

BD/2022/REG NL 9448/zaak 935488

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Elanco GmbH te Cuxhaven d.d. 25 januari 2022 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Micotil 300 mg/ml oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 9448**;

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 **Micotil 300 mg/ml oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 9448**, zoals aangevraagd d.d. 25 januari 2022, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Micotil 300 mg/ml oplossing voor injectie, REG NL 9448** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Micotil 300 mg/ml oplossing voor injectie, REG NL 9448** 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 9448/zaak 935488

- 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, 26 januari 2022

dhr. drs. J.A. Jonis

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

MICOTIL 300 mg/ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

### Werkzaam bestanddeel:

Tilmicosine 300 mg

### Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.  
Heldere oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Doeldiersoorten

Rund en schaap

### 4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

#### 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*.

### 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

#### 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 product 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 product 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 STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE  
RICHTLIJNEN**

Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

- Vervoer nooit een met Micotil 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 Micotil gebruikt.

- In geval van zelfinjectie dient **ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en 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 middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum op [tel: 030 2748888](tel:0302748888).

#### **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 convulsies zijn waargenomen in zeldzame gevallen.

Overgevoeligheidsreacties kunnen voorkomen in zeer zeldzame gevallen. Dergelijke reacties kunnen zich als anafylaxie manifesteren, 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 dracht.

Alleen gebruiken na een risico/batenbeoordeling van de verantwoordelijke 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 van het diergeneesmiddel 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 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 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 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.

#### **4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antiodota), 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 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 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 Wachttijden**

##### **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 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 oaien tijdens de droogstand of aan drachtige oaien 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 <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> (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 bacteriedodende werking van fagocyten te versterken.

Na orale of parenterale toediening van tilmicosine is het hart het voornaamste doelwit van 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  $\text{CaCl}_2$  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 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.

Kruisresistentie tussen tilmicosine en andere macroliden en lincomycine is 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:

	<b>Dosistempo</b>	<b>Tmax</b>	<b>Cmax</b>
Rund: Neonatale kalveren Mestvee	10 mg/kg lichaamsgewicht 10 mg/kg lichaamsgewicht	1 uur 1 uur	1,55 µg/ml 0,97 µg/ml
Schaap 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 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). 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 injecties

### 6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

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

### 6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar  
Houdbaarheid na de eerste opening van de injectieflacon: 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 chloorbutyl dop en een aluminium verzegeling. Elke injectieflacon is verpakt in een kartonnen 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 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 VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

REG NL 9448

### **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste vergunningverlening: 8 februari 2000

Datum van laatste verlenging: 8 februari 2005

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

26 januari 2022

### **KANALISATIE**

UDD

**BIJLAGE II**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Kartonnen doos****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Micotil 300 mg/ml oplossing voor injectie  
Tilmicosine

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

Tilmicosine 300 mg/ml

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie

**4. VERPAKKINGSGROOTTE**

50 ml  
100 ml  
250 ml

**5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**

Rund en schaap

**6. INDICATIE(S)**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*.

**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTANE INJECTIE.

Lees vóór gebruik het uitvouwbare etiket of de bijsluiter.

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

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

Het gebruik van het product moet gebaseerd zijn op gevoeligheidsbepalingen.

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.

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

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 een overdosis te voorkomen. Het gebruik van een spuit van 2 ml of kleiner bevordert een nauwkeurige dosering.

Indien binnen 48 uur geen verbetering optreedt, dient de diagnose bevestigd te worden.

**8. WACHTTIJD(EN)****Rund:**

Vlees en slachtafval: 70 dagen

Melk: 36 dagen

**Schaap:**

Vlees en slachtafval: 42 dagen

Melk: 18 dagen

**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**

Niet intraveneus toedienen. Intraveneuze injectie bij runderen en schapen heeft tot de dood geleid.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg.

Niet toedienen aan paarden, ezels, varkens, geiten of primaten. Injectie van het diergeneesmiddel bij geiten en varkens heeft tot de dood geleid.

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

**Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker**

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES  
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN  
EN VOLG STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE  
RICHTLIJNEN**

Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

- Vervoer nooit een met Micotil 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 Micotil gebruikt.

- In geval van zelfinjectie dient **ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD** en de bijsluiter te worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

**OPMERKING VOOR DE ARTS:** zie de binnenkant van het etiket of de bijsluiter voor details.

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.

**10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na openen binnen 28 dagen gebruiken.

**11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTGEN**

Tegen direct zonlicht beschermen.

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

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

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN  
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET  
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**

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 4  
27472  
Cuxhaven  
Duitsland

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

REG NL 9448

**17. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Lot

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

Glazen injectieflacon - basisetiket (de gegevens op het uitvouwbare etiket zijn hetzelfde als die van de bijsluiter)

**1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Micotil 300 mg/ml oplossing voor injectie

Tilmicosine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) EN OVERIGE BESTANDDE(E)L(EN)**

Tilmicosine 300 mg/ml

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie

**4. VERPAKKINGSGROOTTE**

50 ml

100 ml

250 ml

**5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS**

Rund en schaap

**6. INDICATIE(S)**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*.

**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTANE INJECTIE.

Lees vóór gebruik het uitvouwbare etiket of de bijsluiter.

**8. WACHTTIJD(EN)**

Zie het uitvouwbare etiket of de bijsluiter voor details.

**9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**

**Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker**

**HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN - WEES  
UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN  
EN VOLG STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE  
RICHTLIJNEN**

Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

- Vervoer nooit een met Micotil 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 Micotil gebruikt.

- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en de bijsluiter te worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

**OPMERKING VOOR DE ARTS:** zie de binnenkant van het etiket of de bijsluiter voor details.

**10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na openen binnen 28 dagen gebruiken.

Niet te gebruiken na datum .....

**11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN**

Tegen direct zonlicht beschermen.

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

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

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik. UDD

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

Buiten het zicht en bereik en zicht van kinderen bewaren.

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

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 4  
27472  
Cuxhaven  
Duitsland

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

REG NL 9448

**17. PARTIJNUMMER FABRIKANT**

Lot

**B. BIJSLUITER**

**BIJSLUITER**  
Micotil 300 injectie

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Elanco GmbH  
Heinz-Lohmann-Straße 4  
27472  
Cuxhaven  
Duitsland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Elanco France S.A.S.  
26 rue de la Chapelle,  
68330 Huningue,  
France

**2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Micotil 300 mg/ml oplossing voor injectie  
Tilmicosin

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

Tilmicosine 300 mg/ml

**4. INDICATIES**

**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*.

## **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**

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

Overgevoeligheidsreacties kunnen voorkomen in zeer zeldzame gevallen. Dergelijke reacties kunnen zich als anafylaxie manifesteren, 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).

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiting 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 SUBCUTANE INJECTIE.

Gebruik 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml van het diergeneesmiddel 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 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 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 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**

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

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

Het gebruik van het product moet gebaseerd zijn op gevoeligheidsbepalingen.

Indien binnen 48 uur geen verbetering optreedt, dient de diagnose bevestigd te worden.

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

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

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 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, mag de melk tot 18 dagen na het lammeren niet voor humane consumptie gebruikt worden.



## 11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Tegen direct zonlicht beschermen

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na EXP.

Houdbaarheid na de eerste opening van de container: 28 dagen

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

## 12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

### **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.

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 STIPT DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE  
RICHTLIJNEN**

Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.

- Vervoer nooit een met Micotil 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 Micotil gebruikt.

- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en de bijsluiters 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 middel zijn blootgesteld, wordt aangeraden de klinische behandeling te bespreken met het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum op **tel: 030 2748888**.

**Dracht:**

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet vastgesteld tijdens dracht.

Alleen gebruik na een risico/batenbeoordeling van de verantwoordelijke dierenarts.

**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. Volgens verwachting ontwikkelde er zich oedeem op de injectieplaats. De enige laesie die bij 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 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.

#### Onverenigbaarheden

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

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

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval.  
Vraag aan uw dierenarts wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

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

26 januari 2022

### **15. OVERIGE INFORMATIE**

Het diergeneesmiddel wordt geleverd in amberkleurige glazen injectieflacons (type I of type II) van 50 ml, 100 ml of 250 ml, afgesloten met een chloorbutyl dop en een aluminium verzegeling. Elke injectieflacon is verpakt in een kartonnen doos. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

REG NL 9448

**KANALISATIE**

UDD