

BD/2014/REG NL 105239/zaak 385129

DE STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Chanelle Pharm. Manufacturing Ltd. te LOUGHREA, CO. GALWAY d.d. 23 januari 2014 tot wijziging van de registratie van het diergeneesmiddel **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie**, registratienummer **REG NL 105239**;

Gelet op artikel 2.19 van de Wet dieren;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van het diergeneesmiddel **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 105239**, zoals aangevraagd d.d. 23 januari 2014, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 105239** treft u aan als bijlage A behorende bij dit besluit.
3. Het gewijzigde etiket en, in voorkomend geval, de gewijzigde bijsluiter behorende bij het diergeneesmiddel **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie**, ingeschreven onder nummer **REG NL 105239** treft u aan als bijlage B behorende bij dit besluit.
4. De fabrikant dient binnen zes maanden na het verstrekken van de gewijzigde beschikking, de bestaande voorraad (met ongewijzigde productinformatie) af te leveren.
5. Deze beschikking treedt heden in werking.

DE STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN,

voor deze:

Utrecht, 06 maart 2014

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Verheijen', written in a cursive style.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE A
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Milbosin 300 MG/ML oplossing voor injectie voor rund en schaap.

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 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 een 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 degene die het geneesmiddel 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 ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN STIPT**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met Milbosin 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 Milbosin gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiters worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechtstreeks) op de injectieplaats.

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 de blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

In studies met honden induceerde tilmicosine een negatief inotropisch 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

PROPRANOLOLOL 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.

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 gebrek aan coördinatie en stuipen waargenomen.

Bij runderen trad de dood op na een eenmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties van 150 mg/kg lichaamsgewicht met 72 uur tussenpoos. Intramusculaire injectie van 20 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte sterfte bij varkens. Schapen stierven na een eenmalige 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.

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

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

4.9 Dosering en wijze van toediening**Uitsluitend bestemd voor subcutane injectie.**

Gebruik 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml Milbosin 300 injectie per 30 kg lichaamsgewicht)

Rund:**Wijze van toediening:**

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. . 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, 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 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 **Wachttermijn**

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Als het product 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:

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Melk: 18 dagen

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

Het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) heeft de interpretatieve criteria voor tilmicosine ter bestrijding van *M. haemolytica* afkomstig van het rund en met name bij ademhalingsziekte van het rund vastgesteld als $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = gevoelig, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermediair gevoelig en $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistent. Op dit moment heeft het CLSI geen interpretatieve criteria voor *P. multocida* afkomstig van het rund, maar het heeft wel interpretatieve criteria voor *P. multocida* afkomstig van het varken, met name ademhalingsziekte van varkens, als $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = gevoelig en $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistent.

Wetenschappelijke bewijs wijst erop dat macroliden synergistisch met het immuunsysteem van de gastheer werken. Macroliden lijken de bacteriëndodende werking van fagocyten te versterken.

Na orale of parenterale toediening van tilmicosine is het hart het voornaamste doelwit van de toxiciteit. De primaire effecten op het hart zijn versnelde hartslag (tachycardie) en verzwakte contractiliteit (negatieve inotropie). De cardiovasculaire toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van de calciumkanalen.

Bij honden bleek behandeling met CaCl_2 een positief effect te hebben op de inotrope status van het linker ventrikel na toediening van tilmicosine, en ook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Bij honden maakte toediening van dobutamine de door tilmicosine geïnduceerde negatieve inotrope effecten gedeeltelijk ongedaan. Bèta-adrenerge antagonisten zoals propranolol verergerden de negatieve inotropie van tilmicosine bij honden.

Bij varkens veroorzaakte 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 product zoals aanbevolen subcutaan dorsolateraal op de borstkast wordt ingespoten bij kalveren en schapen, de voornaamste parameters als volgt zijn:

	Dosistempo	T _{max}	C _{max}
Rund:			
Neonatale kalveren	10 mg/kg lichaamsgewicht	1 uur	1,55 µg/ml
Mestvee	10 mg/kg lichaamsgewicht	1 uur	0,97 µg/ml
Schaap:			
Dieren van 40 kg	10 mg/kg lichaamsgewicht	8 uur	0,44 µg/ml
Dieran van 28-50 kg	10 mg/kg lichaamsgewicht	8 uur	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) is. 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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de onverenigbaarheid, moet dit middel niet met andere diergeneesmiddelen worden vermengd.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.
Houdbaarheid na de eerste opening van de container: 28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Beschermen tegen licht.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Bruin glazen (type II) injectieflacons met 50, 100 en 250 ml inhoud, afgesloten met een bromobutylrubber stop en aluminiumfelscapsule. Elke flacon wordt verpakt in een kartonnen doosje.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het ongebruikte diergeneesmiddel of eventueel uit het gebruik van een dergelijk middel voortvloeiend afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale 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

Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.

Loughrea, Co. Galway, Ireland

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

REG NL 105239

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

29 september 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06 maart 2014

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE B
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

I. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen doos voor 1 flacon

[FRONT]

Milbosin 300 mg/ml oplossing voor injectie

Tilmicosine 300 mg/ml

Diergeneesmiddel

REG NL 105239 UDD

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

Injectievloeistof voor onderhuidse toediening bij kalveren en rundvee en schapen

50 ML

[SIDE 1]

Toediening

Eenmalige onderhuidse injectie

Dosering

1 ml Milbosin per 30 kg lichaamsgewicht (10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht.)

Wachttijd

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Schaap:

(Orgaan)vlees : 42 dagen

Melk: 18 dagen

Raaspleeg de bijsluiter

Samenstelling

Bevat 300 mg tilmicosine per ml.

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren beneden 30 °C.

Beschermen tegen licht.

Aangebroken flacon: gebruiken binnen 3 maanden.

Registratiehouder: Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, Ireland

[SIDE 2]

Wijze van toediening en toediingsweg

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 Milbosin 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.

Waarschuwingen

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 product bij geiten en varkens heeft tot de dood geleid.

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

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

[BACK SIDE]

Speciale waarschuwingen

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 ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN STIPT**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met Milbosin 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 Milbosin gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELLIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiters 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.

MEDEDELING VOOR DE ARTS:

Raadpleeg het binnen gedeelte van de etikettering of de bijsluiters voor meer informatie.

[TOP]

Milbosin 300 mg/ml oplossing voor injectie

Tilmicosine 300 mg/ml

50 ML

Lot No:

EXP.:

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met 50,100 of 250 ml

[FRONT]

Milbosin 300 mg/ml oplossing voor injectie

Tilmicosine 300 mg/ml

Diergeneesmiddel

REG NL 105239 UDD

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.

Injectievloeistof voor onderhuidse toediening bij kalveren en rundvee en schapen

50 ML

[VISIBLE SIDE]

Toediening

Eenmalige onderhuidse injectie

Dosering

1 ml Milbosin per 30 kg lichaamsgewicht (10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht.)

Wachttijd

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Schaap:

(Orgaan)vlees : 42 dagen

Melk: 18 dagen

Wijze van toediening en toediensweg

Lees de bijsluiter voor gebruik

Speciale waarschuwingenVeiligheidswaarschuwingen 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 ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN STIPT**

- Dit product mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met Milbosin 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 Milbosin gebruikt.
- In geval van zelfinjectie dient ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiter 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.

MEDEDELING VOOR DE ARTS:

Raadpleeg het binnen gedeelte van de etikettering of de bijsluiter voor meer informatie.

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren beneden 30 °C.

Beschermen tegen licht.

Aangebroken flacon: gebruiken binnen 3 maanden.

Samenstelling: bevat 300 mg tilmicosine per ml.**Registratiehouder:** Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, Ireland

Lot no.:

Exp.:

[GLUED PART (On inside of the peel back label)]

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.**Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift verkrijgbaar diergeneesmiddel.****Waarschuwingen:** 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 product bij geiten en varkens heeft tot de dood geleid.

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

OPMERKING VOOR DE ARTS
INJECTIE VAN DIT GENEESMIDDEL 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 de een blokkade van calciumkanalen. Intraveneuze toediening van calciumchloride mag alleen overwogen worden als de blootstelling aan tilmicosine met zekerheid is bevestigd.

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

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Milbosin 300 mg/ml oplossing voor injectie voor rund en schaap

Farmaceutische vorm: oplossing voor injectie
Samenstelling: per ml 300 mg/kg tilmicosine.

Diergeneesmiddel (REG NL 105239 UDD)

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.

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

Doeldieren: Rund en schaap

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*.

Contra-indicaties:

Niet intraveneus toedienen.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg.

Niet toedienen aan primaten.

Niet toedienen aan varkens.

Niet toedienen aan paarden en ezels.

Niet toedienen aan geiten.

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

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 gebrek aan coördinatie en stuipen waargenomen.

Bij runderen trad de dood op na een eenmalige intraveneuze injectie van 5 mg/kg lichaamsgewicht en na subcutane injecties van 150 mg/kg lichaamsgewicht met 72 uur tussenpoos. Intramusculaire injectie van 20 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte sterfte bij varkens.

Schapen stierven na een eenmalige intraveneuze injectie van 7,5 mg/kg lichaamsgewicht.

Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik:

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.

Gebruik tijdens dracht en lactatie:

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

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

Interactie met andere geneesmiddelen:

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

Dosering en toedieningsweg:

Uitsluitend bestemd voor subcutane injectie.

Gebruik 10 mg tilmicosine per kg lichaamsgewicht (overeenkomend met 1 ml Milbosin 300 injectie 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.

Overdosering:

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.

Speciale waarschuwingen voor elk dier waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is:

Niet intraveneus toedienen.

Niet intramusculair toedienen.

Niet toedienen aan lammeren van minder dan 15 kg.

Niet toedienen aan primaten.

Niet toedienen aan varkens.

Niet toedienen aan paarden en ezels.

Niet toedienen aan geiten.

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

Wachtijden**Rund:**

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Als het product 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:

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Melk: 18 dagen

Als het product 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.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door degene die het geneesmiddel aan de dieren toedient:

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.

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 product mag alleen worden toegediend door een veearts.
- Vervoer nooit een met Milbosin 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 Milbosin gebruikt.
- In geval van injectie in de mens dient ONMIDDELIJK EEN ARTS TE WORDEN GERAADPLEEGD en hem de bijsluiter worden getoond of de flacon. Leg een koud kompres (geen ijs rechstreeks) 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 DIT 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 de 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 hebben 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.

ANDERE INFOMATIE

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

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

Het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) heeft de interpretatieve criteria voor tilmicosine ter bestrijding van *M. haemolytica* afkomstig van het rund en met name bij ademhalingsziekte van het rund vastgesteld als $\leq 8 \mu\text{g/ml}$ = gevoelig, $16 \mu\text{g/ml}$ = intermediair gevoelig en $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistent. Op dit moment heeft het CLSI geen interpretatieve criteria voor *P. multocida* afkomstig van het rund, maar het heeft wel interpretatieve criteria voor *P. multocida* afkomstig van het varken, met name ademhalingsziekte van varkens, als $\leq 16 \mu\text{g/ml}$ = gevoelig en $\geq 32 \mu\text{g/ml}$ = resistent.

Wetenschappelijke bewijs wijst erop dat macroliden synergistisch met het immuunsysteem van de gastheer werken. Macroliden lijken de bacteriëndodende werking van fagocyten te versterken.

Na orale of parenterale toediening van tilmicosine is het hart het voornaamste doelwit van de toxiciteit. De primaire effecten op het hart zijn versnelde hartslag (tachycardie) en verzwakte contractiliteit (negatieve inotropie). De cardiovasculaire toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van de calciumkanalen.

Bij honden bleek behandeling met CaCl_2 een positief effect te hebben op de inotrope status van het linker ventrikel na toediening van tilmicosine, en ook te leiden tot enige verbetering in de vasculaire bloeddruk en tachycardie.

Bij honden maakte toediening van dobutamine de door tilmicosine geïnduceerde negatieve inotrope effecten gedeeltelijk ongedaan. Bèta-adrenerge antagonisten zoals propranolol verergerden de negatieve inotropie van tilmicosine bij honden.

Bij varkens veroorzaakte 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. Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de nationale vereisten te worden verwijderd. Diergeneesmiddelen mogen niet met het afvalwater of in de riolering worden verwijderd.

Belangrijke onverenigbaarheden:

Niet vermengen met andere diergeneesmiddelen.

Houdbaarheidstermijn

Controleer of de datum op de kartonnen doos niet overschreden is.

Aangeprikte flacon: 28 dagen, indien bewaard beneden 30°C .

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren:

Bewaren beneden 30 °C.

Beschermen tegen licht.

Registratiehouder

Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.

Loughrea, Co. Galway, Ireland

Fabrikant:

Industrial Veterinaria S.A.-Invesa,

c/ Esmeralda,19, piso 4

Esplugues de Llobregat, Barcelona

Spain

Datum laatste goedkeuring bijsluiter:

06 maart 2014