

BD/2020/REG NL 122340/zaak 810929

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van CEVA Sante Animale B.V. te Naaldwijk d.d. 25 juni 2020 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Tyljet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens**, ingeschreven onder nummer **REG NL 122340**;

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 **Tyljet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens**, ingeschreven onder nummer **REG NL 122340**, zoals aangevraagd d.d. 25 juni 2020, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Tyljet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens**, **REG NL 122340** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Tyljet 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens**, **REG NL 122340** 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/2020/REG NL 122340/zaak 810929

- 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, 13 augustus 2020



dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TYLJET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tylosine 200.000 IE
(overeenkomend met ongeveer 200 mg)

Hulpstof:

Benzylalcohol (E1519) 0,04 ml

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Gele, heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoort(en)

Rund, varken

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

Voor de behandeling van specifieke infectieuze aandoeningen (hieronder vermeld) veroorzaakt door tylosine gevoelige micro-organismen.

Runderen (volwassenen):

Behandeling van luchtweginfecties, metritis veroorzaakt door Gram-positieve micro-organismen, mastitis veroorzaakt door *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. en interdigitale necrobacillose, d.w.z. panaritium of infectieuze pododermatitis.

Kalveren:

Behandeling van luchtweginfecties en necrobacillose.

Varkens:

Behandeling van enzoötische pneumonie, hemorrhagische enteritis, erysipelas en metritis.
Artritis veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. en *Staphylococcus* spp.

Voor informatie over varkensdysenterie, zie rubriek 4.5.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij paarden of andere paardachtigen.

Intramusculaire injectie kan dodelijk zijn bij kippen en kalkoenen.

Niet gebruiken bij dieren met overgevoeligheid voor tylosine, andere macroliden of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Geen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor tylosine, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen. Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in de SPC kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tylosine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macrolide antibiotica verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid ondersteunen het gebruik van tylosine voor de behandeling van mastitis bij runderen veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. niet.

Een hoge mate van *in vitro* resistentie is aangetoond bij Europese stammen van *Brachyspira hyodysenteriae*, wat impliceert dat het diergeneesmiddel niet voldoende werkzaam zal zijn tegen varkensdysenterie.

Wanneer herhaalde injecties moeten worden toegediend, dient voor elke injectie een verschillende plaats te worden gebruikt.

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

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Tylosine kan irritatie veroorzaken. In geval van accidenteel huidcontact, grondig wassen met zeep en water. In geval van accidenteel oogcontact, de ogen spoelen met veel schoon, stromend water.

Handen wassen na gebruik.

Macroliden, zoals tylosine, kunnen ook overgevoeligheid (allergie) veroorzaken na injectie, inhalatie, ingestie of contact met de huid of ogen. Overgevoeligheid voor tylosine kan leiden tot kruisreacties met andere macroliden en vice versa. Allergische reacties op deze stoffen kunnen soms ernstig zijn en daarom moet direct contact worden vermeden.

Indien u na de blootstelling symptomen ontwikkelt, zoals huiduitslag, dient u medisch advies in te winnen en de arts deze waarschuwing te tonen. Zwelling van het gezicht, de lippen en de ogen of ademhalingsproblemen zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische hulp.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden.

Op de injectieplaats kunnen vlekken ontstaan die tot 21 dagen na de toediening kunnen aanhouden.

In zeer zeldzame gevallen werd het volgende waargenomen:

- Zwelling/ontsteking op de injectieplaats,
- Zwelling van de vulva bij runderen,
- Oedeem van rectale mucosa, gedeeltelijk anale prolaps (rosebudding), erytheem en pruritus bij varkens;
- Anafylactische shock en overlijden.

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

Uit laboratoriumonderzoek bij laboratoriumdieren zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of foetotoxische effecten, en evenmin effecten op de vruchtbaarheid van dieren. De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie bij de doeldieren. Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend dierenarts.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geen bekend.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor intramusculaire of langzame intraveneuze (alleen bij runderen) injectie.

Runderen:

5-10 mg tylosine/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3 dagen (overeenkomend met 2,5 tot 5 ml oplossing voor injectie per 100 kg lichaamsgewicht).

Het maximale injectievolume per injectieplaats mag niet groter zijn dan 15 ml.

Varkens:

5-10 mg tylosine/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3 dagen (overeenkomend met 2,5 tot 5 ml oplossing voor injectie per 100 kg lichaamsgewicht).

Bij varkens niet meer dan 5 ml per injectieplaats toedienen.

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

De stoppers mogen niet meer dan 20 keer worden aangeprikt. Anders wordt het gebruik van een multidosisspuit aanbevolen.

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

Bij varkens en kalveren gaf een intramusculaire injectie van 30 mg/kg per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen geen ongewenste effecten.

4.11 Wachtijd(en)

Runderen:

Vlees en slachtafval: 28 dagen

Melk: 108 uur

Varkens:

Vlees en slachtafval: 16 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antibiotica voor systemisch gebruik, macroliden, tylosine
ATCvet-code: QJ01FA90

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tylosine is een macrolide-antibioticum met een pKa van 7,1. Tylosine is structureel vergelijkbaar met erythromycine. Het wordt geproduceerd door *Streptomyces fradiae*. Tylosine heeft een lage oplosbaarheid in water.

Tylosine oefent zijn antimicrobiële werking uit door een vergelijkbaar mechanisme als dat van andere macroliden, d.w.z. door binding aan de 50S subunit van de ribosomen, waardoor het de eiwitsynthese remt. Tylosine heeft voornamelijk een bacteriostatische werking.

Tylosine heeft een antibacteriële werking tegen Gram-positieve kokken (stafylokokken, streptokokken), grampositieve bacillen (*Trueperella* spp., *Clostridium* spp., *Erysipelothrix*, *Actinomyces*), sommige Gram-negatieve bacillen (*Haemophilus* spp., *Pasteurella* spp., *Mannheimia* spp.) en *Mycoplasma*.

Resistentie tegen macroliden is meestal plasmide-gemedieerd, maar verandering van de ribosomen kan plaatsvinden door chromosomale mutatie. Resistentie kan optreden door i) verlaagde doordringing in de bacteriën (komt het vaakst voor bij Gram-negatieve bacteriën), ii) synthese van bacteriële enzymen die het geneesmiddel hydrolyseren en, iii) verandering van het doelwit (het ribosoom).

Dit laatste resistentietype kan ook leiden tot kruisresistentie met andere antibiotica die bij voorkeur binden met het bacterieel ribosoom. Gram-negatieve anaerobe bacteriën zijn vaak resistent.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na intramusculaire injectie bereikt de concentratie van tylosine zijn maximum na 3-4 uur.

Distributie, biotransformatie en eliminatie:

De maximumconcentratie in melk bij runderen en zeugen is 3-6 maal hoger dan de concentratie in het bloed ongeveer 6 uur na de injectie. In de longen van runderen en varkens werden maximumconcentraties van tylosine gevonden die 7-8 keer hoger lagen dan de maximumconcentratie in serum ongeveer 6-24 uur na intramusculaire injectie.

Bij runderen (brongstig of niet) was de Mean Residence Time (MRT) in uterussecreties van tylosine geïnjecteerd via intraveneuze route met een dosissnelheid van 10 mg/kg ongeveer 6 tot 7 keer hoger dan die gemeten in het serum. Dit toont aan dat bij uteriene secreties een eenmalige tylosine-injectie met een dosissnelheid van 10 mg/kg gedurende 24 uur kan leiden tot concentraties die de MIC90 van tylosine voor *Trueperella pyogenes* overschrijden, één van de pathogenen die vaak wordt geïsoleerd bij diagnose van metritis bij runderen.

Tylosine wordt onveranderd in gal en urine uitgescheiden.

Milieukeurmerken

Tylosine is persistent in sommige bodemtypes.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Benzylalcohol (E1519)
Propyleenglycol (E1520)
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.
Niet bewaren boven 25 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakkingAard van de container

Doorzichtige meerlaagse plastic injectieflacons (polypropyleen/ethyleen vinylalcohol/polypropyleen) met chloorbutyl rubber stoppers (type I) en aluminium en plastic flip-capsule.

Verpakkingsgrootten

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 50 ml.
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 100 ml.
Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 250 ml.

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.

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

Ceva Santé Animale B.V. – Tiendweg 8c – 2671 SB Naaldwijk – Nederland

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

REG NL 122340

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 06 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

13 augustus 2020

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

Niet van toepassing

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Buitenverpakking 100 ml + etiket****Buitenverpakking 250 ml + etiket****Buitenverpakking 50 ml****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

TYLJET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens
tylosine

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

1 ml bevat 200.000 IE tylosine (overeenkomend met ongeveer 200 mg).

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

100 ml

250 ml

50 ml

5. DOELDIERSOORT(EN) WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en varken

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

[Etiket]

Varken: IM. Rund: IM of IV

[Buitenverpakking]

Varken: voor intramusculair gebruik

Rund: voor intramusculair gebruik of langzaam intraveneus

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

Rund: Vlees en slachtafval: 28 dagen. Melk: 108 uur

Varken: Vlees en slachtafval: 16 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NOODZAKELIJK**10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Na openen, gebruiken binnen 28 dagen, voor __/__/__

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Niet bewaren boven 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

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

Niet vereist op het etiket

Verwijdering: lees de bijsluiters.

**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**

Ceva Santé Animale B.V. – Tiendweg 8c – 2671 SB Naaldwijk - Nederland

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

REG NL 122340

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot: {nummer}

MINIMALE GEGEVENS DIE OP KLEINE VERPAKKINGSEENHEDEN MOETEN WORDEN VERMELD

50 ml

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TYLJET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens
tylosine

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

1 ml bevat 200.000 IE tylosine (overeenkomend met ongeveer 200 mg)

3. SAMENSTELLING PER GEWICHT, PER VOLUME OF AANTAL EENHEDEN

50 ml

4. TOEDIENINGSWEG(EN)

Varken: IM. Rund: IM of IV

5. WACHTTIJD(EN)**Wachttijden:**

Rund: Vlees en slachtafval: 28 dagen. Melk: 108 uur

Varken: Vlees en slachtafval: 16 dagen

6. PARTIJNUMMER

Lot: {nummer}

7. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Na openen, gebruiken binnen 28 dagen, voor __/__/__
EXP:

8. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik - UDD

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

REG NL 122340

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER
TYLJET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens

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:

Ceva Santé Animale B.V. – Tiendweg 8c – 2671 SB Naaldwijk – Nederland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Ceva Santé Animale, 10 avenue de La Ballastière, 33500 Libourne, Frankrijk
Vetem S.p.A., Lungomare L. Pirandello 8, 92014 Porto Empedocle (AG), Italië

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TYLJET 200 mg/ml oplossing voor injectie voor runderen en varkens
tylosine

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

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tylosine 200.000 IE (overeenkomend met ongeveer 200 mg)

Hulpstof:

Benzylalcohol (E1519) 0,04 ml

Gele, heldere oplossing.

4. INDICATIE(S)

Voor de behandeling van specifieke infectieuze aandoeningen (hieronder vermeld) veroorzaakt door tylosine gevoelige micro-organismen.

Runderen (volwassenen):

Behandeling van luchtweginfecties, metritis veroorzaakt door Grampositieve micro-organismen, mastitis veroorzaakt door *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. en interdigitale necrobacillose, d.w.z. panaritium of infectieuze pododermatitis.

Kalveren:

Behandeling van luchtweginfecties en necrobacillose.

Varkens:

Behandeling van enzoötische pneumonie, hemorrhagische enteritis, erysipelas en metritis.

Artritis veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. en *Staphylococcus* spp.

Voor informatie over varkensdysenterie, zie rubriek “Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren”.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij paarden of andere paardachtigen.

Intramusculaire injectie kan dodelijk zijn bij kippen en kalkoenen.

Niet gebruiken bij dieren met overgevoeligheid voor tylosine, andere macroliden of één van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden.

Op de injectieplaats kunnen vlekken ontstaan die tot 21 dagen na de toediening kunnen aanhouden.

In zeer zeldzame gevallen werd het volgende waargenomen:

- Zwelling/ontsteking op de injectieplaats,
- Zwelling van de vulva bij runderen,
- Oedeem van rectale mucosa, gedeeltelijk anale prolaps (rosebudding), erytheem en pruritus bij varkens;
- Anafylactische shock en overlijden.

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 bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORT(EN)

Rund en varken.

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

Voor intramusculaire of langzame intraveneuze (alleen bij runderen) injectie.

Runderen:

5-10 mg tylosine/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3 dagen (overeenkomend met 2,5 tot 5 ml oplossing voor injectie per 100 kg lichaamsgewicht).

Het maximale injectievolume per injectieplaats mag niet groter zijn dan 15 ml.

Varkens:

5-10 mg tylosine/kg lichaamsgewicht per dag gedurende 3 dagen (overeenkomend met 2,5 tot 5 ml oplossing voor injectie per 100 kg lichaamsgewicht).

Bij varkens niet meer dan 5 ml per injectieplaats toedienen.

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

De stoppers mogen niet meer dan 20 keer worden aangeprikt. Anders wordt het gebruik van een multidosispuit aanbevolen.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

10. WACHTTIJD(EN)

Rund: Vlees en slachtafval: 28 dagen. Melk: 108 uur

Varken: Vlees en slachtafval: 16 dagen

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Niet bewaren boven 25 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

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

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

12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort:

Geen.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren:

Als gevolg van een waarschijnlijke variatie (in de loop van de tijd of geografisch gezien) in gevoeligheid van bacteriën voor tylosine, worden bacteriologisch onderzoek en gevoeligheidstesten aanbevolen. Wanneer het diergeneesmiddel wordt gebruikt dient rekening gehouden te worden met het officiële en nationale beleid ten aanzien van antimicrobiële middelen.

Wanneer het diergeneesmiddel anders wordt gebruikt dan aangegeven in deze bijsluiter kan dit het aantal bacteriën dat resistent is tegen tylosine verhogen en de effectiviteit van behandeling met andere macrolide antibiotica verminderen vanwege de mogelijkheid van kruisresistentie.

De gegevens met betrekking tot de werkzaamheid ondersteunen het gebruik van tylosine voor de behandeling van mastitis bij runderen veroorzaakt door *Mycoplasma* spp. niet.

Een hoge mate van *in vitro* resistentie is aangetoond bij Europese stammen van *Brachyspira hyodysenteriae*, wat impliceert dat het diergeneesmiddel niet voldoende werkzaam zal zijn tegen varkensdysenterie.

Wanneer herhaalde injecties moeten worden toegediend, dient voor elke injectie een verschillende plaats te worden gebruikt.

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

Voorzichtigheid is geboden om accidentele zelfinjectie te voorkomen.

In geval van accidentele zelfinjectie, dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Tylosine kan irritatie veroorzaken. In geval van accidenteel huidcontact, grondig wassen met zeep en water. In geval van accidenteel oogcontact, de ogen spoelen met veel schoon, stromend water.

Handen wassen na gebruik.

Macroliden, zoals tylosine, kunnen ook overgevoeligheid (allergie) veroorzaken na injectie, inhalatie, ingestie of contact met de huid of ogen. Overgevoeligheid voor tylosine kan leiden tot kruisreacties met andere macroliden en vice versa. Allergische reacties op deze stoffen kunnen soms ernstig zijn en daarom moet direct contact worden vermeden.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor de bestanddelen moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden. Indien u na de blootstelling symptomen ontwikkelt, zoals huiduitslag, dient u medisch advies in te winnen en de arts deze waarschuwing te tonen. Zwelling van het gezicht, de lippen en de ogen of ademhalingsproblemen zijn ernstigere symptomen en vereisen dringende medische hulp.

Dracht en lactatie:

Uit laboratoriumonderzoek bij laboratoriumdieren zijn geen gegevens naar voren gekomen die wijzen op teratogene of foetotoxische effecten, en evenmin effecten op de vruchtbaarheid van dieren.

De veiligheid van het diergeneesmiddel is niet bewezen tijdens dracht en lactatie bij de doeldieren.

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

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Geen bekend.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota):

Bij varkens en kalveren gaf een intramusculaire injectie van 30 mg/kg per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen geen ongewenste effecten.

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 vereisten te worden verwijderd.

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

13 augustus 2020

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 50 ml

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 100 ml

Kartonnen doos met 1 injectieflacon van 250 ml

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

Farmacodynamische eigenschappen

Tylosine is een macrolide-antibioticum met een pKa van 7,1. Tylosine is structureel vergelijkbaar met erythromycine. Het wordt geproduceerd door *Streptomyces fradiae*. Tylosine heeft een

lage oplosbaarheid in water.

Tylosine oefent zijn antimicrobiële werking uit door een vergelijkbaar mechanisme als dat van andere macroliden, d.w.z. door binding aan de 50S subunit van de ribosomen, waardoor het de eiwitsynthese remt. Tylosine heeft voornamelijk een bacteriostatische werking.

Tylosine heeft een antibacteriële werking tegen Gram-positieve kokken (stafylokokken, streptokokken), grampositieve bacillen (*Trueperella* spp., *Clostridium* spp., *Erysipelothrix*, *Actinomyces*), sommige Gram-negatieve bacillen (*Haemophilus* spp., *Pasteurella* spp., *Mannheimia* spp.) en *Mycoplasma*.

Resistentie tegen macroliden is meestal plasmide-gemedieerd, maar verandering van de ribosomen kan plaatsvinden door chromosomale mutatie. Resistentie kan optreden door i) verlaagde doordringing in de bacteriën (komt het vaakst voor bij Gram-negatieve bacteriën), ii) synthese van bacteriële enzymen die het geneesmiddel hydrolyseren en, iii) verandering van het doelwit (het ribosoom).

Dit laatste resistentietype kan ook leiden tot kruisresistentie met andere antibiotica die bij voorkeur binden met het bacterieel ribosoom. Gramnegatieve anaerobe bacteriën zijn vaak resistent.

Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Na intramusculaire injectie bereikt de concentratie van tylosine zijn maximum na 3-4 uur.

Distributie, biotransformatie en eliminatie:

De maximumconcentratie in melk bij rundvee en zeugen is 3-6 maal hoger dan de concentratie in het bloed ongeveer 6 uur na de injectie. In de longen van runderen en varkens werden maximumconcentraties van tylosine gevonden die 7-8 keer hoger lagen dan de maximumconcentratie in serum ongeveer 6-24 uur na intramusculaire injectie.

Bij runderen (brongstig of niet) was de Mean Residence Time (MRT) in uterussecreties van tylosine geïnjecteerd via intraveneuze route met een dosissnelheid van 10 mg/kg ongeveer 6 tot 7 keer hoger dan die gemeten in het serum. Dit toont aan dat bij uteriene secreties een eenmalige tylosine-injectie met een dosissnelheid van 10 mg/kg gedurende 24 uur kan leiden tot concentraties die de MIC90 van tylosine voor *Trueperella pyogenes* overschrijden, één van de pathogenen die vaak wordt geïsoleerd bij diagnose van metritis bij runderen.

Tylosine wordt onveranderd in gal en urine uitgescheiden.

Milieukekenmerken:

Tylosine is persistent in sommige bodemtypes.

REG NL 122340

KANALISATIE

UDD