

23. marts 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Tiasol, opløsning til anvendelse i drikkevand

0. D.SP.NR.
30742

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Tiasol

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml indeholder

Aktivt stof

Tiamulinhydrogenfumarat	125,0 mg
svarende til 101,2 mg tiamulin	

Hjælpestoffer

Methylparahydroxybenzoat (E218)	0,9 mg
Propylparahydroxybenzoat	0,1 mg

1 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml indeholder

Aktivt stof

Tiamulinhydrogenfumarat	250,0 mg
svarende til 202,4 mg tiamulin	

Hjælpestoffer

Ethanol 96 %	200,0 mg
--------------	----------

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM
Opløsning til anvendelse i drikkevand

Klar, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Svin

Kyllinger (hønniker, forældredyr, æglæggende høner)

Kalkuner (avlskalkuner, æglæggende kalkunhøner)

4.2 Terapeutiske indikationer

Svin

- Behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*, der er følsom overfor tiamulin.
- Behandling af porcin kolonspirokætose (colitis) forårsaget af *Brachyspira pilosicoli*, der er følsom over for tiamulin.
- Behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis*, der er følsom over for tiamulin.
- Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*, der er følsom over for tiamulin.
- Behandling af pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, der er følsom over for tiamulin.

Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

Kyllinger

Behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* samt luftsækbetændelse og smitsom synovitis forårsaget af *Mycoplasma synoviae*, der er følsomme over for tiamulin.

Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

Kalkuner

Behandling og metafylakse af smitsom bihulebetændelse og luftsækbetændelse forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*, der er følsomme over for tiamulin.

Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

4.3 Kontraindikationer

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

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

Se pkt. 4.8 for oplysninger om interaktion mellem tiamulin og ionoforer.

4.4 Særlige advarsler

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

Vandindtaget hos fugle skal overvåges med hyppige mellemrum, især i varmt vejr, fordi vandindtag kan være nedsat under administration af tiamulin. Dette synes at være afhængigt af koncentrationen, men synes ikke at have nogen negativ indvirkning på fuglenes almene tilstand eller på veterinærlægemidlets effekt. Hos kyllinger kan 500 mg tiamulinhydrogenfumarat i 4 liter vand reducere vandindtaget med ca. 10 %, og 500 mg tiamulinhydrogenfumarat i 2 liter vand med 15 %. Hos kalkuner er denne effekt mere markant med en observeret reduktion på ca. 20 %, og det frarådes derfor at benytte højere koncentrationer end 500 mg tiamulinhydrogenfumarat til 2 liter drikkevand.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Anvendelsen af produktet skal baseres på følsomhedstestning af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, skal behandlingen baseres på lokal (regional, gårdniveau) epidemiologisk information om målbakteriernes følsomhed. I visse områder af Europa udviser en stigende andel af *Brachyspira hyodysenteriae*-isolater fra kliniske tilfælde en signifikant nedsat in vitro-følsomhed over for tiamulin.

Forkert anvendelse af dette veterinærlægemiddel kan øge forekomsten af tiamulinresistente bakterier.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Dette produkt kan give anledning til hud- og øjenirritation. Under blandingen skal direkte kontakt med hud og øjne undgås ved at anvende uigennemtrængelige gummihandsker og beskyttelsesbriller.

I tilfælde af øjenkontakt ved et uheld skylles øjnene øjeblikkeligt grundigt med rindende vand. Søg lægehjælp, hvis irritationen varer ved.

Tilsmudset tøj skal tages af, og eventuelle stænk på huden skal øjeblikkeligt vaskes af. Vask hænderne efter brugen.

4.6 Bivirkninger

I meget sjældne tilfælde kan der forekomme erytem eller mildt ødem på huden hos grise efter brug af tiamulinhydrogenfumarat. Dette kan resultere i apati og død.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som

- Meget almindelig (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelig (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)
- Sjælden (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

Drægtighed og laktation

Kan anvendes til svin under drægtighed og laktation.

Æglæggende fugle

Kan anvendes til æglæggende høns og rugende høns og kalkuner.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er påvist, at tiamulin interagerer med ionophorer 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, narasin eller salinomycin, under og i mindst 7 dage før og efter behandling med tiamulin. Dette kan medføre svær væksthæmning, ataksi, lammelse eller dødsfald.

Hvis der opstår tegn på en interaktion, skal administrationen både af tiamulin-medicineret drikkevand og det ionophor-kontaminerende foder straks seponeres. Foderet skal 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 hos kyllinger. Situationen er forbigående, og bedring ses for det meste inden for 3-5 dage efter seponering af tiamulinbehandling.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Til anvendelse i drikkevand.

Produktet skal administreres ved hjælp af passende kalibreret udstyr.

Vejledning i tilberedning af opløsninger

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

Produktet er opløseligt og stabilt fra lav koncentration op til den maksimale koncentration af produktet på 500 ml/l (1:1 fortynding) i vand med en temperatur på mindst 4 °C.

Der bør tilberedes friske opløsninger af tiamulin medicineret drikkevand hver dag. Eventuelt resterende medicineret drikkevand fra dagen før skal kasseres.

For at sikre en korrekt dosering 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.

Sørg for, at dyrene ikke har adgang til ikke-medicineret drikkevand i den periode, hvor der gives medicineret drikkevand.

Efter afslutning af medicineringsperioden skal vandforsyningssystemet rengøres korrekt for at undgå indtag af subterapeutiske mængder af det aktive indholdsstof.

For at undgå interaktioner mellem ionophorer og tiamulin skal 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 ionophorer monensin, narasin og salinomycin og tiamulin skal 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 ionophorer før anvendelse, hvis der foreligger en eventuel mistanke om, at foderet kan være kontamineret.

Hvis der forekommer en interaktion, skal medicineringen med tiamulin straks seponeres og erstattes med frisk drikkevand. Kontamineret foder fjernes så hurtigt som muligt og erstattes med foder, som ikke indeholder de tiamulininkompatible ionophorer.

Doseringen af den mængde produkt, der skal anvendes, beregnes efter følgende formel:

$$\frac{\text{Dosis (ml produkt pr. kg kropsvægt pr. dag)} \times \text{Gennemsnitlig kropsvægt (kg) af de dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt daglig vandindtag (liter) pr. dyr pr. dag}} = \text{___ ml produkt pr. liter drikkevand}$$

Svin

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

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,07 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,035 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt administreret daglig i drikkevandet til svin i 3 til 5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

ii) Til behandling af porcin kolonspirokætose (colitis) forårsaget af *Brachyspira pilosicoli*.

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,07 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,035 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt administreret daglig i drikkevandet til svin i 3 til 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 0,07 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,035 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt administreret daglig i drikkevandet til svin i 5 på hinanden følgende dage.

iv) Til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*, der er følsom over for tiamulin.

Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,16 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,08 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt administreret daglig i 5 på hinanden følgende dage.

v) Til behandling af pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, der er følsom over for tiamulin.

Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,16 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,08 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt administreret daglig i 5 på hinanden følgende dage.

Kyllinger

Til behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* samt luftsækbetændelse og smitsom synovitis forårsaget af *Mycoplasma synoviae*.

Doseringen er 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,2 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,1 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt administreret daglig i en periode på 3 til 5 på hinanden følgende dage.

Kalkuner

Til behandling og metafylakse af smitsom bihulebetændelse og luftsækbetændelse forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*.

Doseringen er 40 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,32 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,16 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt administreret daglig i en periode på 3 til 5 på hinanden følgende dage.

4.10 Overdosering

Enkelte orale 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 tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt administreret daglig 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.

Hos fjerkræ har tiamulinhydrogenfumarat et relativt højt terapeutisk indeks, og sandsynligheden for en overdosis anses for at være 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 toksicitet: vokalisering, klonisk krampe og sideleje og hos kalkuner: klonisk krampe, sideleje eller rygleje, spytafsondring og ptose.

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

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin

Slagtning:

2 dage: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,07 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,035 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt).

4 dage: 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 0,16 ml opløsning Tiasol 125 mg/ml eller svarende til 0,08 ml opløsning Tiasol 250 mg/ml)/kg kropsvægt).

Kyllinger

Slagtning: 2 dage.

Æg: 0 dage.

Kalkuner

Slagtning: 6 dage.

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 bakteriostatisk semisyntetisk antibiotikum, som tilhører pleuromutilingruppen af antibiotika, og som virker på det ribosomale niveau, hvor det hæmmer den bakterielle proteinsyntese.

Tiamulin har udvist et højt niveau af *in vitro*-aktivitet over for porcine og aviære *Mycoplasma*-arter samt gramnegative anaerobe bakterier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) og gramnegative aerobe bakterier (*Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*).

Det er blevet påvist, at tiamulin fungerer på 70S-ribosomniveauet, og det primære bindingssted er på 50S-underenheden. Tiamulin synes at hæmme den mikrobielle proteinproduktion ved at producere biokemiske inaktive initieringskomplekser, som forhindrer forlængelse af polypeptidkæden.

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 over for *Brachyspira hyodysenteriae* er bimodal, hvilket tyder på nedsat følsomhed over for tiamulin hos visse stammer. På grund af tekniske begrænsninger er det vanskeligt at teste følsomheden af *Lawsonia intracellularis in vitro*.

Resistens skyldes kromosomale mutationer i 23 rRNA- og *rplC*-genet. Disse kromosomale mutationer opstår relativt langsomt og trinvist, og de overføres ikke horisontalt. Hertil kommer, at resistensgenerne kan lokaliseres på plasmider eller på transposoner som f.eks. *vga*-generne og *cfr*-genet. Denne type resistens kan overføres mellem bakterier og bakteriearter. Den antimikrobielle resistensmekanisme varierer afhængig af bakteriearten. Mutationer i genet for det ribosomale protein L3 og 23S ribosomalt RNA-gen, som påvirker peptidyltransferasecentrene er associeret med nedsat følsomhed over for tiamulin i *Brachyspira*-arter. Mutationer i 23S ribosomalt RNA-gen er også associeret med tiamulinresistens i *Mycoplasma*-arter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Svin

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos grise (over 90 %) efter oral administration og fordeles ud i hele kroppen. Efter en enkelt 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 metaboliseres og udskilles (70-85 %) i galden, resten udskilles via nyrerne (15-30 %). Serumproteinbindingen er ca. 30 %. Tiamulin, som ikke er absorberet eller omsat, passerer gennem tarmene til colon. Koncentrationen af tiamulin i colon er blevet estimeret til 3,41 µg/ml efter administration af tiamulinhydrogenfumarat med 8,8 mg/kg kropsvægt.

Kyllinger

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos kyllinger (70-95 %) efter oral 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 en rullende serumkoncentration på 0,78 µg/ml (interval 1,4-0,45 µg/ml) i løbet af en medicineringsperiode på 48 timer, hvor 125 ppm (0,0125 %) gav 0,38 µg/ml (interval 0,65-0,2 µg/ml) hos 8 uger gamle kyllinger. Serumproteinbindingen 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 serumkoncentrationen). Udskillelsen sker hovedsageligt via galden (55-65 %) og nyrerne (15-30 %) primært som mikrobiologisk inaktive metabolitter, og ganske hurtigt med 99 % af dosis inden for 48 timer.

Kalkuner

Hos kalkuner er serumkoncentrationen af tiamulinhydrogenfumarat lavere. En enkelt dosis på 50 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt giver et $C_{\max}$ på 3,02 µg/ml i serum, hvor 25 mg/kg giver 1,46 µg/ml. Disse værdier blev opnået ca. 2-4 timer efter dosering. Hos forældredyr, der fik 0,025 % tiamulinhydrogenfumarat, var den gennemsnitlige serumkoncentration 0,36 µg/ml (interval 0,22-0,5 µg/ml). Serumproteinbindingen var ca. 50 %.

5.3 Miljømæssige forhold

Tiamulin er meget persisterende i jorden.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

125 mg/ml

Methylparahydroxybenzoat (E218)

Propylparahydroxybenzoat

Citronsyremonohydrat

Dinatriumphosphatdihydrat

Ethanol 96 %

Vand, rensat

250 mg/ml

Ethanol 96 %

Citronsyremonohydrat

Dinatriumphosphatdihydrat

Vand, rensat

6.2 Uforlideligheder

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

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 2 år.

Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

125 mg/ml

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

250 mg/ml

Må ikke nedfryses.

6.5 Emballage

Hvid, uigennemsigtig flaske af polyethylen med høj densitet på 1 liter med transparent gradueret skala, lukket med et hvidt, uigennemsigtigt skruelåg af polyethylen med høj densitet.

Hvid, uigennemsigtig dunk af polyethylen med høj densitet på 5 liter med et hvidt, uigennemsigtigt skruelåg af polyethylen med høj densitet.

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

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Holland

Repræsentant

Dechra Veterinary Products A/S
Mekuvej 9
7171 Uldum

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

125 mg/ml: 59411
250 mg/ml: 59412

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

16. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. marts 2022

11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE

BP