

BD/2022/REG NL 122328/zaak 925407

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Huvepharma NV te Antwerpen d.d. 08 december 2021 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Tilmovet 300 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en schapen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 122328**;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Tilmovet 300 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en schapen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 122328**, zoals aangevraagd d.d. 08 december 2021, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Tilmovet 300 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en schapen**, **REG NL 122328** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Tilmovet 300 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en schapen**, **REG NL 122328** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;

BD/2022/REG NL 122328/zaak 925407

- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.
5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.
6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 24 mei 2022

dhr. drs. J.A. Jonis

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:

Propyleenglycol (E1520) 250 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere gele tot geelbruine oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Doeldiersoorten**

Rund en schaap.

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

Behandeling van luchtwegaandoeningen bij het rund geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

Schapen

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*.

4.3 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.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Schapen

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.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren.

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 voeren 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 Tilmovet 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 Tilmovet gebruikt.
- In geval van zelfinjectie moet ONMIDDELIJK EEN ARTS WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiter of de flacon 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 linker ventrikel 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 Antigifcentrum op: XXXX (Nationaal)

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Af en toe komt een zachte, diffuse zwelling op de injectieplaats voor, maar deze verdwijnt binnen vijf tot acht dagen. In zeldzame gevallen zijn decubitus, gebrek aan coördinatie en stuipen waargenomen.

Bij runderen trad de dood in na een éénmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties van 150 mg/kg lichaamsgewicht met tussenpozen van 72 uur.

Intramusculaire injectie van 20 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte sterfte bij varkens. Schapen stierven na een éénmalige intraveneuze injectie van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

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 behandelend dierenarts.

4.8 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.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Uitsluitend bestemd voor subcutaan gebruik

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

Runderen:**Wijze van toediening:**

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. 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.

Schape:**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.

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. 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.

4.11 Wachtijd(en)

Runderen:

Vlees en slachtafval: 70 dagen

Melk: 36 dagen

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

Schapen:

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 worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep:

antibiotica voor systemisch gebruik, macroliden, tilmicosine

ATCvet-code: QJ01FA91

5.1 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 *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 $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = 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 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.

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 geïnhibeerd 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.

5.2 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
Runderen: Neonatale kalveren Mestvee	10 mg/kg lichaamsgewicht 10 mg/kg lichaamsgewicht	1 uur 1 uur	1,55 µg/ml 0,97 µg/ml
Schapen: Dieren van 40 kg Dieren van 28-50 kg	10 mg/kg lichaamsgewicht 10 mg/kg lichaamsgewicht	8 uur 8 uur	0,44 µg/ml 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol (E1520)
Fosforzuur, geconcentreerd (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 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 bromobutyl stoppen en aluminium felscapsule, geleverd in kartonnen dozen. Eén injectieflacon per doos.

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 voorschriften te worden verwijderd.

Diergeneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of riool.

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

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Berchem
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 122328

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 15 mei 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24 mei 2022

KANALISATIE
UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Glazen injectieflacon van 250 ml met rubberen stop
Glazen injectieflacon van 100 ml met rubberen stop
Glazen injectieflacon van 50 ml met rubberen stop
Glazen injectieflacon van 25 ml met rubberen stop

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

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

Tilmicosine 300 mg/ ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

250 ml
100 ml
50 ml
25 ml

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en schaap

6. INDICATIE(S)**Runderen**

Behandeling van luchtwegaandoeningen bij het rund geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

Schapen

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*.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTAAN GEBRUIK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJDEN

Wachttijd

Runderen:

Vlees en slachtafval: 70 dagen

Melk: 36 dagen

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

Schapen:

Vlees en slachtafval: 42 dagen

Melk: 18 dagen

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

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK

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 Tilmovet 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 Tilmovet gebruikt.
- In geval van zelfinjectie moet ONMIDDELIJK EEN ARTS WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiter of de flacon worden getoond. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

OPMERKING VOOR DE ARTS: zie het etiket of de bijsluiter voor meer informatie

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {mm/jj}

Houdbaarheid na eerste aanprikking van de primaire verpakking: 28 dagen

Na aanprikking tot uiterlijk gebruiken.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

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

Diergeneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of riool.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.- UDD

14. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 122328

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

<Partij> <Lot> {nummer}

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER:

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

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Biovet JSC,
39 Petar Rakov Str,
4550 Peshtera
Bulgarije

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

3. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDD(E)L(EN)

Per ml heldere, gele tot geelbruine oplossing

Werkzaam bestanddeel
Tilmicosine 300 mg

4. INDICATIE(S)**Runderen**

Behandeling van luchtwegaandoeningen bij het rund geassocieerd met *Mannheimia haemolytica* en *Pasteurella multocida*.

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

Schapen

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*.

5. 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.

6. BIJWERKINGEN

Af en toe komt een zachte, diffuse zwelling op de injectieplaats voor, maar deze verdwijnt binnen vijf tot acht dagen. In zeldzame gevallen zijn decubitus, gebrek aan coördinatie en stuipen waargenomen.

Bij runderen trad de dood in na een éénmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties van 150 mg/kg lichaamsgewicht met tussenpozen van 72 uur. Intramusculaire injectie van 20 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte sterfte bij varkens. Schapen stierven na een éénmalige intraveneuze injectie van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Rund en schaap.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTAAN GEBRUIK

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

Runderen:

Wijze van toediening:

Teneinde een juiste dosering te berekenen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. 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.

Schapen:**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.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

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

Vermijd tijdens het gebruik contaminatie van de injectieflacon. Gebruik Tilmovet niet als u vreemde deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk vaststelt.

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

10. WACHTTIJD(EN)**Runderen:**

Vlees en slachtafval: 70 dagen

Melk: 36 dagen

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

Schapen:

Vlees en slachtafval: 42 dagen

Melk: 18 dagen

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

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op de injectieflacon en de doos na EXP. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

|

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

Gebruik het diergeneesmiddel niet als u vreemde deeltjes en/of een abnormaal uiterlijk vaststelt.

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Schapen

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 de lammeren zorgvuldig te wegen om overdosering te voorkomen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren.

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 bijsluiter 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.

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

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

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 Tilmovet 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 Tilmovet gebruikt.
- In geval van zelfinjectie moet ONMIDDELIJK EEN ARTS WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiter of de flacon 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 linker ventrikel 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 Antigifcentrum op: XXXX (Nationaal)

Dracht:

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

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

Interactie(s) 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.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

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.

Onverenigbaarheden:

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

13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET- GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL

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

Diergeneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of riool.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

24 mei 2022

15. OVERIGE INFORMATIE

Injectieflacons van 250 ml, 100 ml, 50 ml en 25 ml.

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 bromobutyl stoppen en aluminium felscapsule, geleverd in kartonnen dozen. Eén injectieflacon per doos.

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

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

REG NL 122328

KANALISATIE
UDD