

BD/2022/REG NL 121033/zaak 924465

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Dechra Regulatory B.V. te Bladel d.d. 3 december 2021 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Tialin 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 121033**;

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 **Tialin 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 121033**, zoals aangevraagd d.d. 3 december 2021, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Tialin 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen, REG NL 121033** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Tialin 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen, REG NL 121033** 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/2022/REG NL 121033/zaak 924465

- 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, 25 maart 2022

dhr. drs. J.A. Jonis

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

TIALIN 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per ml:

Werkzaam bestanddeel:

Tiamulinewaterstoffumaraat 250,0 mg
(overeenkomend met 202,4 mg tiamuline)

Hulpstoffen:

Ethanol (96%) 200,0 mg

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater.

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldierssoorten

Varken, kip (jonge hennen, kippen voor reproductie, leghennen) en kalkoen (kalkoenen voor reproductie, legkalkoenen).

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldierssoorten

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 klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling 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 klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling 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 klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling kan worden ingesteld.

4.3 Contra-indicaties

De dieren mogen geen monensine, salinomycine of narasine toegediend krijgen tijdens de behandeling of 7 dagen voor of na de behandeling met tiamuline. Ernstige groeiremming of overlijden kan hieruit resulteren.

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

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

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

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 onderdrukt kan zijn. Deze onderdrukking is concentratie-afhankelijk en lijkt geen negatief effect te hebben op de algemene toestand van de dieren, noch op de doeltreffendheid 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 meer uitgesproken, met een vermindering van ongeveer 20%; daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinewaterstoffumaraat in 2 liter drinkwater niet te overschrijden.

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. 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.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

In zeer zeldzame gevallen kan bij varkens erytheem of mild huiddoedeem optreden na het gebruik van tiamulinewaterstoffumaraat. Deze kunnen leiden tot apathie of de dood.

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 meldingen)

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Kan tijdens de dracht of lactatie bij varkens worden gebruikt.

Legvogels:

Kan tijdens de legperiode bij leghennen, vermeerderdieren en kalkoenen worden gebruikt.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamuline is bewezen dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensine, salinomycine en narasine, wat symptomen kan veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van die van een ionofoortoxicose. Dieren mogen geen monensine, salinomycine of narasine bevattende middelen krijgen gedurende of tenminste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Ernstige groeiremming, ataxie, verlamming of de dood kunnen het gevolg zijn.

Als er tekenen 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 staken van de behandeling met tiamuline.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Toediening in het drinkwater.

Gebruik een geschikt gekalibreerd meettoestel om de benodigde hoeveelheid diergeneesmiddel af te wegen.

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 (1:1 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 de juiste dosering te garanderen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onderdosering te voorkomen. De opname van gemedicineerd water hangt af van de klinische conditie van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, dient de concentratie tiamuline overeenkomstig te worden aangepast.

Geen ander drinkwater verstrekken tijdens de behandeling met gemedicineerd drinkwater. Na de behandelingsperiode moet het drinkwatersysteem grondig 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 en narasine bevat.

Om interacties tussen de onverenigbare ionoforen monensine, narasine en 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 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.

De hoeveelheid van het diergeneesmiddel die moet worden toegevoegd, moet met de volgende formule worden berekend:

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

Gemiddelde dagelijkse wateropname (l/dier)

Varkens

i) Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira hyodysenteriae*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 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 tiamulinegevoelige *Brachyspira pilosicoli*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 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 tiamulinegevoelige *Lawsonia intracellularis*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 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 tiamulinegevoelige *Pasteurella multocida*:

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,08 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

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

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,08 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 tiamulinegevoelige *Mycoplasma synoviae*:

De dosering is 25 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,1 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 tiamulinegevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*: De dosering is 40 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 ml oplossing) /kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Een enkelvoudige orale dosis van 100 mg/kg veroorzaakt hyperpnoea en abdominale klachten bij varkens. Bij een dosis van 150 mg/kg werden geen andere effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen dan het kalmer worden van de dieren. Een dosis van 55 mg/kg gedurende 14 dagen gaf aanleiding tot een toegenomen speekselvloed en een lichte irritatie van de maag. Tiamulinewaterstoffumaraat heeft een relatief hoge therapeutische index bij varkens. Een minimum letale dosis werd bij varkens niet bepaald.

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

Symptomen van acute vergiftiging bij kippen: luid kakelen, krampen, zijlingse positie. Symptomen van acute vergiftiging bij kalkoenen: krampen, zijlingse of dorsale positie, speekselvloed en ptosis (uitzakking van het bovenste ooglid).

Als tekenen van intoxicatie optreden, meteen het gemedicineerde water weghalen en vervangen door vers water.

4.11 Wachttijden

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,08 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: 0 dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval: 6 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibiotica voor systemisch gebruik, pleuromutilines, tiamuline.
ATC vet-code: QJ01XQ01.

5.1 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 sterke 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 bindingsplaats is op de 50S subeenheid. De microbiële proteïneproductie 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 traag 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 het soort bacterie. Mutaties in het ribosomale eiwit L3-gen en 23S ribosomale RNA-gen die een invloed hebben op het peptidyltransferasecentrum, houden verband met een verminderde gevoeligheid voor tiamuline bij *Brachyspira*-soorten. Mutaties in het 23S ribosomale RNA-gen houden ook verband met weerstand tegen tiamuline bij *Mycoplasma*-soorten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Varkens:

Tiamulinewaterstoffumaraat wordt na orale toediening praktisch volledig (meer dan 90%) geabsorbeerd en zeer goed over de weefsels verdeeld. Na de orale toediening van 10 mg resp. 25 mg tiamulinewaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht wordt een C_{max} van 1,03 µg/ml resp. 1,82 µg/ml bereikt in het serum resp. bij een microbiologische test; de T_{max} voor beide was 2 uur. Tiamuline concentreert zich in de longen, polymorfonucleaire leukocyten en 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 dosis 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 (Tmax 2,85 uur). Na een enkele dosis van 50 mg tiamulinewaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht wordt een Cmax van 4,02 µg/ml bereikt in het serum bij een microbiologische test en na een dosis van 25 mg/kg was dat 1,86 µg/ml. In drinkwater leverde een concentratie van 250 ppm (0,025%) een onstabiel serumniveau van 0,78 µg/ml op over een medicatieperiode van 48 uur (bereik van 1,4-0,45 µg/ml); een concentratie van 125 ppm (0,0125%) leverde 0,38 µg/ml op (bereik van 0,65-0,2 µg/ml) bij acht weken oude kippen. De plasma-eiwitbinding bedroeg ongeveer 45%. Het wordt goed 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 vrij snel; 99% van de dosis wordt binnen 48 uur uitgescheiden.

Kalkoenen

Bij kalkoenen zijn de serumniveaus van tiamulinewaterstoffumaraat lager in het geval van een enkele dosis van 50 mg tiamulinewaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht, wat een Cmax van 3,02 µg/ml oplevert in het serum; een dosis van 25 mg/kg levert een Cmax van 1,46 µg/ml op. Deze waarden werden ongeveer 2-4 uur na de toediening bereikt. Bij fokhennen bedroeg het gemiddelde serumpeil 0,36 µg/ml (bereik van 0,22-0,5 µg/ml) in het geval van 0,025% tiamulinewaterstoffumaraat. De plasma-eiwitbinding bedroeg ongeveer 50%.

5.3 Milieukenmerken

Tiamuline blijft zeer lang aanwezig in de bodem.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethanol 96%

Citroenzuurmonohydraat

Dinatriumfosfaatdihydraat

Gezuiverd water

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

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

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheidstermijn 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 vriezer bewaren.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

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

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

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

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

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

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

REG NL 121033

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 5 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

24 maart 2022

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK**KANALISATIE**

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
Buitenzijde van het uitvouwbare etiket**FLES VAN 1 LITER / CONTAINER VAN 5 LITER****1. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL**

Tialin 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen
Tiamulinewaterstoffumaraat

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

1 ml van de oplossing bevat:

Werkzaam bestanddeel:

Tiamulinewaterstoffumaraat 250,0 mg
(overeenkomend met 202,4 mg tiamuline)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor gebruik in drinkwater.

4. VERPAKKINGSGROOTTE

1 liter, 5 liter

5. DOELDIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Varken, kip (jonge hennen, kippen voor reproductie, leghennen) en kalkoen (kalkoenen voor reproductie, legkalkoenen).

6. INDICATIE(S)**7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEGEN**

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

8. WACHTTIJDENVarkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,08 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: 0 dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval: 6 dagen

9. SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK

Lees vóór gebruik de bijsluiter.

10. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP: {maand/jaar}

Eenmaal geopend, houdbaar tot: ____ / ____ / ____

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

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: 24 uur.

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Niet in de vriezer bewaren.

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

Verwijderen: Lees de bijsluiter.

**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 bereik van kinderen bewaren.

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

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

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

REG NL 121033

17. PARTIJNUMMER FABRIKANT

Lot: {nummer}

B. BIJSLUITER

Binnenzijde van het uitvouwbare etiket
FLES VAN 1 LITER / CONTAINER VAN 5 LITER**BIJSLUITER:****Tialin 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen****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:

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

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Genera Inc.
Svetonedeljska cesta 2
Kalinovica
10436 Rakov Potok
Kroatië

2. BENAMING VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Tialin 250 mg/ml oplossing voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen
Tiamulinewaterstoffumaraat

3. GEHALTE AAN WERKZAME EN OVERIGE BESTANDDELENPer ml**Werkzaam bestanddeel:**

Tiamulinewaterstoffumaraat 250,0 mg
(overeenkomend met 202,4 mg tiamuline)

Hulpstoffen:

Ethanol (96%) 200,0 mg

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. INDICATIESVarkens

- 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 klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling 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 klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling 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 klinisch vastgesteld zijn in de groep alvorens een behandeling kan worden ingesteld.

5. CONTRA-INDICATIES

De dieren mogen geen monensine, salinomycine of narasine toegediend krijgen tijdens de behandeling of 7 dagen voor of na de behandeling met tiamuline. Ernstige groeiremming of overlijden kan hieruit resulteren.

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

Zie rubriek 'Speciale waarschuwingen' voor informatie over de wisselwerking tussen tiamuline en ionoforen.

6. BIJWERKINGEN

In zeer zeldzame gevallen (minder dan 1 van de 10.000 behandelde dieren, inclusief geïsoleerde meldingen) kan bij varkens erytheem of mild huidooedeem optreden na het gebruik van tiamulinewaterstoffumaraat. Deze kunnen leiden tot apathie of de dood.

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

7. DOELDIERSOORTEN

Varken, kip (jonge hennen, kippen voor reproductie, leghennen) en kalkoen (kalkoenen voor reproductie, legkalkoenen).

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

Toediening in het drinkwater.

Gebruik een geschikt gekalibreerd meettoestel om de benodigde hoeveelheid diergeneesmiddel af te wegen.

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 (1:1 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 de juiste dosering te garanderen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onderdosering te voorkomen. De opname van gemedicineerd water hangt af van de klinische conditie van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, dient de concentratie tiamuline overeenkomstig te worden aangepast.

Geen ander drinkwater verstrekken tijdens de behandeling met gemedicineerd drinkwater. Na de behandelingsperiode moet het drinkwatersysteem grondig worden gereinigd teneinde de opname van subtherapeutische hoeveelheden van het werkzame bestanddeel te voorkomen.

De hoeveelheid van het diergeneesmiddel die moet worden toegevoegd, moet met de volgende formule worden berekend:

Dosis (ml diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)	Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren	
	X	= ml diergeneesmiddel per liter drinkwater

Gemiddelde dagelijkse wateropname (l/dier)

Varkens

i) Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door tiamulinegevoelige *Brachyspira hyodysenteriae*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 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 tiamulinegevoelige *Brachyspira pilosicoli*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 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 tiamulinegevoelige *Lawsonia intracellularis*:

De dosering is 8,8 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,035 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 tiamulinegevoelige *Pasteurella multocida*:

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,08 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater gedurende 5 opeenvolgende dagen.

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

De dosering is 20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,08 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 tiamulinegevoelige *Mycoplasma synoviae*:

De dosering is 25 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,1 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 tiamulinegevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*:

De dosering is 40 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,16 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 en narasine bevat.

Om interacties tussen de onverenigbare ionoforen monensine, narasine en 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 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 0,035 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval: 4 dagen (20 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 0,08 ml oplossing)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval: 2 dagen

Eieren: 0 dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval: 6 dagen

11. BIJZONDERE BEWAARVOORSCHRIFTEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

Niet in de vriezer bewaren.

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 WAARSCHUWINGEN

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort

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 onderdrukt kan zijn. Deze onderdrukking is concentratie-afhankelijk en lijkt geen negatief effect te hebben op de algemene toestand van de dieren, noch op de doeltreffendheid 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 meer uitgesproken, 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 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. 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 tijdens de legperiode bij leghennen, vermeerderdieren en kalkoenen worden gebruikt.

Interactie met andere diergeneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamuline is bewezen dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensine, salinomycine en narasine, wat symptomen kan veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van die van een ionofoortoxicose. Dieren mogen geen monensine, salinomycine of narasine bevattende middelen krijgen gedurende of tenminste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamuline. Ernstige groeiremming, ataxie, verlamming of de dood kunnen het gevolg zijn.

Als er tekenen 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 staken van de behandeling met tiamuline.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Een enkelvoudige orale dosis van 100 mg/kg veroorzaakt hyperpnoea en abdominale klachten bij varkens. Bij een dosis van 150 mg/kg werden geen andere effecten op het centrale zenuwstelsel waargenomen dan het kalmer worden van de dieren. Een dosis van 55 mg/kg gedurende 14 dagen gaf aanleiding tot een toegenomen speekselvloed en een lichte irritatie van de maag. Tiamulinewaterstof-fumaraat heeft een relatief hoge therapeutische index bij varkens. Een minimum letale dosis werd bij varkens niet bepaald.

Tiamuline heeft een relatief hoge therapeutische index bij vogels en de kans op overdosering wordt zeer klein geacht, temeer omdat de opname van water, en daardoor ook de opname van tiamuline-waterstoffumaraat, onderdrukt wordt bij abnormaal hoge concentraties. De LD50 bedraagt 1090 mg/kg bij kippen en 840 mg/kg bij kalkoenen.

Symptomen van acute vergiftiging bij kippen: luid kakelen, krampen, zijlingse positie. Symptomen van acute vergiftiging bij kalkoenen: krampen, zijlingse of dorsale positie, speekselvloed en ptosis (uitzakking van het bovenste ooglid).

Als tekenen van intoxicatie optreden, meteen het gemedicineerde water weghalen en vervangen door vers water.

Onverenigbaarheden

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

Overige voorzorgsmaatregelen

Tiamuline blijft zeer lang aanwezig in de bodem.

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

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

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

24 maart 2022

15. OVERIGE INFORMATIE

Verpakkingsgrootten: 1 liter en 5 liter

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

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

REG NL 121033

KANALISATIE

UDD