

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Tialin 125 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

101,2 mg tiamuline, overeenkomend met 125,0 mg tiamulinwaterstoffumaraat.

Hulpstoffen:

Kwalitatieve samenstelling van hulpstoffen en andere bestanddelen	Kwantitatieve samenstelling als die informatie onmisbaar is voor een juiste toediening van het diergeneesmiddel
Ethanol 96%	100,0 mg
Methylparahydroxybenzoesaat (E218)	0,9 mg
Propylparahydroxybenzoesaat	0,1 mg
Citroenzuurmonohydraat	
Dinatriumfosfaatdihydraat	
Gezuiverd water	

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

3. KLINISCHE GEGEVENS

3.1 Doeldiersoort(en)

Varken, kip (opfoklegghennen, fok- en vermeerderingsdieren, leghennen) en kalkoen (fok- en vermeerderingsdieren, legkalkoenen).

3.2 Indicaties voor gebruik voor elke doeldiersoort

Varkens

- Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira hyodysenteriae*.
- Voor de behandeling van porciene colonspirochetose (colitis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira pilosicoli*.
- Voor de behandeling van porciene proliferatieve enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Lawsonia intracellularis*.
- Voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd zijn door tiamulinegevoelige *Pasteurella multocida*.
- Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

De ziekte moet vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling met dit diergeneesmiddel kan worden ingesteld.

Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Mycoplasma synoviae*.

De ziekte moet vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling met dit diergeneesmiddel kan worden ingesteld.

Kalkoenen

Voor de behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*.

De ziekte moet vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling met dit diergeneesmiddel kan worden ingesteld.

3.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij varkens en vogels die diergeneesmiddelen toegediend kunnen krijgen die monensine, salinomycine of narasine bevatten gedurende ten minste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Dit kan leiden tot ernstige verminderde groei of overlijden. Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of (één van) de hulpstoffen. Zie rubriek 3.8 voor informatie over de interactie tussen tiamuline en ionoforen.

3.4 Speciale waarschuwingen

Varkens met een verminderde waterinname en/of verzwakte dieren dienen parenteraal behandeld te worden.

De wateropname door vogels dient tijdens de behandeling, in het bijzonder bij hoge temperaturen, vaak te worden gecontroleerd, omdat de wateropname tijdens de behandeling met tiamuline verminderd kan zijn. Dit effect is concentratie-afhankelijk en lijkt geen negatief effect te hebben op de algehele prestatie van de dieren, noch op de werkzaamheid van het diergeneesmiddel.

Bij 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 4 liter water wordt de wateropname met ongeveer 10% verminderd en bij 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 2 liter water met ongeveer 15% verminderd bij kippen.

Bij kalkoenen is de verminderde wateropname opvallender, met een vermindering van ongeveer 20%; daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 2 liter drinkwater niet te overschrijden.

3.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën. In sommige Europese regio's wijst een toenemend percentage *Brachyspira hyodysenteriae*-isolaten bij klinische gevallen op een duidelijk verminderde *in vitro* gevoeligheid voor tiamuline. Ongepast gebruik van dit diergeneesmiddel kan de prevalentie van tiamuline-resistente bacteriën verhogen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Dit diergeneesmiddel kan huid- of oogirritatie veroorzaken. Bij het mengen van het diergeneesmiddel dient rechtstreeks contact van het diergeneesmiddel met de huid en ogen te worden vermeden door niet-doorlatende rubberen handschoenen en een veiligheidsbril te dragen.

Indien het diergeneesmiddel in contact komt met de ogen, deze dan onmiddellijk overvloedig met water spoelen. In geval van blijvende irritatie medische hulp zoeken.

Verontreinigde kleding verwijderen en druppels op de huid onmiddellijk afspoelen.

Handen wassen na gebruik.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor de bescherming van het milieu:

Niet van toepassing.

3.6 Bijwerkingen

Varken:

Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren):	Erytheem, Huidoedeem.
Zeer zelden (<1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen):	Dood
Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)	Apathie

Kip en Kalkoen:

Geen bekend.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. De meldingen moeten, bij voorkeur via een dierenarts, worden gestuurd naar ofwel de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of zijn lokale vertegenwoordiger ofwel de nationale bevoegde autoriteit via het nationale meldsysteem. Zie de bijsluiter voor de desbetreffende contactgegevens.

3.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Kan tijdens de dracht of lactatie bij varkens worden gebruikt.

Legvogels:

Kan bij legkippen, fok- en vermeerderingskippen en -kalkoenen worden gebruikt.

3.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamuline is aangetoond dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensine, salinomycine of narasine, wat verschijnselen kan veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van die van een ionofoortoxicose. Dieren mogen geen monensine, salinomycine of narasine bevattende diergeneesmiddelen krijgen gedurende of tenminste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Dit kan leiden tot ernstige groeiremming, ataxie, verlamming of de dood.

Als er verschijnselen van een interactie optreden, moet de toediening van zowel het met tiamuline gemedicineerde drinkwater als het met ionoforen gecontamineerde voer onmiddellijk worden gestopt. Het voer moet verwijderd worden en vervangen worden door nieuw voer dat geen anticoccidia zoals monensine, salinomycine of narasine bevat.

Het gelijktijdige gebruik van tiamuline en de divalente ionofore anticoccidia lasalocide en semduramicine lijkt geen interactie te veroorzaken; het gelijktijdige gebruik van maduramicine kan echter tot een lichte tot matige groeiremming in kippen leiden. Deze situatie is van voorbijgaande aard en normaal gesproken vindt herstel plaats binnen 3-5 dagen na het stoppen van de behandeling met tiamuline.

3.9 Toedieningswegen en dosering

Toediening in het drinkwater.

Gebruik op de juiste wijze gekalibreerde apparatuur om het diergeneesmiddel toe te dienen.

Leidraad voor het bereiden van oplossingen van het diergeneesmiddel:

Als grote volumes water gemedicineerd worden, eerst een geconcentreerde oplossing bereiden en vervolgens tot de gewenste eindconcentratie verdunnen.

Het diergeneesmiddel is oplosbaar en stabiel vanaf een lage concentratie tot de maximale concentratie van 500 ml diergeneesmiddel/liter (1:2 verdunning) in water van minstens 4 °C.

Bereid elke dag een verse oplossing met tiamuline gemedicineerd drinkwater. Eventueel overgebleven gemedicineerd drinkwater van de vorige dag dient te worden verwijderd.

Om een juiste dosering te waarborgen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden om onderdosering te voorkomen. De inname van gemedicineerd water hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie van tiamuline dienovereenkomstig worden aangepast.

Zorg ervoor dat dieren geen toegang hebben tot ongemedicineerd water tijdens de behandeling met gemedicineerd drinkwater.

Na de behandelingsperiode moet het drinkwatersysteem op juiste wijze worden gereinigd teneinde de opname van subtherapeutische hoeveelheden van het werkzame bestanddeel te voorkomen.

Om interacties tussen de ionoforen en tiamuline te vermijden moeten de dierenarts en veehouder nagaan of het voederetiket niet vermeldt dat het salinomycine, monensine of narasine bevat.

Om interacties tussen de onverenigbare ionoforen monensine, narasine of salinomycine en tiamuline te vermijden bij kippen en kalkoenen, moet de diervoederfabrikant die het voer levert op de hoogte worden gebracht dat tiamuline zal worden gebruikt en dat het voer dus geen ionoforen mag bevatten en er niet mee in contact mag komen.

Het voer moet vóór het gebruik worden getest op ionoforen als er enige verdenking is dat het vervuild kan zijn.

Als interactie toch optreedt, onmiddellijk stoppen met de tiamulinemedicatie en vervangen door vers drinkwater. Verwijder gecontamineerd voer zo snel mogelijk en vervang door voer dat geen met tiamuline onverenigbare ionoforen bevat.

Op basis van de aanbevolen dosering en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{Dosering (ml diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse wateropname (liter) per dier per dag}} = \text{ml diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

Varkens

i) Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*:
De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

ii) Voor de behandeling van porciene colonspirochetose (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli*:
De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

iii) Voor de behandeling van porciene proliferatieve enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*:
De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

iv) Voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd zijn door *Pasteurella multocida*:
De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

v) Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*:
De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae*:
De dosering is 25 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,2 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

Kalkoenen

Voor de behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*:
De dosering is 40 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,32 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

3.10 Symptomen van overdosering (en, in voorkomend geval, spoedbehandeling en tegengiffen)

Een enkelvoudige orale dosering van 100 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakte hyperpneu en buikpijn bij varkens. Bij een dosering van 150 mg/kg lichaamsgewicht werden geen andere effecten op het

centrale zenuwstelsel waargenomen dan het kalmer worden van de dieren. Een dosering van 55 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 14 dagen gaf aanleiding tot een toegenomen speekselvloed en een lichte irritatie van de maag. Tiamulinewaterstoffumaraat heeft een adequate therapeutische index bij varkens. Een minimum letale dosering werd bij varkens niet vastgesteld.

Tiamuline heeft een relatief hoge therapeutische index bij pluimvee en de kans op overdosering wordt klein geacht, temeer omdat de opname van water, en daardoor ook de opname van tiamulinewaterstoffumaraat, verminderd wordt bij abnormaal hoge concentraties. De LD50 bedraagt 1090 mg/kg lichaamsgewicht bij kippen en 840 mg/kg lichaamsgewicht bij kalkoenen.

De klinische verschijnselen van acute vergiftiging bij kippen zijn: kakelen, clonische krampen, zijligging. De klinische verschijnselen van acute vergiftiging bij kalkoenen zijn: clonische krampen, zijligging of rugligging, speekselvloed en ptose (afhangen van het bovenste ooglid).

Als verschijnselen van vergiftiging optreden, meteen het gemedicineerde water weghalen en vervangen door vers water.

3.11 Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik, met inbegrip van beperkingen op het gebruik van antimicrobiële en antiparasitaire diergeneesmiddelen om het risico op ontwikkeling van resistentie te beperken

Niet van toepassing.

3.12 Wachttijden

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval: 6 dagen

4. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

4.1 ATCvet-code: QJ01XQ01

4.2 Farmacodynamische eigenschappen

Tiamuline is een bacteriostatisch semisynthetisch antibioticum, behorende tot de pleuromutilinegroep van antibiotica. Het remt de bacteriële eiwitsynthese door inwerking op de ribosomen.

Tiamuline vertoont *in vitro* een hoge activiteit tegen porciene en aviaire *Mycoplasma*-soorten, alsook tegen gramnegatieve anaerobe bacteriën (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) en gramnegatieve aerobe bacteriën (*Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*).

Tiamuline werkt op het 70S ribosoomniveau en de primaire bindingsplaatsen zijn op de 50S subeenheid. De microbiële eiwitproductie lijkt te worden afgeremd door de productie van biochemisch inactieve initiatiecomplexen die de verlenging van de polypeptideketen verhinderen.

Bactericide concentraties zijn bereikbaar, maar verschillen afhankelijk van de bacterie. De concentratie kan zo laag zijn als tweemaal de MIC-waarde voor *Brachyspira hyodysenteriae* en *Actinobacillus pleuropneumoniae*, maar ook zo hoog als 50 - 100 keer het bacteriostatische niveau voor *Staphylococcus aureus*. In het geval van *Brachyspira hyodysenteriae* heeft tiamuline een bimodale MIC-spreiding; dit wijst op een verminderde gevoeligheid van enkele stammen voor tiamuline. Omwille van technische beperkingen is de gevoeligheid van *Lawsonia intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen.

Resistentie is het gevolg van chromosoommutaties in de 23 rRNA- en *rplC*-genen. Deze chromosoommutaties treden relatief langzaam en stapsgewijs op en worden niet horizontaal overgedragen. Bovendien kunnen resistentiegenen zich op plasmiden of transposonen bevinden, zoals de *vga*-genen en het *cfr*-gen. Een dergelijke resistentie kan worden overgedragen tussen bacteriën en soorten bacteriën. Het mechanisme van antimicrobiële resistentie verschilt naargelang van de soort bacterie. Mutaties in het ribosomale eiwit L3-gen en 23S ribosomale RNA-gen, die een invloed hebben op het peptidyltransferasecentrum, worden in verband gebracht met een verminderde gevoeligheid voor tiamuline bij *Brachyspira*-soorten. Mutaties in het 23S ribosomale RNA-gen worden ook in verband gebracht met weerstand tegen tiamuline bij *Mycoplasma*-soorten.

4.3 Farmacokinetische eigenschappen

Varkens:

Tiamulinewaterstoffumaraat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd (meer dan 90%) breed over de weefsels verdeeld bij varkens. Na de orale toediening van 10 mg en 25 mg tiamulinewaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht wordt een $C_{\max}$ van 1,03 µg/ml resp. 1,82 µg/ml bereikt in het serum, bepaald met een microbiologische test; de $T_{\max}$ voor beide was 2 uur. Tiamuline concentreert zich in de longen, polymorfonucleaire leukocyten en ook in de lever, waar het gemetaboliseerd wordt en in de gal (70-85%) uitgescheiden wordt; de rest (15-30%) wordt via de nieren uitgescheiden. De plasma-eiwitbinding bedraagt ongeveer 30%. Tiamuline dat niet werd geabsorbeerd of gemetaboliseerd, gaat via de ingewanden naar de dikke darm. De tiamulineconcentraties in de dikke darm bedroegen naar schatting 3,41 µg/ml na toediening van tiamulinewaterstoffumaraat in een dosering van 8,8 mg/kg lichaamsgewicht.

Kippen:

Tiamulinewaterstoffumaraat wordt goed geabsorbeerd bij kippen (70-95%) na orale toediening en bereikt zijn piekconcentraties in 2-4 uur ($T_{\max}$ 2,85 uur). Na een enkele dosering van 50 mg tiamulinewaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht wordt een $C_{\max}$ van 4,02 µg/ml bereikt in het serum, bepaald met een microbiologische test en na een dosering van 25 mg/kg was dat 1,86 µg/ml. In drinkwater leverde een concentratie van 250 ppm (0,025%) tiamulinewaterstoffumaraat een serumniveau van 0,78 µg/ml op gedurende een medicatieperiode van 48 uur (bereik van 0,45-1,40 µg/ml); een concentratie van 125 ppm (0,0125%) leverde 0,38 µg/ml op (bereik van 0,2-0,65 µg/ml) bij acht weken oude kippen. De plasma-eiwitbinding bedroeg ongeveer 45%. Het wordt breed verspreid in het lichaam en concentreert zich in de lever en nieren (uitscheidingsplaatsen) en in de longen (30 keer het serumniveau). Het wordt vooral uitgescheiden via de gal (55-65%) en nieren (15-30%), vooral als microbiologisch inactieve metabolieten en de uitscheiding is vrij snel; 99% van de dosis wordt binnen 48 uur uitgescheiden.

Kalkoenen

Bij kalkoenen zijn de serumniveaus van tiamulinewaterstoffumaraat lager bij een enkele dosering van 50 mg tiamulinewaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht, wat een $C_{\max}$ van 3,02 µg/ml oplevert in het serum; een dosering van 25 mg/kg levert een $C_{\max}$ van 1,46 µg/ml op. Deze waarden werden ongeveer

2-4 uur na de toediening bereikt. Bij fok- en vermeerderingsdieren bedroeg het gemiddelde serumpeil 0,36 µg/ml (bereik van 0,22-0,5 µg/ml) bij een dosering van 0,025% tiamulinewaterstoffumaraat. De plasma-eiwitbinding bedroeg ongeveer 50%.

Milieukeurmerken

Tiamuline is zeer persistent in de bodem.

5. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

5.1 Belangrijke onverenigbaarheden

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

5.2 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 2 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur.

5.3 Bijzondere voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

5.4 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Witte ondoorzichtige HDPE fles van 1 liter met transparante schaalverdeling, afgesloten met een witte ondoorzichtige HDPE-schroefdop.

Witte ondoorzichtige HDPE container van 5 liter, afgesloten met een witte ondoorzichtige HDPE schroefdop.

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

5.5 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die op het desbetreffende diergeneesmiddel van toepassing zijn.

6. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dechra Regulatory BV

7. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 121032

8. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING

Datum van eerste vergunningverlening: 5 juni 2018

9. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

26 juli 2023

10. INDELING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Diergeneesmiddel op voorschrift.

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Buitenzijde van het uitvouwbare etiket

FLES VAN 1 LITER / CONTAINER VAN 5 LITER

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Tialin 125 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Per ml:

101,2 mg tiamuline, overeenkomend met 125,0 mg tiamulinewaterstoffumaraat.

3. VERPAKKINGSGROOTTE

1 liter, 5 liter

4. DOELDIERSOORT(EN)

Varken, kip (opfoklegghennen, fok- en vermeerderingsdieren, leghennen) en kalkoen (fok- en vermeerderingsdieren, legkalkoenen).

5. INDICATIES

6. TOEDIENINGSWEG(EN)

Toediening in het drinkwater.

7. WACHTTIJD(EN)

Wachttijden:

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval: 6 dagen

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

Exp. {mm/jjjj}

Na openen gebruiken binnen 3 maanden. Gebruiken voor: __/__/__.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur.

9. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

10. VERMELDING “LEES VÓÓR GEBRUIK DE BIJSLUITER”

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

11. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK”

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

12. VERMELDING “BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN BEWAREN”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

13. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Dechra Regulatory BV

14. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 121032

15. PARTIJNUMMER

Lot {nummer}

BIJSLUITER

BIJSLUITER
(Binnenzijde van de uitvouwbare bijsluiter)

1. Naam van het diergeneesmiddel

Tialin 125 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen

2. Samenstelling

Per ml

Werkzaam bestanddeel:

101,2 mg tiamuline, overeenkomend met 125,0 mg tiamulinewaterstoffumaraat.

Hulpstoffen:

Methylparahydroxybenzoesaat (E218)	0,9 mg
Propylparahydroxybenzoesaat	0,1 mg
Ethanol 96%	100,0 mg

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

3. Doeldiersoorten

Varken, kip (opfoklegghennen, fok- en vermeerderingsdieren, leghennen) en kalkoen (fok- en vermeerderingsdieren, legkalkoenen).

4. Indicaties voor gebruik

Varkens

- Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira hyodysenteriae*.
- Voor de behandeling van porciene colonspirochetose (colitis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira pilosicoli*.
- Voor de behandeling van porciene proliferatieve enteropathie (ileitis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Lawsonia intracellularis*.
- Voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd zijn door tiamulinegevoelige *Pasteurella multocida*.
- Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

De ziekte moet vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling met dit diergeneesmiddel kan worden ingesteld.

Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Mycoplasma synoviae*.

De ziekte moet vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling met dit diergeneesmiddel kan worden ingesteld.

Kalkoenen

Voor de behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*.

De ziekte moet vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling met dit diergeneesmiddel kan worden ingesteld.

5. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij varkens en vogels die diergeneesmiddelen toegediend kunnen krijgen die monensine, salinomycine of narasine bevatten gedurende ten minste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Dit kan leiden tot ernstige verminderde groei of overlijden. Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of (één van) de hulpstoffen. Zie rubriek 'Speciale waarschuwingen' voor informatie over de interactie tussen tiamuline en ionoforen.

6. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen:

Varkens met een verminderde waterinname en/of verzwakte dieren dienen parenteraal behandeld te worden.

De wateropname door vogels dient tijdens de behandeling, in het bijzonder bij hoge temperaturen, vaak te worden gecontroleerd, omdat de wateropname tijdens de behandeling met tiamuline verminderd kan zijn. Dit effect is concentratie-afhankelijk en lijkt geen negatief effect te hebben op de algehele prestatie van de dieren, noch op de werkzaamheid van het diergeneesmiddel.

Bij 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 4 liter water wordt de wateropname met ongeveer 10% en bij 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 2 liter water met ongeveer 15% verminderd bij kippen.

Bij kalkoenen is de verminderde wateropname opvallender, met een vermindering van ongeveer 20%; daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 2 liter drinkwater niet te overschrijden.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor veilig gebruik bij de doeldiersoorten:

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient plaats te vinden op grond van gevoeligheidstesten van uit het dier geïsoleerde bacteriën. Als dit niet mogelijk is, dient de behandeling gebaseerd te zijn op lokale (regionaal/bedrijfsniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de betreffende bacteriën. In sommige Europese regio's wijst een toenemend percentage *Brachyspira hyodysenteriae*-isolaten bij klinische gevallen op een duidelijk verminderde *in vitro* gevoeligheid voor tiamuline. Ongepast gebruik van dit diergeneesmiddel kan de prevalentie van tiamuline-resistente bacteriën verhogen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient:

Dit diergeneesmiddel kan huid- of oogirritatie veroorzaken. Bij het mengen van het diergeneesmiddel dient rechtstreeks contact van het diergeneesmiddel met de huid en ogen te worden vermeden door niet-doorlatende rubberen handschoenen en een veiligheidsbril te dragen.

Indien het diergeneesmiddel in contact komt met de ogen, deze dan onmiddellijk overvloedig met water spoelen. In geval van blijvende irritatie medische hulp zoeken.

Verontreinigde kleding verwijderen en druppels op de huid onmiddellijk afspoelen.

Handen wassen na gebruik.

Dracht en lactatie:

Kan tijdens de dracht of lactatie bij varkens worden gebruikt.

Legvogels:

Kan bij legkippen, fok- en vermeerderkippen en -kalkoenen worden gebruikt.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:

Van tiamuline is aangetoond dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensine, salinomycine of narasine, wat verschijnselen kan veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van die van een ionofoortoxicose. Dieren mogen geen monensine, salinomycine of narasine bevattende diergeneesmiddelen krijgen gedurende of tenminste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Dit kan leiden tot ernstige groeiremming, ataxie, verlamming of de dood.

Als er verschijnselen van een interactie optreden, moet de toediening van zowel het met tiamuline gemedicineerde drinkwater als het met ionoforen gecontamineerde voer onmiddellijk worden gestopt. Het voer moet verwijderd worden en vervangen worden door nieuw voer dat geen anticoccidia zoals monensine, salinomycine of narasine bevat.

Het gelijktijdige gebruik van tiamuline en de divalente ionofore anticoccidia lasalocide en semduramicine lijkt geen interactie te veroorzaken; het gelijktijdige gebruik van maduramicine kan echter tot een lichte tot matige groeiremming in kippen leiden. Deze situatie is van voorbijgaande aard en normaal gesproken vindt herstel plaats binnen 3-5 dagen na het stoppen van de behandeling met tiamuline.

Overdosering :

Een enkelvoudige orale dosering van 100 mg/kg lichaamsgewicht veroorzaakt hyperpneu en buikpijn bij varkens. Bij een dosering van 150 mg/kg lichaamsgewicht werden geen andere effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen dan het kalmer worden van de dieren. Een dosering van 55 mg/kg lichaamsgewicht gedurende 14 dagen gaf aanleiding tot een toegenomen speekselvloed en een lichte irritatie van de maag. Tiamulinewaterstoffumaraat heeft een adequate therapeutische index bij varkens. Een minimum letale dosering werd bij varkens niet vastgesteld.

Tiamuline heeft een relatief hoge therapeutische index bij pluimvee en de kans op overdosering wordt klein geacht, temeer omdat de opname van water, en daardoor ook de opname van tiamulinewaterstoffumaraat, verminderd wordt bij abnormaal hoge concentraties. De LD50 bedraagt 1090 mg/kg lichaamsgewicht bij kippen en 840 mg/kg lichaamsgewicht bij kalkoenen.

De klinische verschijnselen van acute vergiftiging bij kippen zijn: kakelen, clonische krampen, zijligging. De klinische verschijnselen van acute vergiftiging bij kalkoenen zijn: clonische krampen, zijligging of rugligging, speekselvloed en ptose (afhangen van het bovenste ooglid).

Als verschijnselen van vergiftiging optreden, meteen het gemedicineerde water weghalen en vervangen door vers water.

Speciale beperkingen op het gebruik en speciale voorwaarden voor het gebruik:

Niet van toepassing

Belangrijke onverenigbaarheden:

Aangezien er geen onderzoek is verricht naar de verenigbaarheid, mag het diergeneesmiddel niet met andere diergeneesmiddelen worden gemengd.

7. Bijwerkingen

Varkens:

Zelden (1 tot 10 dieren/10.000 behandelde dieren): Erytheem (roodheid), Huidoedeem (zwelling).
Zeer zelden (1 dier/10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen): Dood
Frequentie onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald): Apathie

Kip en Kalkoen:

Geen bekend.

Het melden van bijwerkingen is belangrijk. Op deze manier kan de veiligheid van een diergeneesmiddel voortdurend worden bewaakt. Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het geneesmiddel niet heeft gewerkt, neem dan in eerste instantie contact op met uw dierenarts. U kunt bijwerkingen ook melden aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen of de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen met behulp van de contactgegevens aan het einde van deze bijsluiter of via uw nationale meldsysteem.

8. Dosering voor elke diersoort, toedieningswijzen en toedieningswegen

Toediening in het drinkwater.

Gebruik op de juiste wijze gekalibreerde apparatuur om het diergeneesmiddel toe te dienen.

Leidraad voor het bereiden van oplossingen van het diergeneesmiddel:

Als grote volumes water gemedicineerd worden, eerst een geconcentreerde oplossing bereiden en vervolgens tot de gewenste eindconcentratie verdunnen.

Het diergeneesmiddel is oplosbaar en stabiel vanaf een lage concentratie tot de maximale concentratie van 500 ml diergeneesmiddel/liter (1:2 verdunning) in water van minstens 4 °C.

Bereid elke dag een verse oplossing met tiamuline gemedicineerd drinkwater. Eventueel overgebleven gemedicineerd drinkwater van de vorige dag dient te worden verwijderd.

Om een juiste dosering te waarborgen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk bepaald te worden om onderdosering te voorkomen. De inname van gemedicineerd water hangt af van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, moet de concentratie van tiamuline dienovereenkomstig worden aangepast.

Zorg ervoor dat dieren geen toegang hebben tot ongemedicineerd water tijdens de behandeling met gemedicineerd drinkwater.

Na de behandelingsperiode moet het drinkwatersysteem op juiste wijze worden gereinigd teneinde de opname van subtherapeutische hoeveelheden van het werkzame bestanddeel te voorkomen.

Op basis van de aanbevolen dosering en het aantal en het gewicht van de te behandelen dieren, moet de precieze dagelijkse concentratie van het diergeneesmiddel worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{Dosering (ml diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse wateropname (liter) per dier per dag}} = \text{ml diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

Varkens

i) Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*: De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

ii) Voor de behandeling van porciene colonspirochetose (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

iii) Voor de behandeling van porciene proliferatieve enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

iv) Voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd zijn door *Pasteurella multocida*:

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

v) Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae*:

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae*.

De dosering is 25 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,2 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

Kalkoenen

Voor de behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*:

De dosering is 40 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,32 ml oplossing) /kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

9. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Om interacties tussen de ionoforen en tiamuline te vermijden moeten de dierenarts en veehouder nagaan of het voederetiket niet vermeldt dat het salinomycine, monensine of narasine bevat.

Om interacties tussen de onverenigbare ionoforen monensine, narasine of salinomycine en tiamuline te vermijden bij kippen en kalkoenen, moet de diervoederfabrikant die het voer levert op de hoogte worden gebracht dat tiamuline zal worden gebruikt en dat het voer dus geen ionoforen mag bevatten en er niet mee in contact mag komen.

Het voer moet vóór het gebruik worden getest op ionoforen als er enige verdenking is dat het vervuild kan zijn.

Als interactie toch optreedt, onmiddellijk stoppen met de tiamulinemedicatie en vervangen door vers drinkwater. Verwijder gecontamineerd voer zo snel mogelijk en vervang door voer dat geen met tiamuline onverenigbare ionoforen bevat.

10. Wachttijden

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,07 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval: 6 dagen

11. Bijzondere bewaarvoorschriften

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Dit diergeneesmiddel vereist geen bijzondere bewaarvoorschriften.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na Exp. De uiterste gebruiksdatum verwijst naar de laatste dag van de maand.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur.

12. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geneesmiddelen mogen niet verwijderd worden via afvalwater of huishoudelijk afval.

Maak gebruik van terugnameregelingen voor de verwijdering van ongebruikte diergeneesmiddelen of uit het gebruik van dergelijke middelen voortvloeiend afvalmateriaal in overeenstemming met de lokale voorschriften en nationale inzamelingssystemen die van toepassing zijn. Deze maatregelen dragen bij aan de bescherming van het milieu.

Vraag aan uw dierenarts of apotheker wat u met overtollige diergeneesmiddelen dient te doen.

13. Indeling van het diergeneesmiddel

Diergeneesmiddel op voorschrift.

14. Nummers van de vergunningen voor het in de handel brengen en verpakkingsgrootten

REG NL 121032

Witte ondoorzichtige HDPE fles van 1 liter met transparante schaalverdeling, afgesloten met een witte ondoorzichtige HDPE schroefdop.

Witte ondoorzichtige HDPE container van 5 liter, afgesloten met een witte ondoorzichtige HDPE schroefdop.

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

15. Datum waarop de bijsluiter voor het laatst is herzien

26 juli 2023

Gedetailleerde informatie over dit diergeneesmiddel is beschikbaar in de diergeneesmiddelendatabank van de Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).

16. Contactgegevens

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en contactgegevens voor het melden van vermoedelijke bijwerkingen:

Dechra Regulatory BV
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Nederland
Tel: +31/(0)348-563434

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Genera Inc.
Svetonedeljska cesta 2
Kalinovica
10436 Rakov Potok
Kroatië

17. Overige informatie

Milieukenmerken

Tiamuline is zeer persistent in de bodem.

KANALISATIE:

UDD