

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MICOTIL, 300 mg/ml, Oplossing voor injectie voor runderen en schapen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine 300 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Rund en schaap

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

4.3 Contra-indicaties

Niet intraveneus toedienen.

Niet intramusculair toedienen.

Niet gebruiken bij lammeren van minder dan 15 kg.

Niet gebruiken bij primaten.

Niet gebruiken bij varkens.

Niet gebruiken bij paarden en ezels.

Niet gebruiken bij geiten.

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

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Schaap

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

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

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

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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

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

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

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 FATAAL ZIJN - WEES
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN
EN VOLG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE
RICHTLIJNEN STIPT**

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

Aanvullende veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:

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

OPMERKING VOOR DE ARTS**INJECTIE VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN IS IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.**

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

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

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

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

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

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

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

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

Artsen die patiënten behandelen die aan dit diergeneesmiddel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum op: **tel: 070 245 245**.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Een zachte, diffuse zwelling op de injectieplaats kan zeer zelden voorkomen, maar deze verdwijnt binnen vijf tot acht dagen. Decubitus, gebrek aan coördinatie en stuipen zijn waargenomen in zeldzame gevallen.

Overgevoeligheidsreacties kunnen voorkomen in zeer zeldzame gevallen. Dergelijke reacties kunnen anaphylaxis inhouden, wat levensbedreigend kan zijn. Indien dergelijke reacties plaatsvinden, wordt een gepaste behandeling aanbevolen. Sterfte kan voorkomen in zeer zeldzame gevallen.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

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

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

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.9 Dosering en toedieningsweg

Uitsluitend bestemd voor subcutane injectie.

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

Rund:

Wijze van toediening:

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

Schaap:

Wijze van toediening:

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

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

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

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

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

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

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

4.11 Wachtijd(en)

Rund:

Vlees en slachtafval : 70 dagen

Melk: 36 dagen

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

Schaap:

Vlees en slachtafval: 42 dagen

Melk: 18 dagen

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, macroliden.

ATCVet-code: QJ01FA91

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

Bacteriën spp	MIC-bereik (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>P. multocida</i>	0,5- >64	4	8
<i>M. haemolytica</i>	1 - 64	8	16

Het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) heeft de interpretatieve criteria voor tilmicosine ter bestrijding van *M. haemolytica* afkomstig van het rund en met name bij ademhalingsziekte van het rund vastgesteld als ≤8 µg/ml = gevoelig, 16 µg/ml = intermediair gevoelig en ≥32 µg/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 ≤16 µg/ml = gevoelig en ≥32 µg/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 intramusculaire injectie van 10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht een verhoogde ademhaling, braken en stuipen; 20 mg/kg lichaamsgewicht leidde tot de dood bij 3 van de 4 varkens, en 30 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte de dood van alle 4 de geteste varkens. Intraveneuze injectie van 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht gevolgd door 2 tot 6 keer een intraveneuze injectie van 1 ml epinefrine (1/1000) leidde tot de dood van alle 6 de ingespoten varkens. De varkens die 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht intraveneus kregen toegediend zonder epinefrine overleefden allemaal. Deze resultaten doen vermoeden dat intraveneus toegediende epinefrine gecontra-indiceerd kan zijn.

Kruisresistentie tussen tilmicosine en andere macroliden en lincomycine is niet waargenomen

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Er zijn verscheidene studies uitgevoerd. De resultaten laten zien dat, wanneer het 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
Mestvee	10 mg/kg lichaamsgewicht	1 uur	0,97 µg/ml
Schaap			
Dieren van 40 kg	10 mg/kg lichaamsgewicht	8 uur	0,44 µg/ml
Dieren van 28-50 kg	10 mg/kg lichaamsgewicht	8 uur	1,18 µg/ml

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tegen direct zonlicht beschermen.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

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

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

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

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

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

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 4
27472 Cuxhaven
Duitsland

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

BE-V156265

BE-V313932

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 11 december 1991

Datum van laatste verlenging: 7 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/02/2022

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.
Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift.