

BD/2018/REG NL 10552/zaak 654177

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Huvepharma NV te Antwerpen d.d. 17-04-2018 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **VETMULIN 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10552**;

Gelet op artikel 2.16 en artikel 2.18 van het Besluit diergeneesmiddelen;

Gehoord de Commissie Registratie Diergeneesmiddelen;

BESLUIT:

1. De wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **VETMULIN 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater**, ingeschreven onder nummer **REG NL 10552**, zoals aangevraagd d.d. 17-04-2018, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **VETMULIN 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater**, **REG NL 10552** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **VETMULIN 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater**, **REG NL 10552** treft u aan als bijlage II behorende bij dit besluit.
4. Aan deze handelsvergunning zijn de volgende voorwaarden verbonden:

Na wijziging van de handelsvergunning op verzoek van de handelsvergunninghouder dient:

- de fabrikant het diergeneesmiddel met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) niet meer te vervaardigen;

BD/2018/REG NL 10552/zaak 654177

- de bestaande voorraad met ongewijzigde productinformatie (etikettering en bijsluiter) binnen 6 maanden te worden afgeleverd aan de groot- en/of kleinhandel.
5. Dit besluit wordt aangetekend in het register bedoeld in artikel 7.2, eerste lid van de Wet dieren.
6. De gewijzigde handelsvergunning treedt in werking op de datum van dagtekening dat dit besluit bekend is gemaakt in de Staatscourant.

Een belanghebbende kan tegen dit besluit een met redenen omkleed bezwaarschrift indienen bij de Minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. Als een bezwaarschrift wordt ingediend, moet dit binnen 6 weken na dagtekening van dit besluit in de Staatscourant worden verzonden naar:

Rijksdienst voor Ondernemend Nederland, afdeling Juridische Zaken, postbus 40219, 8004 DE Zwolle en een afschrift hiervan aan het agentschap College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (aCBG) – afdeling Bureau Diergeneesmiddelen (BD), Postbus 8275, 3503 RG Utrecht.

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKWALITEIT,

namens deze:

Utrecht, 17 september 2018

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Vetmulin 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per gram:

Werkzaam bestanddeel:

Tiamulinewaterstoffumaraat 450,0 mg
(overeenkomend met tiamuline 364,2 mg)

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granules voor gebruik in drinkwater.

Wit tot lichtgele granules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Varken, kip en kalkoen.

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varkens

Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door tiamuline-gevoelige *Brachyspira hyodysenteriae*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira pilosicoli*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Behandeling van Porcine Proliferative Enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Lawsonia intracellularis*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Behandeling en metafylaxe van Enzoötische Pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door tiamuline-gevoelige *Pasteurella multocida*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door tiamuline-gevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Kippen

Behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door tiamuline-gevoelige *Mycoplasma synoviae*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Kalkoenen

Behandeling en metafylaxe van Infectieuze Sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door tiamuline-gevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij dieren met een bekende overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij varkens en vogels die mogelijk tijdens of tenminste zeven dagen vóór of na de behandeling met tiamuline middelen met monensine, narasine of salinomycine toegediend krijgen. Ernstige groeiremming of sterfte kunnen hiervan het gevolg zijn.

Zie rubriek 4.8 voor informatie over de interactie tussen tiamuline en ionoforen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Dieren met een verminderde waterinname en/of in een verzwakte toestand dienen parenteraal behandeld te worden.

De waterinname kan gedurende de toediening van tiamuline aan vogels verminderen. Dit blijkt concentratie-afhankelijk te zijn. Bij 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 4 liter water wordt de waterinname met ongeveer 10% en bij 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 2 liter water met ongeveer 15% verminderd bij kippen. Het lijkt geen nadelige effect te hebben op de prestatie van de vogels of de werkzaamheid van het diergeneesmiddel, maar de waterinname dient met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden, vooral bij warm weer. Bij kalkoenen is de verminderde waterinname duidelijker aanwezig, met een vermindering van ongeveer 20% en daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 2 liter drinkwater niet te overschrijden.

Herhaaldelijk gebruik of gebruik op lange termijn moet worden vermeden door de beheerpraktijk te verbeteren en door grondig te ontsmetten en schoon te maken.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

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.

Een onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kan het aantal bacteriën dat resistent is tegen tiamuline verhogen.

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

Direct contact met de huid, ogen en slijmvlies dient te worden vermeden door het dragen van beschermende kleding, ondoordringbare rubberen handschoenen en een veiligheidsbril bij het bereiden of hanteren van het diergeneesmiddel.

Indien het diergeneesmiddel in contact komt met de ogen, spoel de ogen dan grondig met schoon, stromend water. Zoek onmiddellijk medische hulp in geval van blijvende irritatie.

Tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel, dient men inhalatie van stof te voorkomen door het dragen van een wegwerpbaar halfgelaatsmasker conform Europese Norm EN149 of een niet-wegwerpbaar halfgelaatsmasker conform Europese norm EN 140 met een filter conform EN143.

Verontreinigde kleding dient te worden verwijderd en druppels op de huid dienen onmiddellijk te worden afgespoeld.

Was de handen na gebruik.

Vermijd accidentele inname. In geval van accidentele inname dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Mensen met een bekende overgevoeligheid voor tiamuline moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

Zeer zelden kan erytheem of milde oedeem van de huid bij varkens optreden na het gebruik van tiamuline.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Varkens:

Kan tijdens de dracht en lactatie worden gebruikt.

Kippen en kalkoenen

Het diergeneesmiddel kan worden gebruikt bij leghennen en bij opfokhennen en –kalkoenen.

4.8 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamuline is aangetoond dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensine, salinomycine en narasine, wat mogelijk leidt tot symptomen die niet te onderscheiden zijn van een ionoforen toxicose. Dieren mogen geen monensine, narasine of salinomycine bevattende producten krijgen

gedurende tenminste zeven dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Ernstige groeiremming, ataxie, paralyse of sterfte kunnen het gevolg zijn.

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

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

4.9 Dosering en toedieningsweg

Voor oraal gebruik via het drinkwater.

Bij de aanmaak van grote volumes water dient u eerst een geconcentreerde oplossing te bereiden en deze vervolgens te verdunnen tot de vereiste eindconcentratie.

Verse oplossingen van met tiamuline gemedicineerd drinkwater moeten elke dag worden aangemaakt.

Teneinde een juiste dosering te berekenen dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald. Dit om onderdosering te vermijden. De inname van gemedicineerd water is afhankelijk van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, dient de tiamulineconcentratie overeenkomstig te worden aangepast.

Om interactie te vermijden tussen de ionoforen en tiamuline, dienen de dierenarts en de veehouder het label van het voeder te controleren om na te gaan of het voeder geen salinomycine, monensine en narasine bevat.

Om bij kippen en kalkoenen interacties te vermijden tussen de onverenigbare ionoforen monensine, narasine en salinomycine enerzijds en tiamuline anderzijds, dient de producent die het pluimveevoeder levert op de hoogte te worden gebracht van het feit dat tiamuline zal worden toegediend en dat deze anticoccidia niet aanwezig mogen zijn in het voeder en dat het voeder er evenmin mee gecontamineerd mag zijn.

Het voeder dient op ionoforen te worden getest vóór het wordt gebruikt als het vermoeden bestaat dat het voeder gecontamineerd is.

Als zich interactie voordoet, stop dan onmiddellijk met de tiamulinemedicatie en vervang door vers drinkwater. Verwijder het gecontamineerde voeder zo snel mogelijk en vervang het door voeder dat niet de ionoforen bevat die onverenigbaar zijn met tiamuline.

De dosering van het te bereiden diergeneesmiddel moet worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{Dosering (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)}}{\text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}} \times \text{Dagelijkse gemiddelde waterconsumptie (in liter) per dier per dag} = \text{...mg diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

Dagelijkse gemiddelde waterconsumptie (in liter) per dier per dag

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 tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg diergeneesmiddel) per 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 tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 88,9 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

Varkens:

Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater van varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

Voor de behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater van de varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

Voor de behandeling van Porcine Proliferatieve enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater van de varkens gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor de behandeling en de metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties gecompliceerd door tiamuline-gevoelige *Pasteurella multocida*.

De dosering is 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door tiamuline-gevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

De dosering is 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Gebruik correct gekalibreerde weegapparatuur om de benodigde hoeveelheid diergeneesmiddel te wegen.

De maximale oplosbaarheid van het diergeneesmiddel is 10 gram/liter.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Kippen en kalkoenen:

Wat pluimvee betreft bestaat er een relatief hoge therapeutische index met tiamulinwaterstoffumaraat en de waarschijnlijkheid van een overdosis wordt als klein ingeschat, zeker wanneer de wateropname en bijgevolg ook de opname van tiamulinwaterstoffumaraat vermindert nadat abnormaal sterke concentraties werden toegediend. De LD5 is 1090 mg per kg lichaamsgewicht voor kippen en 840 mg/kg lichaamsgewicht voor kalkoenen.

De klinische tekenen van acute toxiciteit bij kippen zijn vocalisatie, clonische krampen en op de zij liggen. Bij kalkoenen omvatten de tekenen van acute toxiciteit clonische krampen, op de zij of rug liggen, kwijlen en ptose.

Varkens

Enkelvoudige orale doseringen van 100 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht bij varkens veroorzaakten hyperpnoea en abdominaal ongemak. Bij een dosis van 150 mg tiamulinwaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht werden met uitzondering van een kalmerend effect geen andere effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen. Bij een dosis van 55 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende een periode van 14 dagen, traden tijdelijk kwijlen en lichte irritatie van de maag op. Tiamulinwaterstoffumaraat wordt geacht bij varkens een adequate therapeutische index te hebben. Een minimale lethale dosis werd niet vastgesteld.

Als tekenen van intoxicatie optreden, verwijder dan onmiddellijk het gemedicineerde water en vervang het door vers water.

4.11 Wachtijd

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval: 6 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

ATC Vet Code: QJ01XQ01

Farmacotherapeutische groep: antibacterieel middel voor systemisch gebruik / Pleuromutilines.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tiamulinwaterstoffumaraat is een semi-synthetisch diterpeen antibioticum. Het werkt door het inhiberen van ribosomale proteïnesynthese. Het is een bacteriostatisch antibioticum en het activiteitenspectrum omvat: varkens en vogel *Mycoplasma* soorten evenals gram-positieve aeroben

(streptokokken en stafylokokken), anaëroben (clostridia), gramnegatieve anaëroben (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), en gramnegatieve aeroben (*Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*).

Er is aangetoond dat Tiamuline op ribosoomniveau 70S werkt. De primaire bindingplaats bevindt zich op de 50S subunit en er is mogelijk een tweede bindingsplaats waar de 50S en de 30S subunits bij elkaar komen. Tiamuline lijkt de microbiële proteïneproductie te remmen door de productie van biochemisch inactieve initiatiecomplexen, die de verlenging van de polypeptidenketting verhinderen.

Bacteriedodende concentraties kunnen worden bereikt maar variëren afhankelijk van de bacterie. De concentratie bedraagt mogelijk slechts twee keer de MIC voor *Brachyspira hyodysenteriae* en *Actinobacillus pleuropneumoniae* maar kan 50 tot 100 keer het bacteriostatische niveau zijn voor *Staphylococcus aureus*. De MIC-distributie voor tiamuline versus *Brachyspira hyodysenteriae* is bimodaal, wat een verminderde gevoeligheid suggereert van een aantal stammen voor tiamuline. Om technische redenen is het moeilijk om de gevoeligheid van *Lawsonia intracellularis* in vitro te testen.

In vitro onderzoek heeft aangetoond dat resistente bacteriële mutanten kunnen worden gecreëerd door meerstaps-resistentie. Resistentie bij mycoplasma's ontwikkelt zich langzamer. Resistentie tegen *B. hyodysenteriae* werd waargenomen, en kan geografisch variëren.

Er werd kruisresistentie tussen tiamuline en tylosinetartraat gerapporteerd: micro-organismen die tiamulineresistent zijn, zijn ook tylosinetartraatresistent maar omgekeerd is dat niet het geval.

Bij *Brachyspirae hyodysenteriae* kan resistentie veroorzaakt worden door een puntmutatie in het 23S rRNA gen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Tiamuline wordt goed geabsorbeerd in de gastro-intestinale tractus van kippen en kalkoenen.

Kippen

Tiamulinewaterstoffumaraat wordt door kippen goed geabsorbeerd (70-95 %) na orale toediening en bereikt piekconcentraties na 2 tot 4 uur (T_{max} 2,85 uur). Na een enkelvoudige dosis van 50 mg tiamulinewaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht bedroeg de C_{max} bij microbiologisch testen 4,02 µg/ml in serum en 1,86 µg/ml na een dosis van 25 mg/kg. In drinkwater zorgde een concentratie van 250 ppm (0,025 %) tiamulinewaterstoffumaraat over een medicatieperiode van 48 uur bij acht weken oude kippen voor een evoluerend serumniveau van 0,78 µg/ml (bereik 1,4-0,45 µg/ml); bij een concentratie van 125 ppm (0,0125 %) was dit 0,38 µg/ml (bereik 0,65-0,2 µg/ml). De serumproteïnebinding bedroeg ongeveer 45 %. Het verspreidt zich in heel het lichaam. Er werd vastgesteld dat het zich concentreert in de lever en de nieren (excretielocaties) en in de longen (30 keer het serumniveau). Excretie vindt in hoofdzaak plaats via de gal (55-65 %) en de nieren (15-30 %), in de vorm van vooral microbiologisch inactieve metabolieten, en verloopt redelijk snel. 99 % van de dosis wordt binnen de 48 uur uitgescheiden.

Kalkoen

Bij kalkoenen zijn de serumniveaus van tiamulinewaterstoffumaraat lager, waarbij een enkelvoudige dosis van 50 mg tiamulinewaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht een C_{max} oplevert van 3,02 µg/ml in serum, en 25 mg/kg een C_{max} van 1,46 µg/ml. Deze niveaus worden bereikt na 2 tot 4 uur na

toediening. Bij fokdieren die een dosis van van 0,025 % tiamulinewaterstoffumaraat kregen, bedroeg het gemiddelde serumniveau 0,36 µg/ml (bereik 0,22-0,5 µg/ml). De serumproteïnebinding bedroeg ongeveer 50 %.

Varkens

Tiamulinewaterstoffumaraat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd door varkens (meer dan 90 %) en wordt verspreid door het lichaam. Na een enkelvoudige orale dosering van 10 mg en 25 mg tiamulinewaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht was de C_{max} respectievelijk 1,03 µg/ml en 1,82 µg/ml in serum met een microbiologische bepalingsmethode en de T_{max} was voor beide 2 uur. Er is aangetoond dat het zich concentreert in de long, polymorfonucleaire leukocyten en ook in de lever, waar het gemetaboliseerd en uitgescheiden wordt (70-85%) in de gal, de rest wordt uitgescheiden via de nier (15-30%). De serumproteïnebinding bedraagt ongeveer 30 %. Tiamuline wat niet werd geabsorbeerd of gemetaboliseerd, passeert via de darmen naar de dikke darm. Tiamulineconcentraties in de inhoud van de dikke darm werden geschat op 3,41 µg/ml na toediening van een dosis tiamulinewaterstoffumaraat van 8,8 mg per kg lichaamsgewicht.

5.3 Milieukenmerken

Tiamulinewaterstoffumaraat blijft aanwezig in de bodem.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidone
Lactose monohydraat

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

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

6.3 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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.
Bewaar in de originele verpakking.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Hersluitbare 1 kg zak PET/aluminium/LDPE

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

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

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

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10552

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 24 december 2008.
Datum van laatste verlenging: 19 december 2013.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 september 2018

KANALISATIE
UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Hersluitbare PET/aluminium/LDPE zak

1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Vetmulin 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen
Tiamulinewaterstoffumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDELEN

Elke gram bevat tamulinewaterstoffumaraat 450 mg (overeenkomend met 364,2 mg tiamuline)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granules voor gebruik in drinkwater.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 kg

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken, kip en kalkoen.

6. INDICATIE

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor orale toediening via het drinkwater.

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJDENVarkens:

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht)

Kippen:

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: nul dagen

Kalkoenen:

Vlees en slachtafval: 6 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK

De dieren mogen geen diergeneesmiddelen toegediend krijgen die monensine, salinomycine of narasine bevatten, tijdens, of ten minste gedurende zeven dagen voor of na de behandeling met het diergeneesmiddel.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

<<EXP maand/jaar>>

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

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur.

Na aanbreken/openen uiterlijk gebruiken tot:

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

**12. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUELE RESTANTEN HIERVAN**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

**13. VERMELDING “UITSLUITEND VOOR DIERGENEESKUNDIG GEBRUIK” EN
VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN DE LEVERING EN HET
GEBRUIK, INDIEN VAN TOEPASSING**

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik - UDD

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

Buiten het zicht en het bereik van kinderen bewaren.

**15. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

16. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

REG NL 10552

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

<<partijnummer>>

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER

Vetmulin 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen Tiamulinewaterstoffumaraat

1. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN EN DE FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE, INDIEN VERSCHILLEND

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerpen
België

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Biovet JSC
39 Petar Rakov Street
4550 Peshtera
Bulgarije

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Vetmulin 450 mg/g granulaat voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen
Tiamulinewaterstoffumaraat

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDELEN

Per gram: tiamulinewaterstoffumaraat 450,0 mg (overeenkomend met 364,2 mg tiamuline).
Wit tot lichtgeel gekleurde granulaat.

4. INDICATIES

Varkens:

Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira hyodysenteriae*.
De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige
Brachyspira pilosicoli. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het
diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Behandeling van Porcine Proliferatieve enteropathie (ileitis) veroorzaakt door tiamulinegevoelige
Lawsonia intracellularis. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het
diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma*
hyopneumoniae, met inbegrip van infecties gecompliceerd door tiamulinegevoelige *Pasteurella*
multocida. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan
worden toegediend.

Behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Kippen:

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

De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

Kalkoenen:

Behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*. De ziekte moet klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens het diergeneesmiddel kan worden toegediend.

5. CONTRA-INDICATIES

Niet gebruiken bij dieren met bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Niet gebruiken bij varkens en vogels die mogelijk tijdens of tenminste zeven dagen vóór of na de behandeling met tiamuline middelen met monensin, narasin of salinomycine toegediend krijgen. Ernstige groeiremming of de dood kunnen hiervan het gevolg zijn.

Zie rubriek 4.8 voor meer informatie over de interactie tussen tiamuline en ionoforen.

6. BIJWERKINGEN

Zeer zelden kan erytheem of milde oedeem van de huid bij varkens optreden na het gebruik van tiamuline.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 behandelde dieren)
- zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 behandelde dieren)
- zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

Indien u ernstige bijwerkingen vaststelt zelfs wanneer die niet in deze bijsluiters worden vermeld, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Varken, kip en kalkoen.

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEGEN EN WIJZE VAN GEBRUIK

Voor oraal gebruik via het drinkwater.

Bij de aanmaak van grote volumes behandelwater dient u eerst een geconcentreerde oplossing te bereiden en deze vervolgens te verdunnen tot de vereiste eindconcentratie.

Verse oplossingen van met tiamuline gemedicineerd drinkwater moeten elke dag worden aangemaakt. Om een correcte dosering te verzekeren moet het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk worden bepaald om onderdosering te vermijden. De inname van gemedicineerd water is afhankelijk van de klinische toestand van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, dient de tiamulineconcentratie overeenkomstig te worden aangepast.

Om interactie te vermijden tussen de ionoforen en tiamuline, dienen de dierenarts en de veehouder het label van het voeder te controleren om na te gaan of het voeder geen salinomycine, monensine en narasine bevat.

Om bij kippen en kalkoenen interacties te vermijden tussen de onverenigbare ionoforen monensine, narasine en salinomycine enerzijds en tiamuline anderzijds, dient de producent die het pluimveevoeder levert op de hoogte te worden gebracht van het feit dat tiamuline zal worden toegediend en dat deze anticoccidia niet aanwezig mogen zijn in het voeder en dat het voeder er evenmin mee gecontamineerd mag zijn.

Het voeder dient op ionoforen te worden getest vooraleer het wordt gebruikt als het vermoeden bestaat dat het voeder gecontamineerd is.

Als zich interactie voordoet, stop dan onmiddellijk met de tiamulinemedicatie en vervang door vers drinkwater. Verwijder het gecontamineerde voeder zo snel mogelijk en vervang het door voeder dat niet de ionoforen bevat die onverenigbaar zijn met tiamuline.

De dosering van het te bereiden diergeneesmiddel moet worden berekend aan de hand van de volgende formule:

$$\frac{\text{Dosis (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{\text{Dagelijkse gemiddelde waterconsumptie (in liter) per dier per dag}} = \text{...mg diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

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 55,6 mg diergeneesmiddel) per 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 88,9 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

Varkens:

Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater van de varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

Voor de behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater van de varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

Voor de behandeling van Porcine Proliferatieve enteropathie (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend via het drinkwater van de varkens gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor de behandeling en de metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties gecompliceerd door tiamulinegevoelige *Pasteurella multocida*.

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae*:

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Gebruik correct gekalibreerde weegapparatuur om de benodigde hoeveelheid diergeneesmiddel te wegen.

De maximale oplosbaarheid van het diergeneesmiddel is 10 gram/liter.

9. AANWIJZINGEN VOOR EEN JUISTE TOEDIENING

Gebruik correct gekalibreerde weegapparatuur om de benodigde hoeveelheid diergeneesmiddel te wegen.

De maximale oplosbaarheid van het diergeneesmiddel is 10 gram/liter.

Om interactie te vermijden tussen de ionoforen en tiamuline, dienen de dierenarts en de veehouder het label van het voeder te controleren om na te gaan of het voeder geen salinomycine, monensine en narasine bevat.

Om bij kippen en kalkoenen interacties te vermijden tussen de onverenigbare ionoforen monensine, narasine en salinomycine enerzijds en tiamuline anderzijds, dient de producent die het pluimveevoeder levert, op de hoogte worden gebracht van het feit dat tiamuline zal worden toegevoerd en dat deze anticoccidia niet aanwezig mogen zijn in het voeder en dat het voeder er evenmin mee gecontamineerd mag zijn.

Het voeder dient op ionoforen te worden getest vooraleer het wordt gebruikt als het vermoeden bestaat dat het voeder gecontamineerd is.

Als interactie optreedt, stop dan onmiddellijk met de tiamulinemedicatie en vervang met vers drinkwater. Verwijder het gecontamineerde voeder zo snel mogelijk en vervang het door voeder dat niet de ionoforen bevat die onverenigbaar zijn met tiamuline.

10. WACHTTIJDEN

Varkens:

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht).

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel) per kg lichaamsgewicht).

Kippen:

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: nul dagen.

Kalkoenen :

Vlees en slachtafval: 6 dagen

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

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

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur.

Gebruik dit diergeneesmiddel niet na de vervaldatum vermeld op het etiket. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Bewaren in de originele verpakking.

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

12. SPECIALE WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort

Dieren met een verminderde waterinname en/of in een verzwakte toestand dienen parenteraal te worden behandeld.

De waterinname kan gedurende de toediening van tiamuline aan vogels verminderen. Dit blijkt concentratie-afhankelijk te zijn. Bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g

diergeneesmiddel) in 4 liter water wordt de waterinname met ongeveer 10% en bij 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 2 liter water met ongeveer 15% verminderd bij kippen. Het lijkt geen nadelige effect te hebben op de prestatie van de vogels of de werkzaamheid van het diergeneesmiddel, maar de waterinname dient met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden, vooral bij warm weer. Bij kalkoenen is de verminderde waterinname duidelijker aanwezig, met een vermindering van ongeveer 20% en daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 2 liter drinkwater niet te overschrijden.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten van de bacteriën die bij de dieren worden geïsoleerd. Als dit niet mogelijk is, dient de therapie te worden gebaseerd op lokale (regionale, boerderijniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacteriën.

Een onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kan de prevalentie verhogen van bacteriën die resistent zijn tegen tiamuline.

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

Direct contact van het diergeneesmiddel met de huid, ogen of met de slijmvliezen dient vermeden te worden. Draag beschermende kledij, ondoordringbare rubberen handschoenen en veiligheidsbril bij het bereiden of hanteren van het diergeneesmiddel.

In geval van accidenteel contact met de ogen, was die overvloedig met schoon stromend water. Zoek onmiddellijk medische hulp in geval van blijvende irritatie.

Tijdens het hanteren van het diergeneesmiddel moet inademing van het stof worden vermeden door het dragen van een wegwerpbaar halfgelaatsmasker overeenkomstig Europese norm EN 149 of een niet-wegwerpbaar ademhalingstoestel volgens de Europese norm EN 140 met een filter volgens EN 143.

Verontreinigde kleding moet worden verwijderd en eventuele spatten op de huid moeten onmiddellijk worden afgespoeld.

Handen wassen na gebruik.

Vermijd accidentele inname. In geval van accidentele ingestie dient onmiddellijk een arts te worden geraadpleegd en de bijsluiter of het etiket te worden getoond.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tiamuline moeten contact met het diergeneesmiddel vermijden.

Dracht, lactatie of leg

Varkens:

Het diergeneesmiddel kan tijdens de dracht of lactatie worden gebruikt.

Kippen en kalkoenen:

Het diergeneesmiddel kan worden gebruikt bij leghennen en bij opfokhennen en -kalkoenen.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamuline is aangetoond dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensine, salinomycine en narasine, wat mogelijk leidt tot symptomen die niet te onderscheiden zijn van ionofoortoxicose. Dieren mogen geen monensin, narasin of salinomycine bevattende producten krijgen, gedurende tenminste zeven dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Ernstige groeiremming, ataxie, paralyse of de dood kunnen het resultaat zijn.

Als er tekenen van een interactie optreden, dan de toediening van zowel het met tiamulin gemedicineerde drinkwater als het met ionoforen gecontamineerd voer onmiddellijk stoppen. Het voer moet verwijderd worden en vervangen worden door nieuw voer dat geen anticoccidia als monensin, salinomycine of narasin bevat.

Het gelijktijdig gebruik van tiamuline en de divalente ionofore anticoccidia lasalocide en semduramicine lijkt geen interactie te veroorzaken. Het gelijktijdig gebruik van maduramicine kan echter leiden tot een lichte tot gemiddelde groeiremming van kippen. Deze situatie is van voorbijgaande aard en normaalgesproken vindt herstel plaats binnen 3-5 dagen na het stopzetten van de behandeling met tiamuline.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Kippen en kalkoenen:

Wat pluimvee betreft bestaat er een relatief hoge therapeutische index met tiamulinewaterstoffumaraat en de waarschijnlijkheid van een overdosis wordt als klein ingeschat, zeker wanneer de wateropname en bijgevolg ook de opname van tiamulinewaterstoffumaraat vermindert nadat abnormaal sterke concentraties werden toegediend. De LD5 is 1090 mg per kg lichaamsgewicht voor kippen en 840 mg per kg lichaamsgewicht voor kalkoenen.

De klinische tekenen van acute toxiciteit bij kippen zijn vocalisatie, clonische krampen en op de zij liggen. Bij kalkoenen omvatten de tekenen van acute toxiciteit clonische krampen, op de zij of rug liggen, kwijlen en ptose.

Varkens

Enkelvoudige orale doseringen van 100 mg tiamulinewaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht bij varkens veroorzaakten hyperpnoea en abdominaal ongemak. Bij een dosis van 150 mg tiamulinewaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht werden met uitzondering van een kalmerend effect geen andere effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen. Bij een dosis van 55 mg tiamulinewaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht, dagelijks toegediend gedurende een periode van 14 dagen, traden tijdelijk kwijlen en lichte irritatie van de maag op. Tiamulinewaterstoffumaraat wordt geacht bij varkens een adequate therapeutische index te hebben. Een minimale lethale dosis werd niet vastgesteld. Als tekenen van intoxicatie optreden, verwijder dan onmiddellijk het gemedicineerde water en vervang het door vers water.

Onverenigbaarheden

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

**13. SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE DIERGENEESMIDDELEN OF EVENTUEEL AFVALMATERIAAL**

Ongebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal ervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

14. DE DATUM WAAROP DE BIJSLUITER VOOR HET LAATST IS HERZIEN

17 september 2018

15. OVERIGE INFORMATIE

Hersluitbare 1 kg zak PET/aluminium/LDPE.

Wanneer de verpakking voor het eerst geopend wordt, en de vervaldatum van het gebruikte diergeneesmiddel die vermeld wordt op deze bijsluiter wordt gebruikt, moet de vervaldatum van het diergeneesmiddel dat achterblijft in de verpakking berekend worden en vermeld worden op de daartoe voorziene plaats op het label.

Voor verdere informatie over dit diergeneesmiddel, contacteer de vertegenwoordiger van de vergunninghouder.

REG NL 10552

KANALISATIE

UDD