LÆGEMIDDELSTYRELSEN
DANISH MEDICINES AGENCY

24. marts 2025

PRODUKTRESUMÉ

for

Vetmulin, opløsning til anvendelse i drikkevand

0. D.SP.NR.
25101

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Vetmulin

Lægemiddelform: Opløsning til anvendelse i drikkevand
Styrke(r): 125 mg/ml

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver ml indeholder:

Aktivt stof:
Tiamulinhydrogenfumarat 125 mg
(svarende til tiamulin 101,2 mg)

Hjælpestoffer:

Kvalitativ sammensætning af hjælpestoffer og andre bestanddele	**Kvantitativ sammensætning, hvis oplysningen er vigtig for korrekt administration af veterinærlægemidlet**
Methylparahydroxybenzoat (E218)	0,90 mg
Propylparahydroxybenzoat	0,10 mg
Dinatriumphosphat, vandfri	
Ethanol 96%	
Vand til injektionsvæsker	

Klar, farveløs til let gul opløsning.

3. KLINISKE OPLYSNINGER

3.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Svin.
Høns (æglæggende høns).

3.2 Terapeutiske indikationer for hver dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Svin:

- Behandling af svinedysenteri forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira hyodysenteriae*. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før veterinærlægemidlet tages i brug.

- Behandling af porcin colonic spirochaetose (spirokætal diarre eller colitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira pilosicoli*. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før veterinærlægemidlet tages i brug.

- Behandling af porcin proliferativ enteritis (ileitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Lawsonia intracellularis.* Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før veterinærlægemidlet tages i brug.

- Behandling og 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 veterinærlægemidlet tages i brug.

Høns (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 *Mycoplasma synoviae.* Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal fastslås, før veterinærlægemidlet tages i brug.

3.3 Kontraindikationer

Må 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.

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

Se punkt 3.8 for information vedrørende interaktion mellem tiamulin og ionophorer.

3.4 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 veterinærlægemidlet) i 4 liter vand reducerer vandindtaget med ca. 10%, og 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 4 ml af veterinærlægemidlet) i 2 liter vand reducerer vandindtaget med 15% hos høns. Det synes ikke at have nogen uønsket effekt på

fjerkræets totale funktionsevne eller på veterinærlægemidlets virkning, men vandindtaget bør monitoreres med jævne mellemrum, især ved varmt vejr.

3.5 Særlige forholdsregler vedrørende brugen

Særlige forholdsregler vedrørende sikker brug hos de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til
Anvendelse af veterinærlægemidlet bør baseres på følsomhedstest 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 veterinærlægemidlet afviger fra instruktionerne i produktresuméet, kan prævalensen af tiamulinresistente bakterier øges.

Særlige forholdsregler for personer, der administrerer veterinærlægemidlet til dyr
Ved overfølsomhed over for tiamulin eller parabener skal veterinærlægemidlet anvendes med forsigtighed.

Både veterinærlægemidlet som sådan og det i drikkevandopløste veterinærlægemiddel kan forårsage overfølsomhedsreaktioner ved kontakt. Undgå kontakt med huden. Ryg, spis eller drik ikke, når veterinærlægemidlet håndteres og blandes. Personligt beskyttelses-udstyr i form af overalls og beskyttelseshandsker bør anvendes ved håndtering af veterinærlægemidlet. Vask hænderne efter brug. I tilfælde af utilsigtet kontakt med huden, skyl da omhyggeligt med vand. Kontamineret tøj bør tages af.
Indtagelse af veterinærlægemidlet eller det medicinerede vand bør undgås. I tilfælde af utilsigtet indtagelse, rens da munden med rigeligt rent vand.
I tilfælde af utilsigtet indtagelse eller kontakt med huden ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og indlægssedlen eller etiketten bør vises til lægen.

Særlige forholdsregler vedrørende beskyttelse af miljøet
Ikke relevant.

3.6 Bivirkninger

Svin:

Meget sjælden (< 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder enkeltstående indberetninger):	Erytem, hudødem

Høns (æglæggende høns):
Ingen kendte

Indberetning af bivirkninger er vigtigt, da det muliggør løbende sikkerhedsovervågning af et veterinærlægemiddel. Indberetningerne sendes, helst via en dyrlæge, til enten indehaveren af markedsføringstilladelsen eller dennes lokale repræsentant eller til den nationale kompetente myndighed via det nationale indberetningssystem. Se indlægssedlen for de relevante kontaktoplysninger.

3.7 Anvendelse under drægtighed, laktation eller æglægning

Drægtighed og laktation:
Kan anvendes til svin under drægtighed og diegivning.

Æglæggende fugle:
Kan anvendes til høns (æglæggende høns).

3.8 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, under 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 ionphore coccidiosemidler lasalocid og semduramicin synes ikke at forårsage nogen interaktion. Samtidig brug af maduamicin kan dog medføre mild til moderat væksthæmning hos høns. Situationen er forbigående og bedring sker normalt indenfor 3-5 dage efter tiamulinbehandlingen er stoppet.

3.9 Administrationsveje og dosering

Til anvendelse i drikkevand.

Vejledning til fremstilling af opløsning:
For at sikre korrekt dosering bør legemsvægten beregnes så nøjagtigt som muligt. Indtagelsen af medicineret vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. For at opnå den korrekte dosering kan det være nødvendigt at justere koncentrationen af tiamulin i overensstemmelse hermed.

Baseret på den anbefalede dosis, antallet af dyr, der skal behandles, samt disses legemsvægt bør den nøjagtige daglige koncentration af veterinærlægemidlet beregnes efter følgende formel:

$$\frac{\textit{ml veterinærlægemiddel pr. kg legemsvægt dagligt} \times \textit{gennemsnitlig legemsvægt (kg) af de dyr, der skal behandles}}{\textit{gennemsnitligt dagligt vandindtag (l/dyr)}} = \textit{ml veterinærlægemiddel pr. liter drikkevand}$$

Benyt tilstrækkeligt kalibreret vejeudstyr til vejning af den nødvendige mængde veterinærlægemiddel. Brug kun rene tanke til fremstilling af det medicinerede vand. Rør om i mindst 1 minut efter fremstillingen for at sikre homogenitet.
Ved medicinering af store mængder drikkevand tilberedes først en koncentreret opløsning, som efterfølgende fortyndes til den ønskede koncentration. Veterinærlægemidlets 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 de tiamulin-inkompatible ionophorer

Svin:
- Til behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae.* Dosering: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt (svarende til 7 ml af veterinærlægemidlet/100 kg legemsvægt) indgivet dagligt i svinenes drikkevand i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

- Til behandling af porcin colonic spirochaetose (colitis) forårsaget af *Brachyspira pilosicoli.* Dosering: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt (svarende til 7 ml af veterinærlægemidlet/100 kg legemsvægt) indgivet dagligt i svinenes drikkevand i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

- Til behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis*. Dosering: 8,8 mg tiamolinhydrogenfumarat/kg legemsvægt (svarende til 7 ml af veterinærlægemidlet/100 kg legemsvægt) indgivet dagligt i svinenes drikkevand i 5 på hinanden følgende dage.

- 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 legemsvægt (svarende til 16 ml af veterinærlægemidlet/100 kg legemsvægt) indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

Høns (æglæggende høns)
- 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 legemsvægt (svarende til 20 ml af veterinærlægemidlet/100 kg legemsvægt) indgivet dagligt i 3-5 på hinanden følgende dage.

3.10 Symptomer på overdosering (og, hvis relevant, nødforanstaltninger og modgift)

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:
LD_{50} er 1090 mg/kg legemsvægt for høns. Med hensyn til fjerkræ har tiamulinhydrogenfumarat et relativt højt 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.

3.11 Særlige begrænsninger og betingelser for anvendelse, herunder begrænsninger for anvendelsen af antimikrobielle og antiparasitære veterinærlægemidler for at begrænse risikoen for udvikling af resistens
Ikke relevant.

3.12 Tilbageholdelsestid(er)

Svin:
Slagtning: 2 døgn (8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt svarende til 7 ml af veterinærlægemidlet/100 kg legemsvægt)
Slagtning: 4 døgn (20 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt svarende til 16 ml af veterinærlægemidlet/100 kg legemsvægt)

Høns (æglæggende høns):
Slagtning: 2 døgn
Æg: 0 døgn

4. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

4.1 ATCvet-kode
QJ01XQ01

4.2 Farmakodynamiske oplysninger
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 polypetidkæde.

I europæiske isolater af *Brachyspira hyodysenteriae* samlet mellem 1990 og 2012 varierede den mindste inhibitoriske koncentration (MIC) mellem ≤0,016 µg/ml og >16 µg/ml, med MIC_{50} på ≤0,063 µg/ml til 4 µg/ml og MIC_{90} på ≤0,016 µg/ml til >16 µg/ml.

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

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

I europæiske isolater var tiamulin meget aktiv mod *Mycoplasma hyopneumoniae*, med MIC_{50} på 0,016 µg/ml, MIC_{90} på 0,062 µg/ml, og MIC-spændvidde på 0,002-0,125 µg/ml (citat fra 2014).

In nyere europæiske stammer (2005-2013) og ældre globale isolater (før1997) var MIC-spændvidden lignende for *Mycoplasma gallisepticum* varierende mellem 0,001 – 0,037 µg/ml med MIC_{50}s på 0,001 og 0,008 µg/ml og MIC_{90}s på 0,025 og 0,031 µg/ml. Der fandtes ingen resistente stammer. For *Mycoplasma synoviae* varierede MIC mellem 0,05 og 0,5 µg/ml med MIC_{50}s på 0,1 µg/ml og MIC_{90} på 0,25 µg/ml.

4.3 Farmakokinetiske oplysninger

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 legemsvægt 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 høns)
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 legemsvægt 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 hovedsageligt via galden (55-65 %) og nyrerne (15-30 %) som primært mikrobiologisk inaktive metabolitter og er ganske hurtig, 99 % af dosis inden for 48 timer.

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

5. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

5.1 Væsentlige uforligeligheder
Da der ikke er undersøgelser vedrørende eventuelle uforligeligheder, må dette veterinærlægemiddel ikke blandes med andre veterinærlægemidler.

5.2 Opbevaringstid
Opbevaringstid for veterinærlægemidlet i salgspakning: 3 år.
Opbevaringstid efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder
Opbevaringstid efter opløsning i drikkevand ifølge anvisning: 24 timer.

5.3 Særlige forholdsregler vedrørende opbevaring
Opbevares i den originale beholder for at beskytte mod lys.

5.4 Den indre emballages art og indhold
Veterinærlægemidlet fås i:
- 1 liter HDPE-flaske lukket med skruelåg fremstillet af PP og forsegling fremstillet af LDPE.
- 5 liter HDPE-beholder lukket med riflet børnesikret skruelåg af HDPE.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

5.5 Særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer fra brugen heraf
Lægemidler må ikke bortskaffes sammen med spildevand eller husholdningsaffald.

Benyt returordninger ved bortskaffelse af ubrugte veterinærlægemidler eller affaldsmaterialer herfra i henhold til lokale retningslinjer og nationale indsamlingsordninger, der er relevante for det pågældende veterinærlægemiddel.

6. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
Belgien

7. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
60221

8. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE
4. maj 2009 (granulat til anvendelse i drikkevand 450 mg/g samt premix til foder-lægemiddel 100 mg/g)

9. DATO FOR SENESTE ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET
24. marts 2025

10. KLASSIFICERING AF VETERINÆRLÆGEMIDLER
BP

Der findes detaljerede oplysninger om dette veterinærlægemiddel i EU-lægemiddeldatabasen (https://medicines.health.europa.eu/veterinary).