

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Tildosin, 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater/kunstmelk voor runderen, varkens, kippen en kalkoenen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine (als tilmicosinefosfaat): 250 mg

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Dinatriumedetaat	2.0 mg
Propylgallaat (E310)	0.2 mg
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH aanpassing)	
Gepurificeerd water	

Heldere, gele tot bruine oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Rund (niet-herkauwend kalf), varken, kip (m.u.v. hennen die eieren voor humane consumptie produceren) en kalkoen.

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Kalf: Voor de behandeling en metafylaxe van bovine luchtwegaandoeningen, geassocieerd met *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* en *M. dispar*, gevoelig voor tilmicosine.

Varken: Voor de behandeling en metafylaxe van luchtwegaandoeningen, geassocieerd met *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Mycoplasma hyopneumoniae*, gevoelig voor tilmicosine.

Kip: Voor de behandeling en metafylaxe van luchtwegaandoeningen, geassocieerd met *Mycoplasma gallisepticum* en *M. synoviae*, gevoelig voor tilmicosine.

Kalkoen: Voor de behandeling en metafylaxe van luchtwegaandoeningen, geassocieerd met *Mycoplasma gallisepticum* en *M. synoviae*, gevoelig voor tilmicosine.

De aanwezigheid van de ziekte in het koppel moet zijn vastgesteld voordat het diergeneesmiddel wordt toegepast.

3.3 Contra-indicaties

Voorkom dat paarden en andere paardachtigen toegang hebben tot tilmicosine-bevattend drinkwater. Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Belangrijk: Moet worden verdund vóór toediening aan dieren.

Varkens, kippen en kalkoenen: De waterconsumptie moet worden gemonitord om een adequate dosering te garanderen. Indien de waterconsumptie niet overeenkomt met de hoeveelheid waarvoor de geadviseerde concentratie is berekend, moet de concentratie van het diergeneesmiddel zodanig worden aangepast dat de geadviseerde dosering door de dieren zal worden opgenomen, of dient andere medicatie te worden overwogen.

De opname van drinkwater door dieren kan zijn veranderd als gevolg van ziekte. In geval van onvoldoende opname van water of kunstmelk, dienen dieren parenteraal te worden behandeld met een geschikt injecteerbaar diergeneesmiddel.

Herhaald gebruik van het diergeneesmiddel moet worden voorkomen door verbetering van managementpraktijken en grondige reiniging en desinfectie.

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.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

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

Alleen voor oraal gebruik. Bevat dinatriumedetaat; niet injecteren.

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van identificatie en gevoeligheidstesten van de doelpathogeen/-pathogenen. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op epidemiologische informatie en kennis van de gevoeligheid van de doelpathogenen op bedrijfsniveau, of op lokaal/regionaal niveau.

Het diergeneesmiddel dient gebruikt te worden in overeenstemming met het officiële, nationale en lokale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

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

Tilmicosine kan irritatie induceren. Macroliden, zoals tilmicosine, kunnen ook overgevoeligheid (allergie) veroorzaken na injectie, inhalatie, inname of contact met de huid of de ogen. Overgevoeligheid voor tilmicosine kan leiden tot kruisreacties met andere macroliden en vice versa. Allergische reacties op deze stoffen kunnen soms ernstig zijn en daarom dient direct contact te worden vermeden.

Om blootstelling tijdens bereiding van het gemedicineerde drinkwater of de kunstmelk te voorkomen, draag een overall, veiligheidsbril en ondoordringbare handschoenen. Eet, drink of rook niet tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel. Was de handen na gebruik.

In geval van accidentele inname, spoel de mond direct met water, en raadpleeg onmiddellijk een arts en toon deze de bijsluiter of het etiket. In geval van accidenteel huidcontact, was grondig met zeep en water. In geval van accidenteel contact met de ogen, was de ogen met veel schoon, stromend water.

Hanteer het diergeneesmiddel niet als u allergisch bent voor ingrediënten in het diergeneesmiddel.

Als u symptomen ontwikkelt na blootstelling, zoals huidirritatie, vraag medisch advies en toon de arts deze waarschuwing. Zwelling van het gezicht, de lippen en de ogen of moeilijkheden met ademen zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische aandacht.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Rund, varken, kip en kalkoen:

Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Verminderde wateropname
--	-------------------------

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 het etiket voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht, lactatie of legvogels:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht, lactatie of leg. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten-risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tilmicosine kan de antibacteriële activiteit van beta-lactam antibiotica verminderen. Niet gelijktijdig gebruiken met bacteriostatische antimicrobiële middelen.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Alleen voor oraal gebruik. Het diergeneesmiddel moet vóór toediening worden verdund in drinkwater (varken, kip, kalkoen) of kunstmelk (kalf).

Kalf: 12,5 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml diergeneesmiddel per 20 kg lichaamsgewicht), tweemaal daags, gedurende 3 – 5 opeenvolgende dagen.

Varken: 15 – 20 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht/dag (overeenkomend met 6 – 8 ml diergeneesmiddel per 100 kg lichaamsgewicht per dag), gedurende 5 opeenvolgende dagen, wat kan worden bereikt door het toevoegen van 200 mg tilmicosine per liter (overeenkomend met 80 ml diergeneesmiddel per 100 liter).

Kip: 15 – 20 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht/dag (overeenkomend met 6 – 8 ml diergeneesmiddel per 100 kg lichaamsgewicht per dag), gedurende 3 opeenvolgende dagen, wat kan worden bereikt door het toevoegen van 75 mg tilmicosine per liter (overeenkomend met 30 ml diergeneesmiddel per 100 liter).

Kalkoen: 10 – 27 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht/dag (overeenkomend met 4 – 11 ml diergeneesmiddel per 100 kg lichaamsgewicht per dag), gedurende 3 opeenvolgende dagen, wat kan worden bereikt door het toevoegen van 75 mg tilmicosine per liter (overeenkomend met 30 ml diergeneesmiddel per 100 liter).

Op basis van de aanbevolen dosis en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\text{ml diergeneesmiddel per liter drinkwater per dag} = [\text{ml diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag} \times \text{gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}] / \text{gemiddelde dagelijkse wateropname (l/dier)}.$$

Eén 960 ml fles met diergeneesmiddel is voldoende om 1200 liter drinkwater voor varkens of 3200 liter drinkwater voor kippen of kalkoenen te medicineren. Eén 5040 ml jerrycan is voldoende om 6300 liter drinkwater voor varkens of 16800 liter drinkwater voor kippen of kalkoenen te medicineren.

Eén 960 ml fles en 5040 ml jerrycan met diergeneesmiddel zijn voldoende om kunstmelk te medicineren voor respectievelijk 48 – 80 en 252 – 420 kalveren van 40 kg lichaamsgewicht, afhankelijk van de duur van de behandeling.

Om een juiste dosering te waarborgen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden.

De benodigde dosis moet met correct gekalibreerde weegapparatuur worden afgewogen.

Er dient slechts voldoende gemedicineerd drinkwater te worden bereid om de dagelijkse behoefte te dekken.

Het gemedicineerde water dient de enige bron van drinkwater voor de dieren te zijn gedurende de hele behandelperiode.

Wateropname moet tijdens medicatie op frequente intervallen worden gemonitord.

Na het einde van de medicatieperiode dient het watervoorzieningssysteem correct te worden gereinigd om opname van subtherapeutische hoeveelheden van de actieve stof te voorkomen.

Gemedicineerd drinkwater dient elke 24 uur vers te worden bereid. Gemedicineerde kunstmelk dient elke 6 uur vers te worden bereid.

Het diergeneesmiddel moet voor gebruik worden verdund met water of kunstmelk en de concentratie van de vooroplossing moet niet hoger zijn dan 200 ml diergeneesmiddel/liter (oftewel 1 op 5). De laagste concentraties van het diergeneesmiddel waarbij stabiliteit kan worden gegarandeerd zijn 0,3 ml diergeneesmiddel/liter drinkwater en 0,7 ml diergeneesmiddel/liter kunstmelk.

De inname van gemedicineerd water/kunstmelk is afhankelijk van de klinische conditie van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen moet de concentratie van tilmicosine mogelijk dienovereenkomstig worden aangepast.

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

Met uitzondering van een lichte daling van de melkconsumptie werden er geen symptomen van overdosering gezien in kalveren die tweemaal daags doseringen werden toegediend van vijfmaal de maximaal geadviseerde dosis of gedurende tweemaal de maximaal geadviseerde behandelduur.

Als varkens drinkwater met 300 of 400 mg tilmicosine/liter (overeenkomend met 22,5 – 40 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht of 1,5 – 2 maal de geadviseerde concentratie) aangeboden krijgen, vertonen dieren vaak een verminderde wateropname. Ondanks dat dit een zelflimiterend effect op tilmicosine-opname heeft, kan dit in extreme omstandigheden tot dehydratie leiden. Dit kan worden gecorrigeerd door het verwijderen van het gemedicineerde drinkwater en vervangen door vers ongemediceerd water.

Er werden geen symptomen van overdosering gezien bij kippen die drinkwater met hoeveelheden tilmicosine tot 375 mg/liter (overeenkomend met 75 – 100 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht of vijfmaal de geadviseerde dosis) gedurende 5 dagen kregen; dagelijkse behandeling met 75 mg tilmicosine/liter (overeenkomend met de maximale geadviseerde dosis) gedurende 10 dagen resulteerde in een verlaging van de fecale consistentie.

Er werden geen symptomen van overdosering gezien bij kalkoenen die drinkwater met hoeveelheden tilmicosine tot 375 mg/liter (overeenkomend met 50 – 135 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht of vijfmaal de geadviseerde dosis) gedurende 3 dagen kregen; dagelijkse behandeling met 75 mg tilmicosine/liter (overeenkomend met de maximale geadviseerde dosis) gedurende 6 dagen resulteerde ook niet in symptomen van overdosering.

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 Wachtijd(en)

Kalf:	vlees en slachtafval:	42 dagen
Varken:	vlees en slachtafval:	14 dagen
Kip:	vlees en slachtafval:	12 dagen
Kalkoen:	vlees en slachtafval:	19 dagen

Niet goedgekeurd voor gebruik bij dieren die melk voor humane consumptie produceren.

Niet gebruiken bij vogels die eieren voor humane consumptie produceren.

Niet gebruiken binnen 2 weken vóór het begin van de legperiode.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code:

QJ01FA91

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Tilmicosine is een semi-synthetisch antibioticum uit de macrolidengroep en zou de eiwitsynthese beïnvloeden. Het heeft bacteriostatische activiteit maar in hoge concentraties kan het bactericide zijn.

Tilmicosine is vooral actief tegen Gram-positieve bacteriën, al zijn sommige Gram-negatieve bacteriën en mycoplasmata ook gevoelig voor deze stof. Activiteit is specifiek aangetoond tegen de volgende micro-organismen:

- Kalveren: *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Mycoplasma bovis* en *M. dispar*.
- Varkens: *Pasteurella multocida*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Mycoplasma hyopneumoniae*
- Kippen en kalkoenen: *Mycoplasma gallisepticum* en *Mycoplasma synoviae*.

NCCLS breekpunten	resistent	intermediar	gevoelig
Boviene <i>Pasteurella</i> spp	≥ 32 µg/ml	16 µg/ml	≤ 8 µg/ml
Porciene <i>Pasteurella multocida</i>	≥ 32 µg/ml		≤ 16 µg/ml
Porciene <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	≥ 32 µg/ml		≤ 16 µg/ml

Wetenschappelijk bewijs suggereert dat macroliden synergistisch werken met het immuunsysteem van de gastheer. Macroliden lijken het doden van bacteriën door fagocyten te stimuleren. Het is aangetoond dat tilmicosine in vitro de replicatie van het Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus in alveolaire macrofagen op een dosisafhankelijke wijze remt.

Kruisresistentie tussen tilmicosine en andere macroliden en lincomycine is waargenomen. Macroliden remmen de eiwitsynthese door reversibele binding aan de 50S ribosomale subunit. Bacteriële groei wordt geremd door inductie van de splitsing van peptidyl transfer RNA van het ribosoom gedurende de elongatiefase.

Ribosomale methylase, gecodeerd door het erm-gen, kan resistentie veroorzaken in macroliden door verandering van de ribosomale bindingsplaats.

Het gen dat codeert voor een influxmechanisme, mef, veroorzaakt een matige graad van resistentie. Resistentie kan ook veroorzaakt worden door een effluxpomp die actief het macrolide uit de cellen verwijdt. Deze effluxpomp wordt chromosomaal gemedieerd door genen die worden aangeduid als *acrAB*-genen.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Hoewel bloedconcentraties van tilmicosine laag zijn, is er pH-afhankelijke macrofaag accumulatie van tilmicosine in ontstoken weefsels.

Kalveren: al 6 uur na orale toediening van 25 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht/dag in kunstmelk, werd een gemiddelde concentratie actieve stof van 3,1 µg/g gedetecteerd in longweefsel. 78 uur na de start van de behandeling was de tilmicosineconcentratie in longweefsel 42,7 µg/g. Therapeutisch effectieve tilmicosineconcentraties werden tot 60 uur na behandeling gemeten.

Varkens: na orale toediening van 200 mg tilmicosine/l drinkwater waren de gemiddelde concentraties actieve stof die in longweefsel, alveolaire macrofagen en bronchiaal epitheel werden gedetecteerd respectievelijk 1,44 µg/ml, 3,8 µg/ml en 7,4 µg/g.

Kippen: al 6 uur na orale toediening van 75 mg tilmicosine/l drinkwater, de gemiddelde concentraties actieve stof die in long- en alveolair weefsel werden gedetecteerd respectievelijk 0,63 µg/g en 0,30 µg/g. 48 uur na de start van de behandeling waren de tilmicosineconcentraties in long- en alveolair weefsel respectievelijk 2,3 µg/g en 3,29 µg/g.

Kalkoenen: na orale toediening van 75 mg tilmicosine/l drinkwater waren de gemiddelde concentraties die 5 dagen na de start van de behandeling in longweefsel, luchtzakweefsel en plasma werden gedetecteerd respectievelijk 1,89 µg/ml, 3,71 µg/ml en 0,02 µg/g. De hoogste gemiddelde tilmicosineconcentratie die werd gedetecteerd voor longweefsels was 2,19 µg/g op 6 dagen; voor luchtzakweefsel 4,18 µg/g op 2 dagen en in plasma 0,172 µg/g op 3 dagen.

Milieukenmerken

Het werkzame bestanddeel tilmicosine is persistent in de bodem.

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: 3 jaar.

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

Houdbaarheid na verdunning in drinkwater: 24 uur.

Houdbaarheid na verdunning in kunstmelk: 6 uur.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Beschermen tegen bevriezing.

Beschermen tegen licht.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

- HDPE fles met LDPE schroefdop met een inhoud van 960 ml diergeneesmiddel;
- HDPE jerrycan met HDPE schroefdop met een inhoud van 5040 ml diergeneesmiddel.

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

Dopharma Research B.V.

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

BE-V530951 (Fles)

BE-V531040 (Jerrycan)

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 12/06/2018

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

21/01/2025

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

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