

BIJLAGE A

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TIAMUTIN 12,5%, 125 mg/ml , oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: Tiamuline fumarate 125 mg per ml.

Hulpstoffen: Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Varkens, kippen en kalkoenen.

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

Varkens:

- Dysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.
- Enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Kippen:

Voor de vermindering van de ernst van ziekte veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *Mycoplasma synoviae*.

Kalkoenen:

Voor de vermindering van de ernst van ziekte veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*.

4.3 Contra-indicaties

- Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of een van de hulpstoffen.
- Niet gebruiken in geval van bekende resistentie voor tiamuline.
- Geen producten toedienen die ionoforen bevatten zoals monensine, salinomycine of narasine gedurende 7 dagen voor of na de behandeling met TIAMUTIN 12,5%.

Interacties tussen tiamuline en de onverenigbare ionoforen monensine, narasine en salinomycine moeten vermeden worden. De voederfabrikant moet op de hoogte gebracht worden dat tiamuline zal gebruikt worden en dat genoemde producten niet in het voer mogen ingesloten worden, noch het voer mogen contamineren.

In elk geval van vermoedelijke contaminatie dient het voer getest te worden op de aanwezigheid van deze ionoforen alvorens het voer te gebruiken.

Wanneer toch een interactie optreedt, stop onmiddellijk de toediening van tiamuline via het drinkwater en vervang door vers drinkwater. Verwijder zo snel mogelijk het gecontamineerde voer en vervang door voer dat geen ionoforen bevat die onverenigbaar zijn met tiamuline.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Als gevolg van ziekte kan de opname van medicatie bij dieren veranderen.

Bij onvoldoende wateropname, dienen de dieren parenteraal behandeld te worden.

Het gebruik van het product dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten en dient rekening te houden met het officiële en lokale antimicrobiële beleid.

Ongepast gebruik van het product kan het voorkomen van bacteriën die resistent zijn voor tiamuline doen toenemen en de effectiviteit van de behandeling met aan tiamuline verwante stoffen verminderen.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

TIAMUTIN 12,5% mag uitsluitend gebruikt worden in het drinkwater van varkens, kippen en kalkoenen.

Interacties tussen tiamuline en de onverenigbare ionoforen monensine, narasine en salinomycine moeten vermeden worden. De voederfabrikant moet op de hoogte gebracht worden dat tiamuline zal gebruikt worden en dat genoemde producten niet in het voer mogen ingesloten worden, noch het voer mogen contamineren.

In elk geval van vermoedelijke contaminatie dient het voer getest te worden op de aanwezigheid van deze ionoforen alvorens het voer te gebruiken.

Wanneer toch een interactie optreedt, stop onmiddellijk de toediening van tiamuline via het drinkwater en vervang door vers drinkwater. Verwijder zo snel mogelijk het gecontamineerde voer en vervang door voer dat geen ionoforen bevat die onverenigbaar zijn met tiamuline.

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

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tiamuline moeten bij toediening van het diergeneesmiddel grote voorzichtigheid in acht nemen.

Bij het hanteren van het product dient direct contact met de huid, de ogen en de slijmvliezen vermeden te worden.

In het geval van accidenteel contact met de ogen, onmiddellijk zorgvuldig spoelen met zuiver stromend water. Zoek medisch advies bij blijvende irritatie en toon de arts de bijsluiter of het etiket.

In geval van huidcontact, onmiddellijk wassen met stromend water teneinde de opname door de huid te minimaliseren. Gecontamineerde kleding dient verwijderd te worden.

Was de handen na gebruik.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In zeldzame gevallen kunnen huiderytheem of andere overgevoeligheidsreacties (ter hoogte van de anusstreek en de vulva) optreden na de behandeling met TIAMUTIN 12,5%. In voorkomend geval dient de behandeling gestaakt te worden.

De wateropname kan onderdrukt worden door de toediening van tiamuline aan kippen en kalkoenen. Deze onderdrukking is concentratieafhankelijk: bij 0.0125% (125 ppm) tiamuline wordt 10% minder water opgenomen, bij 0.025% (250 ppm) tiamuline is er een vermindering van 15%. Dit lijkt echter geen negatief effect te hebben op de algemene toestand van de dieren, noch op de werkzaamheid van het product.

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Kan gebruikt worden in varkens tijdens de dracht en lactatie.

Kan gebruikt worden in leggende en broedende kippen en kalkoenen.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De dieren mogen geen monensine, salinomycine of narasine toegediend krijgen gedurende 7 dagen voor, tijdens en tot 7 dagen na de behandeling met TIAMUTIN. Ernstige groeistoornissen en de dood kunnen uit deze interacties resulteren.

Alle andere coccidiostatica zijn verenigbaar.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Oplossing voor orale toediening via het drinkwater.

Diersoort	Dosering	Dosis	Behandelingsduur
-----------	----------	-------	------------------

	(ppm)	(mg/kg)	(dagen)
<u>Varkens</u>			
Behandeling van varkensdysenterie	60 (0,5 liter Tiamutin 12,5% per 1000 liter drinkwater)**	8.8	5-10 dagen, afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de ziekteduur.
Behandeling van enzoötische pneumonie:	120 – 180 (1 – 1,5 liter Tiamutin 12,5% per 1000 liter drinkwater)	15 - 20	
<u>Kippen</u>			
Voor de vermindering van de ernst van ziekte veroorzaakt door <i>Mycoplasma gallisepticum</i> en <i>Mycoplasma synoviae</i> .	250 (2 liter Tiamutin 12,5% per 1000 liter drinkwater)	25	3 – 5
<u>Kalkoenen</u>			
Voor de vermindering van de ernst van ziekte veroorzaakt door <i>Mycoplasma gallisepticum</i> , <i>Mycoplasma synoviae</i> en <i>Mycoplasma meleagridis</i> .	250 (2 liter Tiamutin 12,5% per 1000 liter drinkwater)	40	3 – 5

* De duur van de behandeling hangt af van de ernst van de aandoening en de klinische respons.

* Indien isolaten van *B. hyodysenteriae* met een verminderde vatbaarheid voor tiamuline werden geïsoleerd (8.0 µg/ml), kunnen hogere drinkwaterconcentraties, tot maximum 180 ppm tiamuline of 20 mg/kg lichaamsgewicht (dezelfde dosering voor de behandeling van enzoötische pneumonie), vereist zijn. Aan deze hogere dosis kunnen concentraties in het colon van 18.6 µg tiamulin/ml bereikt worden.

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

Een enkelvoudige orale dosis van 100 mg/kg lg. veroorzaakt hyperpnoea en abdominale klachten bij varkens. Bij een dosis van 150 mg/kg werden geen andere effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen dan het kalmer worden van de dieren. Een dosis van 55 mg/kg gedurende 14 dagen gaf aanleiding tot een toegenomen speekselvloed en een lichte irritatie van de maag. Tiamuline fumaraat heeft een relatief hoge therapeutische index bij varkens. Een minimum letale dosis werd bij varkens niet bepaald.

Tiamuline heeft een relatief hoge therapeutische index bij vogels en de kans op overdosering wordt zeer klein geacht, temeer omdat de opname van water, en daardoor ook de opname van tiamuline, onderdrukt wordt bij overdosering. De LD₅₀ bedraagt 1290 mg/kg bij kippen en 840 mg/kg bij kalkoenen.

Symptomen van acute vergiftiging bij kippen: luid kakelen, krampen, zijlingse positie. Symptomen van acute vergiftiging bij kalkoenen: krampen, zijlingse of dorsale positie, speekselvloed en ptosis (uitzakking van het bovenste ooglid).

4.11 Wachttermijnen

Varkens: vlees: 5 dagen
 Kippen: vlees: 3 dagen
 eieren: 0 dagen
 Kalkoenen: vlees: 5 dagen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacterieel geneesmiddel voor systemisch gebruik

ATCvet-code: QJ01XQ01

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

- Tiamuline is actief tegen pathogene mycoplasma's, tegen een groot aantal Gram-positieve en Gram-negatieve micro-organismen.
- Tiamuline werkt bacteriostatisch. Het bindt zich aan de ribosomen terwijl het enzyme peptidyltransferase in zijn werking wordt geremd, waardoor de eiwitsynthese wordt gestopt.
- De volgende micro-organismen zijn, *in vitro*, gevoelig voor de werking van tiamuline:
 M.I.C.-waarden van pathogene kiemen voorkomend bij het varken en pluimvee (µg/ml):

Varkens	MIC-range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	≤0,008 – 64	0,88	4,0
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1,0 – 16	4	8
<i>Pasteurella multocida</i>	1,0 – 64	16	32
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	≤0,004 – 0,062	0,016	0,062

Kippen en Kalkoenen	MIC-range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	≤0,004 – >256	0,016	1,0
<i>Mycoplasma synoviae</i>	≤0,004 – 0,5	0,125	0,25
<i>Mycoplasma meleagridis</i>	0,03 – 0,06	-	-

Ontwikkeling van resistentie aan tiamuline is over het algemeen langzaam, vooral met betrekking tot *Mycoplasma spp*, en verloopt gewoonlijk stapsgewijs, volgend op een aantal mutaties die interfereren met de bindingsplaatsen op de 23S subeenheid van het 50S gedeelte van het ribosoom. Mutaties van het structurele L3 proteïne in het ribosoom kunnen de gevoeligheid ook beïnvloeden. Gentransfer tussen bacteriën blijkt bijzonder zeldzaam te zijn en werd niet gemeld voor de doelpathogenen. Kruisresistentie voor andere pleuromutilines werd waargenomen maar co-resistentie tegen andere families van antibiotica, zoals macroliden, lincosamiden en florfenicol is variabel en afhankelijk van de bindingsplaats die gemuteerd werd. Er is meestal een hogere co-resistentie met tylosine dan met lincomycine maar er is geen co-resistentie met de tetracyclines, aangezien zij op een ander deel van het ribosoom werken.

Voor *B. hyodysenteriae* werden er enkele gevallen van resistentie voor tiamuline waargenomen (ongeveer 16% in een EU-onderzoek) en in België blijkt er een toename van de resistentie voor te komen met organismen met MIC-waarden ≥8,0µg/ml. Wat betreft *M. gallisepticum* zijn de MIC-waarden voor tiamuline over het algemeen zeer laag, maar ook hier blijkt een toename van de resistente isolaten voor te komen in de afgelopen jaren, wat niet eerder gezien werd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Varkens:

Tiamuline hydrofumaraat wordt praktisch volledig (> 90%) en snel geresorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus van het varken: twee tot vier uur ($t_{\max}$) na de orale toediening van 10 mg tiamuline hydrofumaraat/kg lg. wordt een maximale plasmaspiegel ($C_{\max}$) van ongeveer 1 µg/ml bereikt; na een dosis van 25 mg tiamuline/kg lg. werd een maximale plasmaconcentratie van 1.82 µg/ml gemeten. Tiamuline wordt zeer goed over de weefsels verdeeld; het accumuleert in de longen en in het colon. De plasma-eiwitbinding bedraagt 30-50%.

Tiamuline hydrofumaraat wordt snel en in sterke mate (> 90%) gemetaboliseerd in de lever (hydroxylatie, de-alkylatie, hydrolyse). Ten minste 16, biologisch niet-actieve metabolieten, worden gevormd. De excretie van tiamuline en zijn metabolieten gebeurt vooral via de gal en de faeces (70-85%); de rest wordt uitgescheiden via de urine (15-30%).

Kippen en kalkoenen:

Tiamuline hydrofumaraat wordt praktisch volledig en snel geresorbeerd vanuit de gastro-intestinale tractus van kippen en kalkoenen. Na de orale toediening van 25 mg tiamuline hydrofumaraat/kg lg. aan kippen, werd een plasmapijk van 1,7 µg/ml ($C_{\max}$) gemeten; deze waarde werd vier uur ($t_{\max}$) na de toediening bereikt. De orale toediening van een dosis van 50 mg/kg resulteerde in een plasmapijk van 3,56 µg/ml. Wanneer gemedicineerd drinkwater met een concentratie van 250 mg tiamuline hydrofumaraat/L (= 250 ppm) gedurende 48 uur werd toegediend aan kippen, bedroeg de gemiddelde tiamulineconcentratie in het serum 0,78 µg/ml (conc. tussen 0.45 en 1.4 µg/ml). Tiamuline wordt goed verdeeld over de weefsels. In kippen is tiamuline voor ongeveer 50% (45%-52%) gebonden aan plasma-eiwitten.

Tiamuline wordt snel en in sterke mate gemetaboliseerd in de lever (hydroxylatie, de-alkylatie, hydrolyse). De excretie van tiamuline en zijn metabolieten gebeurt vooral via de gal en de faeces (55-65%); de rest wordt uitgescheiden via de urine. De eliminatie gebeurt bifasisch: meer dan 99% wordt snel uitgescheiden binnen de eerste 24 uur, terwijl een zeer klein deel (< 1%) pas na 6 tot 8 dagen wordt uitgescheiden.

Na de orale toediening van 25 mg tiamuline hydrofumaraat/kg lg. aan kalkoenen, werd een plasmapijk van 1,08 µg/ml ($C_{\max}$) gemeten; na een dosis van 50 mg tiamuline hydrofumaraat/kg lg. werd een plasmapijk van 3 µg/ml bereikt. Deze concentraties werden binnen de twee uur tot vier uur ($t_{\max}$) na toediening gemeten. De gemiddelde serumconcentratie bedroeg 0.36 µg/ml (conc. tussen 0.22-0.5 µg/ml) na de toediening van 250 ppm tiamuline fumaraat.

Zowel bij kippen als bij kalkoenen werden hoge concentraties van tiamuline teruggevonden in de eieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propylparahydroxybenzoaat
Methylparahydroxybenzoaat
Citroenzuur
Dinatriumfosfaat
Ethanol
Gezuiverd water

6.2 Onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na reconstitutie volgens instructies: verse oplossingen dienen dagelijks bereid te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren onder 25°C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Glazen flacons met 1 L.

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

**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.

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

V.M.D. n.v.

Hoge Mauw 900

B-2370 Arendonk.

Tel.: 014.67.20.51

Fax: 014.67.21.52

e-mail: vmd@vmdvet.be

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

BE-V313887

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28/01/2008

Datum van laatste hernieuwing: 31/10/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

23/07/2015

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

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik

Op diergeneeskundig voorschrift.