



19. februar 2019

PRODUKTRESUMÉ

for

Vetmulin, opløsning til anvendelse i drikkevand

0. D.SP.NR.
25101

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Vetmulin

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
1 ml indeholder:

Aktivt stof

Tiamulinhydrogenfumarat	125 mg
(svarende til tiamulin)	101,2 mg)

Hjælpestoffer

Methylparahydroxybenzoat (E218)	0,90 mg
Propylparahydroxybenzoat	0,10 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Opløsning til anvendelse i drikkevand

Klar, farveløs til let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Svin.
Høns (æglæggende høns).

4.2 Terapeutiske indikationer

Svin

i) Behandling af svinedysenteri forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira hyodysenteriae*. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås før produktet tages i brug.

ii) Behandling af porcine colonic spirochaetose (spirokætal diarree eller colitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira pilosicoli*. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før produktet tages i brug.

iii) Behandling af porcine proliferativ enteritis (ileitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Lawsonia intracellularis*. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før produktet tages i brug.

iv) Behandling af metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner, der er kompliceret af tiamulinfølsomme *Pasteurella multocida*. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før produktet tages i brug.

Æglæggende høns

Behandling og metafylakse af kroniske luftvejslidelser (CRD) forårsaget af tiamulinfølsomme stammer af *Mycoplasma gallisepticum* og infektioner i luftsækkene og smitsom synovitis forårsaget af tiamulinfølsomme stammer af *Mycoplasma synoviae*. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før produktet tages i brug.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til dyr, der kunne indtage produkter indeholdende monensin, narasin eller salinomycin samtidig med eller fra 7 dage før til 7 dage efter behandling med tiamulin. Det kan medføre alvorlig væksthæmning eller dødsfald.

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

Se punkt 4.8 for information vedrørende interaktion mellem tiamulin og ionophorer.

4.4 Særlige advarsler

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

Vandindtaget kan svækkes under administrationen af tiamulin til høns. Det synes at være afhængigt af koncentrationen, hvor 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 4 ml af produktet) i 4 liter vand reducerer vandindtaget med ca. 10 %, og 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 4 ml af produktet) i 2 liter vand reducerer vandindtaget med 15 % hos høns. Det synes ikke at have nogen uønsket effekt på fjerkræets totale funktionsevne eller på lægemidlets virkning, men vandindtaget bør monitoreres med jævne mellemrum, især ved varmt vejr.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Anvendelse af veterinærlægemidlet bør baseres på følsomhedsbestemmelse af bakterier, der er isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandling baseres på lokal (regional, bedriftsniveau) epidemiologisk information om målbakteriernes følsomhed.

Hvis anvendelsen af produktet afviger fra instruktionerne i produktresuméet, kan prævalensen af tiamulinresistente bakterier øges.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Personer med kendt overfølsomhed over for tiamulin eller parabener bør anvende veterinærlægemidlet med forsigtighed og undgå hudkontakt med medicineret vand. Både produktet som sådan og det i drikkevand opløste produkt kan forårsage overfølsomhedsreaktioner ved kontakt. Undgå kontakt med hud. Ryg, spis eller drik ikke når produktet håndteres og blandes. Bær overalls og beskyttelseshandsker, når produktet håndteres eller blandes, og vask hænder efter brug. Hvis produktet ved et uheld kommer i kontakt med hud, skyl da omhyggeligt med rent vand. Kontamineret tøj bør tages af. Indtagelse af produktet eller det medicinerede vand bør undgås. I tilfælde af utilsigtet indtagelse rens da munden med rigeligt rent vand og søg straks læge.

4.6 Bivirkninger

Svin

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

Høns (æglæggende)

Ingen kendte

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 sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Drægtighed og laktation

Kan anvendes til svin under drægtighed og diegivning.

Æglæggende fugle

Kan anvendes til æglæggende høns.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er påvist, at tiamulin interagerer med ionophor-præparater, som 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, salinomycin eller narasin, 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, bør både indgiften af det tiamulin-medicinerede vand og det ionophor-kontaminerede foder straks standses. Foderet bør fjernes og erstattes med frisk foder, der ikke indeholder følgende midler mod coccidiose: 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 maduamicin kan dog medføre mild til moderat væksthæmning hos kyllinger. Situationen er forbigående og bedring sker normalt indenfor 3-5 dage efter tiamulinbehandlingen er stoppet.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Til anvendelse i drikkevand.

Vejledning til fremstilling af opløsning

For at sikre korrekt dosis skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt med henblik på 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.

Doseringen af produktet bør beregnes efter følgende formel:

$$\frac{\dots \text{ ml produkt pr. kg} \\ \text{kropsvægt dagligt} \quad \times \quad \text{gennemsnitlig kropsvægt (kg)}}{\text{vandindtag (liter/dyr/dag)}} = \text{ml produkt pr. liter} \\ \text{drikkevand pr. dag}$$

Benyt tilstrækkeligt kalibreret vejeudstyr til vejning af den nødvendige mængde produkt. Brug kun rene tanke til fremstilling af det medicinerede vand. Rør om i mindst 1 minut efter fremstillingen for at sikre homogenitet.

Ved medicineret af store mængder drikkevand tilberedes først en koncentreret opløsning, som efterfølgende fortyndes til den ønskede koncentration. Produktets maksimale opløselighed er 200 ml/l.

Der bør tilberedes frisk medicineret vand hver dag.

For at undgå interaktioner mellem ionophorpræparater og tiamulin bør dyrlægen og landmanden kontrollere, at etiketten på foderet ikke angiver, at det indeholder salinomycon, monensin og narasin.

Til høns: For at undgå interaktioner mellem de inkompatible ionophorpræparater 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 bør undersøges for ionophorpræparater før anvendelse, hvis der foreligger en eventuel mistanke om, at foderet kan være kontamineret.

Hvis der forekommer en interaktion, standses medicineringen med tiamulin straks, og det medicinerede vand erstattes med frisk drikkevand. Kontamineret foder fjernes så hurtigt som muligt og erstattes med foder, der ikke indeholder ionophorpræparater, der er inkompatible med tiamulin.

Svin

i) Til behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dosering: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt (svarende til 7 ml af produktet/100 kg kropsvægt) indgivet dagligt i svinenes drikkevand 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*. Dosering: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt (svarende til 7 ml af produktet/100kg kropsvægt) indgivet dagligt i svinenes drikkevand 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*. Dosering: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt (svarende til 7 ml af produktet/100 kg kropsvægt) indgivet dagligt i svinenes drikkevand i 5 på hinanden følgende dage.

iv) Til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af tiamulinfølsomme stammer af *Pasteurella multocida*. Dosering: 20 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt (svarende til 16 ml af produktet/100 kg kropsvægt) indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

Høns (æglæggende)

Til behandling og metafylakse af kronisk respiratorisk sygdom forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og infektioner i luftsækkene og smitsom synovitis forårsaget af *Mycoplasma synoviae*. Dosering: 25 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt (svarende til 20 ml af produktet/100 kg kropsvægt) indgivet dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage.

4.10 Overdosering

Svin

Enkelte orale doser på 100 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt forårsagede hyperpnø og mavegener hos svin. Ved en dosis på 150 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt blev der ikke observeret nogen effekt på centralnervesystemet bortset fra sløvhed. Ved en dosis på 55 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt indgivet dagligt i 14 på hinanden følgende dage, opstod der en forøget spytafsondring og en mild irritation af maven. Tiamulinhydrogenfumarat anses for at have et tilstrækkeligt højt terapeutisk indeks hos svin. Den mindste dødelige dosis hos svin er ikke fastlagt.

Høns

LD50 er 1090 mg/kg kropsvægt for høns. Med hensyn til fjerkræ har tiamulinhydrogenfumarat et relativt terapeutisk indeks og sandsynligheden for en overdosis anses for lav, især fordi vandindtaget og dermed indtaget af tiamulinhydrogenfumarat er reduceret, hvis der indgives abnormt høje koncentrationer. De kliniske symptomer på forgiftning hos høns er vokalisering, klonisk krampe og sideleje.

Hvis der forekommer tegn på forgiftning, fjern da straks det medicinerede vand, erstat det med frisk drikkevand og sørg for understøttende, symptomatisk behandling.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin

Slagtning

2 døgn (8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt svarende til 7 ml af produktet/100 kg kropsvægt).

Slagtning

4 døgn (20 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt svarende til 16 ml af produktet/100 kg kropsvægt).

Høns

Slagtning: 2 døgn.

Æg: 0 døgn.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk brug/pleuromutiliner/tiamulin.

ATCvet-kode: QJ 01 XQ 01.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tiamulin er et semisyntetisk bakteriostatisk antibiotikum, der tilhører antibiotikagruppen af pleuromutiliner og virker ved at hæmme bakteriers proteinsyntese på ribosomniveau.

Tiamulin har vist et højt niveau af *in vitro* aktivitet mod porcine og aviære *Mycoplasma*-arter, så vel som grampositive aerobe bakterier (streptokokker og stafylokokker), anaerobe bakterier (clostridia), gramnegative anaerobe bakterier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) og gramnegative aerobe bakterier (*Pasteurella multocida*).

Det er blevet påvist, at Tiamulin virker på 70S ribosomniveauet, og at de primære bindingssteder er på 50S underenheden. Det synes at hæmme den mikrobielle proteinproduktion ved at danne biokemisk inaktive initieringskomplekser, som forhindrer en forlænget polypeptidkæde.

I europæiske isolater af *Brachyspira hyodysenteriae* samlet mellem 1990 og 2012 varierede den mindste inhibitoriske koncentration (MIC) mellem $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ og >16 $\mu\text{g/ml}$, med MIC₅₀ på $\leq 0,063$ $\mu\text{g/ml}$ til 4 $\mu\text{g/ml}$ og MIC₉₀ på $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ til >16 $\mu\text{g/ml}$.

I europæiske isolater af *Brachyspira pilosicoli* varierede MIC mellem (citat fra 2006-2008-2012) $\leq 0,008$ -64 $\mu\text{g/ml}$, med MIC_{50s} på $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ op til 0,125 $\mu\text{g/ml}$ og MIC_{90s} på 0,25 $\mu\text{g/ml}$ op til 8 $\mu\text{g/ml}$.

Følsomhedstest af *Lawsonia intracellularis* er vanskelig, da det er en obligat intracellulær organisme. De tiamulin MIC data, der blev determinerede i de tilgængelige EU *Lawsonia* stammer var alle (citat fra 2017) under det skønnede ileale tiamulin-indhold på 0.63 $\mu\text{g/ml}$.

I europæiske isolater var tiamulin meget aktiv mod *Mycoplasma hyopneumoniae*, med MIC₅₀ på 0,016 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀ eller 0,062 $\mu\text{g/ml}$, og MIC spændvidde på 0,002-0,125 $\mu\text{g/ml}$ (citat fra 2014).

In nyere europæiske stammer (2005-2013) og ældre globale isolater (før 1997) var MIC spændvidden lignende for *Mycoplasma gallisepticum* varierende mellem 0,001 – 0,037 $\mu\text{g/ml}$ med MIC_{50s} på 0,001 og 0,008 $\mu\text{g/ml}$ og MIC_{90s} på 0,025 og 0,031 $\mu\text{g/ml}$. Der fandtes ingen restistente stammer. For *Mycoplasma synoviae* varierede MIC mellem 0,05 og 0,5 $\mu\text{g/ml}$ med MIC_{50s} of 0,1 $\mu\text{g/ml}$ og MIC₉₀ på 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Svin

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos svin (over 90 %) efter oral indgivelse og fordeles ud i hele kroppen. Efter en enkel oral 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.

Høns (æglæggende)

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos høns (70-95 %) efter oral indgivelse 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 (spredning 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 (spredning 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.

5.3 Miljømæssige forhold

Tiamulin nedbrydes langsomt i jord og kan akkumulere i løbet af tiden.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Methylparahydroxybenzoat (E218)
Propylparahydroxybenzoat
Dinatriumhydrogenphosphat vandfrit
Ethanol 96 %
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 3 år.
Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Efter opløsning i drikkevand ifølge anvisning: 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

6.5 Emballage

HDPE-flaske lukket med skruelåg fremstillet af PP og forsegling fremstillet af LPDE
Pakningsstørrelse: 1 liter.

HDPE-beholder lukket med riflet børnesikret skruelåg af HDPE
Pakningsstørrelse: 5 liter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

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)

60221

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

4. maj 2009 (granulat til anvendelse i drikkevand 450 mg/g samt premix til foderlægemiddel 100 mg/g)

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

-

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

BP