveneuze dosis van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na de subcutane injectie van doses van 150 mg/kg lichaamsgewicht met tussenpozen van 72 uur. Bij varkens heeft intramusculaire injectie van 20 mg/kg lichaamsgewicht geleid tot sterfte. Schapen zijn gestorven na een enkele intraveneuze injectie van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht:

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

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelende dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie tussen macroliden en ionoforen werd bij sommige diersoorten vastgesteld.

Tilmicosine kan de antibacteriële werking van bèta-lactam-antibiotica verminderen.

Niet gelijktijdig met andere bacteriostatische antimicrobiële stoffen gebruiken.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik

Gebruik 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml diergeneesmiddel per 30 kg lichaamsgewicht).

Rund

Wijze van toediening:

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden. Dit om onderdosering te vermijden.

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de spuit van de naald. Laat de naald in de injectieflacon zitten. 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 de lammeren zorgvuldig te wegen om overdosering 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 spuit van de naald. Laat de naald in de injectieflacon zitten. 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.

Als binnen 48 uur geen verbetering optreedt, moet de diagnose worden bevestigd.

Vermijd tijdens het gebruik contaminatie van de injectieflacon. De injectieflacon moet visueel worden gecontroleerd op vreemde deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk. Als een van beide wordt waargenomen, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.

De dop mag niet meer dan 15 keer worden aangeprikt. Om overmatig aanprikken van de stop te vermijden, moet een gepaste multidosisspuit worden gebruikt.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiften)

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. Zoals verwacht, ontwikkelde 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 doses (150 mg/kg lichaamsgewicht) veroorzaakten ataxie, lethargie en het 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.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachttime(en)

Rund

Vlees en slachtafval: 70 dagen.

Melk: 36 dagen.

Als het diergeneesmiddel aan koeien tijdens de droogstand of aan drachtige vaarzen wordt toegediend (overeenkomstig rubriek 3.7 hierboven), mag de melk tot 36 dagen na het kalven niet voor humane consumptie worden gebruikt.

Schaap

Vlees en slachtafval: 42 dagen.

Melk: 18 dagen.

Als het diergeneesmiddel aan ooien tijdens de droogstand of aan drachtige ooien wordt toegediend (overeenkomstig rubriek 3.7 hierboven), mag de melk tot 18 dagen na het lammeren niet voor humane consumptie worden gebruikt.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code:

QJ01FA91

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Tilmicosine is voornamelijk een bactericide semisynthetisch antibioticum van de macrolidengroep. Verondersteld wordt dat het de eiwitsynthese beïnvloedt. Het heeft een bacteriostatische werking, maar in hoge concentraties kan het bactericide zijn. Deze antibacteriële werking is voornamelijk gericht tegen grampositieve micro-organismen, alsook tegen bepaalde gramnegatieve micro-organismen en Mycoplasmata 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.

Wetenschappelijk 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 linkerventrikel 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.

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

Macroliden inhiberen eiwitsynthese door reversibele binding aan de 50S ribosomale subunit. Bacteriële groei wordt gehinderd door inductie van de scheiding van het peptidyl-transfer-RNA van het ribosoom tijdens de elongatiefase.

Ribosomaal methylase, gecodeerd door het erm-gen, kan resistentie induceren tegen macroliden door verandering van ribosomale bindingsplaats.

Het gen dat codeert voor een effluxmechanisme, mef, veroorzaakt ook een matig niveau van resistentie.

Resistentie wordt ook veroorzaakt door een effluxpomp die de cellen actief bevrijdt van de macrolide. Deze effluxpomp wordt chromosomaal gemedieerd door de acrAB-genen.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Er zijn verscheidene onderzoeken verricht. De resultaten laten zien dat, wanneer het diergeneesmiddel 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
Vleesvee	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 verspreid, 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-demethyltilmicosine). Het merendeel van de tilmicosine wordt echter onveranderd 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.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Amberkleurige injectieflacons van 25 ml, type I-glas, amberkleurige injectieflacons van 50 ml, 100 ml en 250 ml, type II-glas, afgesloten met type I broombutyl stopper en aluminium felscapsule, geleverd in kartonnen dozen. Eén injectieflacon per doos.

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

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de

lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

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

Huvepharma NV

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

BE-V553511 (type I-glas injectieflacons)

BE-V553520 (type II-glas injectieflacons)

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 03/02/2020

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

22/10/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.eur.opa.eu/veterinary>).