



7. september 2018

## **PRODUKTRESUMÉ**

for

### **Vetmulin, granulat til anvendelse i drikkevand**

**0. D.SP.NR**  
25101

**1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN**  
Vetmulin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

**Aktivt stof:**

1 g indeholder 450,0 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 364,2 mg tiamulin).

**Hjælpestoffer:**

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Granulat til anvendelse i drikkevand.

Hvidt til lysegult granulat.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Dyrearter**  
Svin  
Kyllinger  
Kalkuner

**4.2 Terapeutiske indikationer**

Svin

i) Behandling af svinedysenteri forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira hyodysenteriae*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

ii) Behandling af porcine colonic spirochaetose (colitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira pilosicoli*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

iii) Behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Lawsonia intracellularis*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

iv) Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

v) Behandling af pleuropneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

#### Kyllinger

Behandling og metafylakse af kronisk respiratorisk sygdom forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma gallisepticum* og infektioner i luftsækkene og ledhindebetændelse forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma synoviae*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

#### Kalkuner

Behandling og metafylakse af bihulebetændelse og infektioner i luftsækkene forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

### **4.3 Kontraindikationer**

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller et eller flere af hjælpestofferne.

Bør ikke anvendes til svin og fugle, der kan få præparater, der indeholder monensin, narasin eller salinomycin, under og i mindst 7 dage før og 7 dage efter behandlingen med tiamulin. Dette kan medføre svær væksthæmning eller død.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for hjælpestoffet.

Se pkt. 4.8 for oplysninger vedrørende interaktion mellem tiamulin og ionophor-præparater.

### **4.4 Særlige advarsler**

Dyr med reduceret vandindtag og/eller i svækket tilstand bør behandles parenteralt.

Vandindtaget kan være nedsat under administration af tiamulin til fugle. Det synes at være afhængigt af koncentrationen, hvor 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 1,11 g af produktet) i 4 liter vand reducerer vandindtaget med ca. 10 %, og 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 1,11 g af produktet) i 2 liter vand reducerer vandindtaget med 15 % hos kyllinger. Det synes ikke at have nogen skadelig indvirkning på fuglenes almene tilstand eller på veterinærlægemidlets effekt, men vandindtaget bør overvåges med hyppige mellemrum, især i varmt vejr. Hos kalkuner er det mere markant med en reduktion på ca. 20 %, og højere koncentrationer end 500 mg tiamulinhydrogenfumarat i 2 liter drikkevand frarådes derfor.

Gentagen brug af produktet bør undgås ved at forbedre praksis for administration af produktet og via grundig rengøring og desinficering.

## 4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Særlige forsigtighedsregler for dyret

Anvendelsen af produktet bør være baseret på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen være baseret på lokal (regional, bedriftsniveau) epidemiologisk information om følsomheden hos målbakterier.

Uhensigtsmæssig anvendelse af veterinærlægemidlet kan øge prævalensen af bakterier, der er resistente over for tiamulin.

### Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

For at undgå kontakt med hud, øjne og slimhinder, anvend overalls, beskyttelseshandsker og sikkerhedsbriller når produktet håndteres eller blandes.

Hvis produktet ved et uheld kommer i kontakt med øjnene, skyl straks øjnene omhyggeligt med vand. Kontakt læge, hvis irritationen vedbliver.

Når produktet håndteres, bør inhalering af støvet undgås ved at bære en engangshalvmaskerespirator, der overholder europæisk standard EN 149, eller en flegangsrespirator, der overholder europæisk standard EN 140 påsat et filter, der overholder EN 143.

Kontamineret tøj bør tages af og spild på huden bør vaskes af med det samme.

Vask hænder efter brug.

Utilsigtet indtagelse bør undgås. I tilfælde af utilsigtet indtagelse, søg da straks læge, og vis indlægssedlen eller etiketten til lægen.

Ved overfølsomhed over for tiamulin, bør kontakt med veterinærlægemidlet undgås.

### Andre forsigtighedsregler -

## 4.6 Bivirkninger

### Svin

I meget sjældne tilfælde kan der forekomme erytemer eller milde ødemer på huden hos svin efter behandling med Tiamulin.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjælden (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter)

## 4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

### Svin

Produktet kan anvendes under drægtighed og diegivning.

### Kyllinger og kalkuner

Kan anvendes til æglæggende kyllinger og avlskyllinger og kalkuner.

## 4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er påvist, at tiamulin interagerer med ionophor-præparater, f.eks. monensin, salinomycin og narasin, hvilket kan medføre tegn, som ikke kan skelnes fra en ionophor- toksikose. Dyr må ikke få præparater, der indeholder monensin, narasin eller salinomycin, i mindst 7 dage

før eller 7 dage efter behandling med tiamulin. Dette kan medføre svær væksthæmning, ataksi, lammelse eller dødsfald.

Hvis der forekommer tegn på en interaktion, standses indgiften straks både af det tiamulin-medicinerede drikkevand og det ionophor-kontaminerede foder. Foderet bør fjernes og erstattes med frisk foder, der ikke indeholder coccidiosemidlerne monensin, salinomycin eller narasin.

Samtidig brug af tiamulin og de divalente ionophore coccidiosemidler lasalocid og semduramicin synes ikke at forårsage nogen interaktion. Samtidig brug af maduramicin kan dog medføre mild til moderat væksthæmning i kyllinger. Situationen er forbigående, og bedring ses for det meste inden for 3-5 dage efter, at tiamulinbehandlingen er seponeret.

#### 4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral administration i drikkevand.

##### Vejledning i tilberedning af opløsninger:

Ved medicinering af store mængder drikkevand tilberedes først en koncentreret opløsning, som efterfølgende fortyndes til den ønskede koncentration.

Der bør tilberedes friske opløsninger af tiamulin-medicineret drikkevand hver dag.

For at sikre den korrekte dosis skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering. Indtaget af medicineret vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. Koncentrationen af tiamulin skal justeres i overensstemmelse hermed for at få den korrekte dosering.

For at undgå interaktioner mellem ionophor-præparater og tiamulin bør dyrlægen og landmanden kontrollere, at etiketten på foderet ikke angiver, at det indeholder salinomycin, monensin og narasin.

Til kyllinger og kalkuner: For at undgå interaktioner mellem de inkompatible ionophor-præparater monensin, narasin og salinomycin og tiamulin bør fodermøllen, der leverer foder til fuglene, have besked om, at der vil blive anvendt tiamulin, og at disse coccidiosemidler ikke må inkluderes i foderet eller kontaminere foderet.

Foderet skal undersøges for ionophor-præparater før anvendelse, hvis der foreligger en eventuel mistanke om, at foderet kan blive kontamineret.

Hvis der forekommer en interaktion, standses lægemidlet tiamulin straks, og det erstattes af frisk drikkevand. Kontamineret foder fjernes så hurtigt som muligt og erstattes af foder, som ikke indeholder ionophor-præparater, der er inkompatible med tiamulin.

Doseringen af produktet bør beregnes efter følgende formel:

Dosis (mg produkt pr. Gennemsnitlig kropsvægt  
kg kropsvægt dagligt x (kg) af dyr, der skal  
behandles = ....mg produkt pr. liter drikkevand  
Gennemsnitlig dagligt vandindtag (liter) pr. dyr pr. dag

##### Kyllinger

Til behandling og metafylakse af kronisk respiratorisk sygdom forårsaget af Mycoplasma gallisepticum og infektioner i luftsækkene og ledhindebetændelse forårsaget af Mycoplasma synoviae.

Doseringen er 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 55,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i en periode på 3-5 på hinanden følgende dage.

### Kalkuner

Til behandling og metafylakse af bihulebetændelse og infektioner i luftsækkene forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*. Doseringen er 40 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 88,9 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i en periode på 3-5 på hinanden følgende dage.

### Svin

i) Til behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*. Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

ii) Til behandling af porcin colonic spirochaetose (colitis) forårsaget af *Brachyspira pilosicoli*. Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

iii) Til behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis*. Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 5 på hinanden følgende dage.

iv) Til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*. Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

v) Til behandling af pleuropneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*.  
Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.  
Benyt tilstrækkeligt kalibreret vejeudstyr til vejning af den nødvendige mængde produkt.

Produktets maksimale opløselighed er 10 gram/liter.

## **4.10 Overdosering Kyllinger og kalkuner:**

Hos fjerkræ har tiamulinhydrogenfumarat et relativt højt terapeutisk indeks, og sandsynligheden for en overdosis anses for lav, især da vandindtaget og dermed indtaget af tiamulinhydrogenfumarat er reduceret, hvis der indgives abnormt høje koncentrationer. LD50 er 1090 mg/kg kropsvægt for kyllinger og 840 mg/kg kropsvægt for kalkuner.

Hos kyllinger er de kliniske tegn på akut forgiftning vokalisering, klonisk krampe og sideleje og hos kalkuner klonisk krampe, sideleje eller rygleje, spytafsondring og ptose.

### Svin:

Enkelte perorale doser på 100 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt til svin forårsagede hyperventilation og abdominale gener. Ved en dosis på 150 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt blev der ikke observeret nogen effekt på centralnervesystemet bortset fra sløvhed. Ved en dosis på 55 mg 22/33

tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt indgivet dagligt i 14 dage opstod der forbigående spytafsondring og mild irritation af maven, Tiamulinhydrogenfumarat anses for at have et tilstrækkeligt højt terapeutisk indeks hos svin, og en mindste dødelig dosis er ikke fastlagt.

Hvis tegn på forgiftning opstår, skal det medicinerede vand fjernes straks og erstattes af frisk vand.

#### 4.11 Tilbageholdelsestid

##### Svin

Slagtning: 2 døgn (8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt

Slagtning: 4 døgn (20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt

##### Kyllinger

Slagtning: 2 døgn

Æg: 0 døgn

##### Kalkuner

Slagtning: 6 døgn

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

ATC-vet kode: QJ 01 XQ 01

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug, pleuromutiliner.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tiamulinhydrogenfumarat er et semisyntetisk diterpenantibiotikum. Det hæmmer følsomme bakteriers proteinsyntese på ribosomniveau. Virkningen er bakteriostatisk og virkningsspektret inkluderer: porcine og aviære *Mycoplasma*-arter, grampositive aerobe bakterier (streptokokker og stafylokokker), anaerobe bakterier (clostridia), gramnegative anaerobe bakterier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) og gramnegative aerobe bakterier (*Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*)

Det er blevet påvist, at Tiamulin virker på 70S ribosomniveauet. Det primære bindingssted er på 50S underenheden og muligvis et sekundært sted, hvor 50 S og 30S underenhederne samles. Tiamulin synes at hæmme den mikrobielle proteinproduktion ved at danne biokemisk inaktive initieringskomplekser, som forhindrer en forlænget polypeptidkæde.

Baktericide koncentrationer kan opnås, men varierer alt efter bakterien. Koncentrationen kan være så lille som to gange MIC for *Brachyspira hyodysenteriae* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*, men så høj som 50-100 gange det bakteriostatiske niveau for *Staphylococcus aureus*. MIC-fordelingen for tiamulin i forhold til *Brachyspira hyodysenteriae* er bimodal, hvilket tyder på nedsat følsomhed over for tiamulin i visse stammer. På grund af tekniske begrænsninger er det vanskeligt at teste følsomheden af *Lawsonia intracellularis in vitro*.

*In vitro* studier har vist at resistente bakterielle mutanter kan dannes via flertrinsresistensudvikling. Udvikling af resistens hos mycoplasma er langsommere. Resistens mod *B. hyodysenteriae* er observeret og kan variere geografisk.

Krydsresistens mellem tiamulin og tylosintartrat er observeret: mikroorganismer som er resistente over for tiamulin, er også resistente over for tylosintartrat, men ikke vice versa.

Resistens hos *Brachyspira hyodysenteriae* kan forårsages af punktmutation i 23S rRNA-genet.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Tiamulin absorberes godt fra mavetarmkanalen hos kyllinger og kalkuner.

### Kyllinger

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos kyllinger (70-95 %) efter peroral administration og når maksimale koncentrationer inden for 2-4 timer ( $T_{max}$  2,85 timer). Efter en enkelt dosis på 50 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt var  $C_{max}$  4,02 µg/ml i serum i en mikrobiologisk analyse, og efter en dosis på 25 mg/kg var den 1,86 µg/ml. I drikkevand gav en koncentration på 250 ppm (0,025 %) tiamulinhydrogenfumarat et gennemsnitligt serumniveau på 0,78 µg/ml (område 1,4-0,45 µg/ml) set over en medicineringsperiode på 48 timer, og en koncentration på 125 ppm (0,0125 %) gav et serumniveau på 0,38 µg/ml (område 0,65-0,2 µg/ml) hos 8 uger gamle kyllinger. Binding til serumprotein var ca. 45 %. Tiamulin fordeles ud i hele kroppen, og det er påvist, at det koncentrerer sig i leveren og nyrerne (udskillelsessteder) og i lungerne (30 gange serumniveau). Udskillelsen sker hovedsagligt via galden (55-65 %) og nyrerne (15-30 %) som primært mikrobiologisk inaktive metabolitter og er ganske hurtig, 99% af dosis inden for 48 timer.

### Kalkuner

Hos kalkuner er serumniveauerne af tiamulinhydrogenfumarat lavere ved en enkelt dosis på 50 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt, hvilket giver  $C_{max}$  på 3,02 µg/ml i serum og 1,46 µg/ml i serum ved en dosis på 25 mg/kg kropsvægt. Disse værdier blev opnået ca. 2-4 timer efter dosering. Hos avlskyllinger, der fik 0,025% tiamulinhydrogenfumarat, var det gennemsnitlige serumniveau 0,36 µg/ml (område 0,22-0,5 µg/ml). Binding til serumprotein var ca. 50 %.

### Svin

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos grise (over 90 %) efter peroral administration og fordeles ud i hele kroppen. Efter en enkelt peroral dosis på 10 mg og 25 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt var  $C_{max}$  henholdsvis 1,03 µg/ml og 1,82 µg/ml i serum i en mikrobiologisk analyse, og  $T_{max}$  var 2 timer for begge. Det er påvist, at det koncentrerer sig i lungerne, de polymorfnukleære leukocytter og også i leveren, hvor det omsættes og udskilles (70-85 %) i galden, resten udskilles via nyrerne (15-30 %). Binding til serumprotein er ca. 30 %. Tiamulin, som ikke er absorberet eller omsat, passerer ned gennem tarmene til tyktarmen. Koncentrationen af tiamulin i tyktarmen er blevet estimeret til 3,41 µg/ml efter administration af tiamulinhydrogenfumarat med 8,8 mg/kg kropsvægt.

## 5.3 Miljømæssige forhold

Tiamulinhydrogenfumarat er persistent i jord.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Povidon

Lactosemonohydrat

## **6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

## **6.3 Opbevaringstid**

Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 2 år.

Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Opbevaringstid efter opløsning ifølge anvisning: 24 timer.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares koldt eller fryses.

Opbevares i original emballage.

## **6.5 Emballage**

1 kg polyethylenterephthalat/aluminium/polyethylen pose med genluk.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald**

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Huvepharma NV

Uitbreidingstraat 80

2600 Antwerpen

Belgien

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

41052

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

4. maj 2009

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. september 2018

## **11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**

BP