

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Tiamulinhydrogenfumarat 450 mg/g
(entspricht 365 mg/g Tiamulin)

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser
Weißes bis blassgelbes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Schweine
Hühner
Puten

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Schweine

i) Behandlung von Schweinedysenterie hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

ii) Behandlung von Porciner Intestinaler Spirochätose (Colitis) verursacht durch *Brachyspira pilosicoli*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

iii) Behandlung von Porciner Proliferativer Enteropathie (Ileitis) verursacht durch *Lawsonia intracellularis*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

iv) Behandlung und Metaphylaxe von enzootischer Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* einschließlich Infektionen, die durch *Pasteurella multocida* kompliziert werden und die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

v) Behandlung von Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

Hühner

Behandlung und Metaphylaxe der Chronic Respiratory Disease verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* sowie der Luftsackentzündung und der infektiösen Synovitis verursacht durch

Mycoplasma synoviae, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

Puten

Behandlung und Metaphylaxe von infektiöser Sinusitis und Luftsackentzündung verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Schweinen, Hühnern und Puten, wenn diese Monensin, Narasin oder Salinomycin innerhalb von 7 Tagen vor, während oder 7 Tagen nach der Behandlung mit Tiamulin erhalten sollen. Schwere Wachstumsdepression oder Todesfälle können die Folge sein.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Siehe auch Abschnitt 4.8 über Wechselwirkungen zwischen Tiamulin und Ionophoren.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Tiere, die eine verminderte Wasseraufnahme zeigen und/oder in geschwächtem Zustand sind, sollten parenteral behandelt werden.

Die Wasseraufnahme beim Geflügel kann während der Anwendung von Tiamulin vermindert sein. Dies scheint konzentrationsabhängig zu sein: 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat (equivalent zu 1,11 g des Tierarzneimittels) in 4 Liter Wasser vermindern die Wasseraufnahme bei Hühnern um circa 10 % und 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat (equivalent zu 1,11 g des Tierarzneimittels) in 2 Liter Wasser vermindern die Wasseraufnahme um circa 15 %.

Dies scheint keine negativen Auswirkungen auf die Gesamtleistung der Tiere oder die Wirksamkeit des Tierarzneimittels zu haben, allerdings sollte die Wasseraufnahme, besonders bei heißer Witterung, in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei Puten ist dieser Effekt noch ausgeprägter - hierbei kommt es zu einer circa 20%igen Reduktion der Wasseraufnahme. Daher wird empfohlen, die Konzentration von 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat in 2 Litern Trinkwasser nicht zu überschreiten.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf Basis eines Empfindlichkeitstests der isolierten Erreger der Tiere erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene), epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien basieren.

Eine unsachgemäße Verwendung des Tierarzneimittels kann das Vorkommen von Tiamulin-resistenten Erregern fördern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Der Anwender sollte persönliche Schutzausrüstung bestehend aus Schutzbrille und Handschuhen bei der Handhabung des Tierarzneimittels tragen, um Kontaminationen der Augen sowie der Haut zu vermeiden.

Aufgrund der reizenden Eigenschaften des Tierarzneimittels wird auch empfohlen, eine Staubmaske zu tragen, um das Einatmen des Tierarzneimittels zu minimieren.

Bei dermalen Exposition oder versehentlichem Verschütten auf die Haut sollte die betroffene Stelle mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei versehentlichem Augenkontakt sollten die Augen mit Wasser gespült werden.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und das Etikett vorzuzeigen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tiamulin sollten mit dem Tierarzneimittel vorsichtig hantieren.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen können bei Schweinen nach Anwendung von Tiamulin Rötungen oder schwache Ödeme der Haut auftreten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit und Laktation:

Kann bei Schweinen während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.

Legegeflügel:

Kann bei Legehennen, Zuchthühnern sowie -puten verwendet werden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Tiamulin zeigt Wechselwirkungen mit Ionophoren wie Monensin, Salinomycin und Narasin und kann Symptome hervorrufen, die von einer Ionophortoxikose nicht unterschieden werden können. Tiere sollten 7 Tage vor, während oder 7 Tage nach der Behandlung mit Tiamulin keine Produkte mit Monensin, Salinomycin oder Narasin erhalten.

Schwere Wachstumsdepression, Ataxie, Paralyse oder Todesfälle können auftreten.

Wenn Anzeichen von Wechselwirkungen auftreten, sind sofort sowohl die Verabreichung des Tiamulin-medikierten Trinkwassers als auch die Verabreichung von Ionophor-haltigem Futter einzustellen. Das Futter sollte entfernt und durch frisches Futter ersetzt werden, das keines der Antikokzidien Monensin, Salinomycin oder Narasin enthält.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tiamulin und den bivalenten Ionophor-Antikokzidien Lasalocid und Semduramicin scheint keine Wechselwirkungen zu verursachen, wohingegen die gleichzeitige Verwendung von Maduramicin zu leichter bis mittelgradiger Wachstumsdepression bei Hühnern führt. Dieser Zustand ist vorübergehend, und normalerweise tritt binnen 3-5 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit Tiamulin Besserung ein.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Anleitung zur Herstellung der Tiamulin-Trinkwasser-Lösung:

Wenn große Mengen Wasser medikiert werden, sollte zuerst eine konzentrierte Lösung hergestellt und diese anschließend auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt werden.

Das Tiamulin-medikierte Trinkwasser ist täglich frisch zuzubereiten.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierung zu vermeiden, muss das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden. Die Aufnahme des medikierten Wassers ist vom Gesundheitszustand der Tiere abhängig. Um die korrekte Dosierung zu erreichen, muss die Tiamulinkonzentration dementsprechend angepasst werden.

Um Wechselwirkungen zwischen Ionophoren und Tiamulin zu vermeiden, sollten sich der Tierarzt und der Landwirt versichern, dass das Futter weder Salinomycin, Monensin noch Narasin enthält. Im Falle von Hühnern und Puten sollte die Futtermühle, die das Geflügelfutter zur Verfügung stellt, darüber informiert werden, dass Tiamulin verwendet wird und dass diese Antikokzidien nicht im Futter enthalten sein und dieses auch nicht kontaminieren dürfen.

Das Futter sollte vor Gebrauch auf Ionophore getestet werden, wenn ein Verdacht auf eine Kontamination des Futters besteht.

Wenn eine Wechselwirkung auftritt, ist die Verabreichung von Tiamulin sofort zu beenden und das medizierte Wasser durch frisches Trinkwasser zu ersetzen. Verunreinigtes Futter ist schnellstens zu entfernen und durch Futter zu ersetzen, das keine Tiamulin-inkompatiblen Ionophore enthält.

Die Dosierung des aufzunehmenden Tierarzneimittels sollte gemäß nachstehender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Mittleres Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Mittlere tägliche Trinkwasseraufnahme (Liter) pro Tier}} = \text{mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser}$$

Schweine

i) Zur Behandlung von Schweinedysenterie hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*. Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, abhängig von der Schwere der Infektion und/oder der Krankheitsdauer.

ii) Zur Behandlung von Porciner Intestinaler Spirochätose (Colitis) verursacht durch *Brachyspira pilosicoli*.

Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, abhängig von der Schwere der Infektion und/oder der Krankheitsdauer.

iii) Zur Behandlung von Porciner Proliferativer Enteropathie (Ileitis) verursacht durch *Lawsonia intracellularis*.

Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

iv) Zur Behandlung und Metaphylaxe von enzootischer Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* einschließlich Infektionen, die durch *Pasteurella multocida* kompliziert werden und die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Die Dosierung beträgt 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

v) Zur Behandlung von Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Die Dosierung beträgt 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Hühner

Zur Behandlung und Metaphylaxe der Chronic Respiratory Disease verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* sowie der Luftsackentzündung und der infektiösen Synovitis verursacht durch *Mycoplasma synoviae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Die Dosierung beträgt 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 55,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Puten

Zur Behandlung und Metaphylaxe von infektiöser Sinusitis und Luftsackentzündung verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis*.

Die Dosierung beträgt 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 88,9 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Einzelne orale Dosen von 100 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht bei Schweinen verursachten Hyperpnoe und abdominales Unwohlsein. Bei 150 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht wurden bis auf eine beruhigende Wirkung keine Effekte auf das Zentralnervensystem beobachtet. Bei 55 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht, 14 Tage lang täglich verabreicht, traten vorübergehende Speichelbildung sowie leichte Magen-Darm-Reizung auf. Es wird angenommen, dass Tiamulinhydrogenfumarat eine angemessene therapeutische Breite bei Schweinen besitzt. Eine minimale, letale Dosis wurde nicht bestimmt.

Bei Geflügel besitzt Tiamulinhydrogenfumarat eine relative hohe therapeutische Breite, und die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung wird als gering betrachtet, besonders, da die Wasseraufnahme und dadurch auch die Aufnahme von Tiamulinhydrogenfumarat vermindert ist, wenn ungewöhnlich hohe Konzentrationen verabreicht werden. Die LD₅ beträgt 1090 mg/kg Körpergewicht bei Hühnern und 840 mg/kg Körpergewicht bei Puten.

Die klinischen Symptome akuter Vergiftungen bei Hühnern sind Lautgebung, klonische Krämpfe sowie Liegen in lateraler Position und bei Puten klonische Krämpfe, Liegen in lateraler oder dorsaler Position, Speichelbildung und Ptosis.

Wenn Anzeichen einer Vergiftung auftreten, ist medikiertes Wasser sofort zu entfernen und durch frisches Wasser zu ersetzen.

4.11 Wartezeit(en)

Schweine

Essbare Gewebe: 2 Tage (8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht)

Essbare Gewebe: 4 Tage (20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht)

Hühner

Essbare Gewebe: 2 Tage

Eier: Null Tage

Puten

Essbare Gewebe: 6 Tage

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung / Pleuromutiline / Tiamulin

ATCvet-Code: QJ 01 XQ 01

Tiamulin ist ein bakteriostatisches, semi-synthetisches Antibiotikum, das zur Antibiotikagruppe der Pleuromutiline zählt und auf ribosomaler Ebene wirkt und die Proteinsynthese von Bakterien hemmt.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tiamulin zeigt eine ausgeprägte *in vitro*-Aktivität gegen porcine and aviäre *Mycoplasma*-Erreger sowie gegen gram-positive Aerobier (Streptokokken and Staphylokokken), Anaerobier (Clostridien), gram-negative Anaerobier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) und gram-negative Aerobier (*Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida*).

Tiamulin wirkt auf Ebene der 70S-Ribosomen. Die primären Bindungsstellen befinden sich auf der 50S-Untereinheit. Tiamulin scheint die mikrobielle Proteinproduktion zu hemmen, indem es biochemisch inaktive Starterkomplexe bildet, die die Elongation der Polypeptidkette verhindern.

Bakterizide Konzentrationen können erreicht werden, hängen jedoch vom jeweiligen Bakterium ab. Sie liegen beim Zweifachen der MHK bei *Brachyspira hyodysenteriae* und *Actinobacillus pleuropneumoniae*, und beim 50- bis 100fachen des bakteriostatischen Levels bei *Staphylococcus aureus*. Die MHK-Verteilung von Tiamulin ist bimodal bei *Brachyspira hyodysenteriae*, was auf verringerte Empfindlichkeit einiger Stämme gegen Tiamulin schließen lässt. Aufgrund technischer Schwierigkeiten ist die Empfindlichkeit von *Lawsonia intracellularis in vitro* nicht einfach zu testen.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Schweine

Tiamulinhydrogenfumarat wird bei Schweinen nach oraler Verabreichung gut resorbiert (über 90 %) und weit im Körper verteilt. Nach einer einzelnen, oralen Dosis von 10 mg bzw. 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht betrug die Maximalkonzentration im Serum C_{\max} 1,03 µg/ml bzw. 1,82 µg/ml im mikrobiologischen Assay, die T_{\max} betrug 2 Stunden bei beiden Dosen. Tiamulin wird in der Lunge, den polymorphkernigen Leukozyten sowie in der Leber konzentriert, wo es metabolisiert und über die Galle (70 – 85 %) ausgeschieden wird. Der Rest wird über die Niere (15 – 30 %) ausgeschieden. Die Serumproteinbindung beträgt circa 30 %. Tiamulin, das weder resorbiert noch metabolisiert wurde, gelangt vom Darm weiter in den Dickdarm. Die Tiamulinkonzentration im Dickdarminhalt wurde bei Gabe von 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht auf 3,41 µg/ml geschätzt.

Hühner

Tiamulinhydrogenfumarat wird bei Hühnern nach oraler Verabreichung gut resorbiert (70-95%) und erreicht seine Maximalkonzentration innerhalb von 2-4 Stunden (T_{\max} 2,85 Stunden). Nach einer Einzeldosis von 50 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht lag C_{\max} im Serum bei 4,02 µg/ml im mikrobiologischen Assay und nach einer Dosis von 25 mg/kg bei 1,86 µg/ml. Bei acht Wochen alten Hühnern wurde während der Behandlungsdauer von 48 Stunden bei einer Trinkwasserkonzentration von 250 ppm (0,025 %) Tiamulinhydrogenfumarat ein gleitender Serumspiegel von 0,78 µg/ml (Bereich 1,4 – 0,45 µg/ml) bzw. bei 125 ppm (0,0125 %) ein gleitender Serumspiegel von 0,38 µg/ml (Bereich 0,65 – 0,2 µg/ml) festgestellt. Die Serumproteinbindung betrug circa 45 %. Tiamulin verteilt sich weit im Körper und konzentriert sich in der Leber und der Niere sowie in der Lunge (30fache Serumkonzentration). Die Exkretion erfolgt weitestgehend über die Galle (55 – 65 %) und Niere (15 – 30 %) hauptsächlich in Form mikrobiologisch inaktiver Metaboliten und mit 99 % der Dosis binnen 48 Stunden recht schnell.

Puten

Bei Puten sind die Serumspiegel niedriger: Nach Einzeldosen von 50 mg bzw. 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht lag die C_{\max} im Serum bei 3,02 µg/ml bzw. 1,46 µg/ml. Diese Werte wurden innerhalb von 2-4 Stunden nach Verabreichung erreicht. Bei Zuchttieren betrug der mittlere Serumspiegel 0,36 µg/ml (Bereich 0,22 – 0,5 µg/ml) bei einer Trinkwasserkonzentration von 0,025 % Tiamulinhydrogenfumarat. Die Serumproteinbindung betrug circa 50 %.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Laktose

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach Verdünnen oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: Die Lösung ist 24 Stunden stabil.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Aluminiumfolienbeutel mit 55,6 g und 111,2 g

Vorgeformte Folienbeutel mit 1112 g und 5000 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 4
27472 Cuxhaven
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 16508

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

6. Juni 1979 / 12. Mai 2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.