

BD/2017/REG NL 105239/zaak 596155

DE STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd. te LOUGHREA, CO. GALWAY d.d. 29 mei 2017 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie voor rund en schaap**, ingeschreven onder nummer **REG NL 105239**;

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 **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie voor rund en schaap**, ingeschreven onder nummer **REG NL 105239**, zoals aangevraagd d.d. 29 mei 2017, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie voor rund en schaap, REG NL 105239** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Milbosin 300 mg per ml, oplossing voor injectie voor rund en schaap, REG NL 105239** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:
 - De wijzigingen in de producttekst zijn niet opgenomen in de tot nu toe geldende Samenvatting van Productkenmerken, etikettering- en bijsluitertekst waarmee het diergeneesmiddel in de handel is gebracht. Voor bestaande voorraden geldt een respijtperiode van 6 maanden voor het afleveren.
 - De aangepaste etikettering- en bijsluitertekst dient bij de eerstvolgende druk van de verpakkingstekst te worden doorgevoerd.
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 Economische zaken. 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 STAATSSECRETARIS VAN ECONOMISCHE ZAKEN,

namens deze:

Utrecht, 17 juli 2017

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Verheijen', with a stylized flourish at the end.

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I

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

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 geelachtig tot bruingeelachtige 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 diergeneesmiddel dient rekening gehouden te worden met het officiële, nationale en regionale antimicrobiële beleid.
Gebruik geen apparatuur voor automatische injectie, om zelfinjectie te voorkomen.
Waar mogelijk moet het gebruik van het diergeneesmiddel gebaseerd zijn op gevoeligheidsbepalingen.

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

Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:

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

- Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een dierenarts.
- Vervoer nooit een met 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.

OPMERKING VOOR DE ARTS

INJECTIE VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN IS IN VERBAND GEBRACHT MET STERFGEVALLEN.

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

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

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

Bij varkens versterkt adrenaline de door tilmicosine geïnduceerde letaliteit.

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

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

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

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

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

Uitsluitend gebruiken overeenkomstig de baten/risicobeoordeling door de behandelend 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 Milbosin 300 injectie per 30 kg lichaamsgewicht)

Rund:**Toedieningsweg:**

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:**Toedieningsweg:**

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), indien noodzakelijk

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

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

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

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

4.11 Wachtijd(en)

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

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

Schaap:

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Melk: 18 dagen

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, Macroliden

ATCVet-code: QJ01FA91

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

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

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

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

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

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

Na orale of parenterale toediening van tilmicosine is het hart het voornaamste doelwit van de toxiciteit. De primaire effecten op het hart zijn versnelde hartslag (tachycardie) en verzwakte

contractiliteit (negatieve inotropie). De cardiovasculaire toxiciteit kan te wijten zijn aan de blokkade van de calciumkanalen.

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

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

Bij varkens veroorzaakte intramusculaire injectie van 10 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht een verhoogde ademhaling, braken en stuipen; 20 mg/kg lichaamsgewicht leidde tot de dood bij 3 van de 4 varkens, en 30 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte de dood van alle 4 de geteste varkens. Intraveneuze injectie van 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht gevolgd door 2 tot 6 keer een intraveneuze injectie van 1 ml epinefrine (1/1000) leidde tot de dood van alle 6 de ingespoten varkens. De varkens die 4,5 tot 5,6 mg tilmicosine/kg lichaamsgewicht intraveneus kregen toegediend zonder epinefrine overleefden allemaal. Deze resultaten doen vermoeden dat intraveneus toegediende epinefrine gecontra-indiceerd kan zijn.

Kruisresistentie tussen tilmicosine en andere macroliden en lincomycine is niet waargenomen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie: Er zijn verscheidene studies uitgevoerd. De resultaten laten zien dat, wanneer het diergeneesmiddel zoals aanbevolen subcutaan dorsolateraal op de borstkast wordt ingespoten bij kalveren en schapen, de voornaamste parameters als volgt zijn:

	Dosistempo	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
Dieren 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 dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, 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 à 50, 100 en 250 ml , 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 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

Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd.
Loughrea, Co. Galway, Ierland

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

REG NL 105239

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 29 september 2010

Datum van laatste verlenging: 29 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 juli 2017

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

{ Kartonnen doos voor 1 flacon }

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Milbosin 300 mg/ml oplossing voor injectie

Tilmicosine

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Tilmicosine 300 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml

100 ml

250ml

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en schaap.

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

Behandeling van interdigitale necrobacillosis.

SchaapBehandeling 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. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTANE INJECTIE.

Lees vóór gebruik het uitvouwbare etiket of de bijsluiter.

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

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

Het gebruik van het diergeneesmiddel 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.

8. WACHTTIJD(EN)

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

Schaap:

(Orgaan)vlees : 42 dagen

Melk: 18 dagen

9. SPECIALE 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 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 DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN STIPT**

- Dit diergeneesmiddel 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 bijsluiter 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:

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

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 30 °C.
Beschermen tegen licht.

**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
--

Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, Ierland

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

REG NL 105239

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
Injectieflacon met 50,100 of 250 ml
basisetiket (de gegevens op het uitvouwbare etiket zijn hetzelfde als die van de bijsluiter)

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Milbosin 300 mg/ml oplossing voor injectie

Tilmicosine

2. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Tilmicosine 300 mg/ml

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. VERPAKKINGSGROOTTE

50 ml

100 ml

250ml

5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en schaap.

6. 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*.

7. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN

UITSLUITEND BESTEMD VOOR SUBCUTANE INJECTIE.

Lees vóór gebruik het uitvouwbare etiket of de bijsluiter.

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

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

Het gebruik van het diergeneesmiddel 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.

8. WACHTTIJD(EN)

Zie het uitvouwbare etiket of de bijsluiter voor details.

9. 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 diergeneesmiddel 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 bijsluiter 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:

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

Niet te gebruiken na datum

11. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN BIJ BEWAREN

Bewaren beneden 30 °C.
Beschermen tegen licht.

**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**

Chanelle Pharmaceuticals Manufacturing Ltd., Loughrea, Co. Galway, Ierland

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

REG NL 105239

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

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

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:

Chanelle Pharmaceutical Manufacturing limited.

Loughrea, Co. Galway, Ierland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Industrial Veterinaria S.A.-Invesa

c/ Esmeralda, 19, piso 4

Esplugues de Llobregat, Barcelona

Spanje

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELEN

Tilmicosine 300 mg/ml

Heldere, geelachtige tot bruingeelachtige oplossing.

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 een van de hulpstoffen.

6. BIJWERKINGEN

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

Indien u ernstige bijwerkingen of andersoortige reacties vaststelt die niet in deze bijsluiter worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Rund en schaap.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK 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 huidplooï op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooï. Injecteer niet meer dan 20 ml per injectieplaats.

Schaap:

Wijze van toediening:

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

Zuig de vereiste dosis op uit de injectieflacon en verwijder de naald van de spuit. Laat de naald in de injectieflacon. Zet het schaap vast, terwijl u zich over het dier heen buigt en breng een afzonderlijke naald subcutaan in op de injectieplaats, bij voorkeur in een huidplooï op de ribben achter de schouder. Zet de spuit op de naald en injecteer onder in de huidplooï. Injecteer niet meer dan 2 ml per injectieplaats.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

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

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

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

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.

10. WACHTTIJD(EN)

Rund:

(Orgaan)vlees : 70 dagen

Melk: 36 dagen

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

Schaap:

(Orgaan)vlees: 42 dagen

Melk: 18 dagen

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

11. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Buiten het bereik en zicht van kinderen bewaren.

Bewaren beneden 30 °C.

Beschermen tegen licht.

Niet te gebruiken na de vervaldatum vermeld op het etiket na EXP.

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

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

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.

Speciale voorzorgsmaatregelen, te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:**Veiligheidswaarschuwingen voor de gebruiker:****HET INJECTEREN VAN TILMICOSINE BIJ MENSEN KAN FATAAL ZIJN
WEES UITERST VOORZICHTIG OM ACCIDENTELE ZELFINJECTIE TE VERMIJDEN
EN VOLG DE TOEDIENINGSINSTRUCTIES EN DE ONDERSTAANDE RICHTLIJNEN
STIPT**

- Dit diergeneesmiddel mag alleen worden toegediend door een 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 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.

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.

Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg:

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

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

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.

Belangrijke onverenigbaarheden:

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

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

Geneesmiddelen mogen niet worden verwijderd via afvalwater of huishoudelijk afval.

Vraag aan uw dierenarts hoe u overtollige geneesmiddelen verwijdert. Deze maatregelen dienen tevens ter bescherming van het milieu.

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

17 juli 2017

15. OVERIGE INFORMATIE

Bruin glazen (type II) injectieflacons à 50, 100 en 250 ml, afgesloten met een bromobutylrubber stop en aluminiumfescapsule. Elke flacon wordt verpakt in een kartonnen doosje. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

REG NL 105239

KANALISATIE

UDD