

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam, bestanddeel:

Tilmicosin 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	250mg
Fosforzuur (om de pH te regelen)	
Water voor injectie	

3. KLINISCHE GEGEVENS

Heldere, geelachtige tot bruingele oplossing.

3.1 Doeldiersoorten

Rund en schaap.

3.2 Indicatie(s) voor gebruik voor elke 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*.

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 een 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*.

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.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

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

Waar mogelijk dient het product enkel gebruikt te worden op basis van gevoeligheidstesten.

Wanneer het product anders wordt gebruikt dan aangegeven kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tilmosin verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macroliden en lincomycine verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

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

Waarschuwingen voor de gebruiker:

Het injecteren van tilmosine bij mensen kan fataal zijn – Wees uiterst voorzichtig om accidentele zelfinjectie te vermijden en volg de toedieningsinstructies en de onderstaande richtlijnen stipt.

- Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie om zelfinjectie te voorkomen.
- Het product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met het diergeneesmiddel 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.
- Zorg dat de dieren correct vast staan, ook de dieren in de directe omgeving.
- Werk nooit alleen als u het diergeneesmiddel gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiters worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

Overige voorzorgsmaatregelen:

- 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 tilimicosine 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 tilimicosine met zekerheid is bevestigd.

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

Dien geen adrenaline of beta-adrenaline antagonisten zoals propranolol toe.

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilimicosine geïnduceerde letaliteit.

Bij honden bleek intraveneuze toediening van calciumchloride een positief effect te hebben op de inotrope status van het linker ventrikel alsook 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 tilimicosine 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 tilimicosine 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 Antigifcentrum op tel: 070 245 245.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Onbepaalde frequentie (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens):	Zwelling op de injectieplaats ¹ Sterfte ²
Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren):	Decubitus, gebrek aan coördinatie en stuipen.
Zeër zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Dyspneu ³

¹Zacht en diffuus, verdwijnt binnen vijf tot acht dagen.

²Sterfte bij runderen is waargenomen na een éénmalige 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 éénmalige intraveneuze injectie van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

³Kan leiden tot acute sterfte. Zulke gevallen kunnen gerelateerd zijn aan relatieve overdosering en/of onopzettelijke intramusculaire injectie.

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 of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie ook de laatste rubriek van de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht:

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht.

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

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

3.9 Toedieningswegen en dosering

Uitsluitend bestemd voor subcutane injectie.

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

Om een correcte dosering te garanderen dient het lichaamsgewicht zo accuraat mogelijk bepaald te worden om onderdosering te voorkomen.

Rund

Wijze van toediening:

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de spuit van de naald. 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 overdosering te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

Zuig de vereiste dosering op uit de injectieflacon en verwijder de spuit van de naald. Laat de naald in de injectieflacon. Zet het schaap vast, terwijl u zich over het dier heenbuigt 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.

De flacon niet meer dan 25 maal aanprikken.

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. 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.

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

Mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

3.12 Wachtijd(en)

Rund:

Vlees en slachtafval: 70 dagen

Melk: 36 dagen

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

Schaap:

Vlees en slachtafval: 42 dagen

Melk: 18 dagen

Als het product 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 gebruikt worden.

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code:

QJ01FA91

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Tilmicosin 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*, *Fusobacterium*, *Dichelobacter*, *Staphylococcus* en *Mycoplasma*-organismen 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 antagonisten zoals propranolol verergerden de negatieve inotropie van tilmicosine bij honden.

Bij varkens veroorzaakte de 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 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 waargenomen.

4.3 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:

	Dosis (tilmicosine)	T _{max}	C _{max}
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 T1 (N-desmethyl-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.

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: 28 dagen.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Bescherm tegen licht.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Kartonnen doos met 1 of 12 amberkleurige, glazen multidoseringsflacons (type II) met 50 of 100 ml afgesloten met broombutyl, teflongecoate stoppen en aluminium felscapsules.

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 inzamelingsystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

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

Emdoka bv

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

BE-V397521

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

08/08/2011

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

03/06/2025

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>).