

BD/2019/REG NL 8012/zaak 762090

DE MINISTER VAN LANDBOUW, NATUUR EN VOEDSELKwaliteit,

In overeenstemming met de

MINISTER VAN VOLKSGEZONDHEID, WELZIJN EN SPORT,

Gezien het verzoek van Elanco GmbH te Cuxhaven d.d. 20 september 2019 tot wijziging van de handelsvergunning voor het diergeneesmiddel **Denagard 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 8012**;

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 **Denagard 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen**, ingeschreven onder nummer **REG NL 8012**, zoals aangevraagd d.d. 20 september 2019, is goedgekeurd.
2. De gewijzigde Samenvatting van Productkenmerken behorende bij het diergeneesmiddel **Denagard 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen**, **REG NL 8012** treft u aan als bijlage I behorende bij dit besluit.
3. De gewijzigde etikettering- en bijsluiterteksten behorende bij het diergeneesmiddel **Denagard 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen**, **REG NL 8012** 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/2019/REG NL 8012/zaak 762090

- 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 oktober 2019

dhr. ir. F. Verheijen
Hoofd Bureau Diergeneesmiddelen

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel:

Tiamulinwaterstoffumaraat 450 mg/g
(overeenkomend met tiamulin 365 mg/g)

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granules voor gebruik in drinkwater
Witte tot lichtgele granules

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Varken
Kip
Kalkoen

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varkens

i) Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

ii) Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

iii) Behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

iv) Behandeling en metafylaxe van Enzoötische Pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door *Pasteurella multocida*, gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

v) Behandeling van Pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kippen

Behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kalkoenen

Behandeling en metafylaxe van Infectieuze Sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

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

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of de hulpstof.

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

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

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

De wateropname kan gedurende de toediening van tiamulin 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 wateropname met ongeveer 10% en bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (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 wateropname dient met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden, vooral bij warm weer. Bij kalkoenen is de verminderde wateropname duidelijker aanwezig, met een vermindering van ongeveer 20% en daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat 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 gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten van de bacterie die uit het dier geïsoleerd is. Als dit niet mogelijk is, dient de therapie gebaseerd te zijn op lokale (op regionaal, boerderijniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacterie.

Onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kan het voorkomen van voor tiamulin resistente bacteriën doen toenemen.

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

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit een veiligheids- of stofbril en handschoenen moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel om contaminatie van de ogen van de toediener en plaatselijke blootstelling van de huid te voorkomen. Vanwege de irriterende eigenschappen wordt ook aangeraden om een stofmasker te dragen, om inademing zoveel mogelijk te beperken.

In geval van blootstelling van of accidenteel morsen op de huid het betreffende gebied met water en zeep wassen. In geval van accidenteel morsen in de ogen, de open ogen met water spoelen. In geval van accidentele ingestie dient een arts te worden geraadpleegd en het etiket te worden getoond.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tiamulin dienen bij toediening van het diergeneesmiddel grote voorzichtigheid in acht te nemen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst)

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

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 behandelde 1.000 dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de behandelde 10.000 dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de behandelde 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Kan bij varkens tijdens de dracht en lactatie worden gebruikt.

Legvogels:

Kan bij legkippen en bij fokkippen en –kalkoenen worden gebruikt.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamulin is bewezen dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensin, salinomycine en narasin, wat symptomen kan veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van die van een ionoforen toxicose. Dieren mogen geen monensin, salinomycine of narasin bevattende geneesmiddelen krijgen gedurende tenminste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamulin. Ernstige groeiremming, ataxie, paralyse of de dood kunnen het gevolg zijn.

Als er tekenen van een interactie optreden, de toediening van zowel het met tiamulin gemediceerde drinkwater als het met ionoforen gemediceerde 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 tiamulin en de divalente ionofore anticoccidia lasalocid en semduramicine lijkt geen interactie te veroorzaken, echter het gelijktijdig gebruik van maduramicine kan lijden tot lichte tot gemiddelde groeiremming van de kippen. Deze situatie is voorbijgaand en normaal gesproken vindt herstel plaats binnen 3-5 dagen na het stoppen van de tiamulinbehandeling.

4.9 Dosering en toedieningsweg

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.

Bereid elke dag een verse oplossing met tiamulin gemedicineerd drinkwater.

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 tiamulin overeenkomstig te worden aangepast.

Om interacties met ionoforen en tiamulin te vermijden, moeten dierenarts en boer controleren dat het voederetiket niet vermeldt dat het salinomycine, monensin en narasin bevat.

Voor kippen en kalkoenen geldt dat, om interacties tussen de niet verenigbare ionoforen monensin, narasin en salinomycine en tiamulin te voorkomen, de voederfabrikant die het voer levert gewaarschuwd moet worden dat tiamulin zal worden gebruikt en dat deze anticoccidia niet in het voer moeten worden gemengd of dat contaminatie van het voer niet mag optreden.

Het voer moet voor gebruik getest worden op ionoforen als er enige twijfel is dat contaminatie van het voer is opgetreden.

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

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

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

Varkens

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

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/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.

ii) 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)/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.

iii) Voor de behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*.

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

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

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

v) Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin.

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

Kippen

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

De dosering is 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg diergeneesmiddel)/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)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

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

Enmalige orale doseringen van 100 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht aan varkens veroorzaakten hyperpnoe en buikpijn. Bij 150 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht werden geen andere effecten op het centraal zenuwstelsel gezien dan een rustgevend effect. Bij 55 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht dagelijks gedurende 14 dagen trad een voorbijgaande speekselvloed en lichte irritatie van de maag op. De therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat in varkens wordt als adequaat beschouwd en een minimale lethale dosis is niet vastgesteld.

Wat betreft pluimvee is de therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat relatief hoog en de kans op een overdosis wordt klein geacht vanwege het feit dat de wateropname en dus de opname van tiamulinwaterstoffumaraat verminderd is als abnormaal hoge concentraties worden gegeven. De LD₅ is 1090 mg/kg lichaamsgewicht voor kippen en 840 mg/kg lichaamsgewicht voor kalkoenen.

De klinische symptomen van acute toxiciteit bij kippen zijn - vocalisatie, clonische krampen en zijdelings liggen, en in kalkoenen – clonische krampen, zijdelings of op de rug liggen, speekselvloed en afhangende oogleden.

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

4.11 Wachttijden

Varkens

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

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

Kippen

Vlees en slachtafval : 2 dagen

Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval : 6 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacterieel middel voor systemisch gebruik / Pleuromutilines / tiamulin

ATC vet-code: QJ 01 XQ 01

Tiamulin is een bacteriostatisch semisynthetisch antibioticum dat behoort tot de groep van de pleuromutiline antibiotica. Het werkt op ribosomaal niveau en remt de bacteriële eiwitsynthese.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tiamulin laat *in vitro* een hoge mate van activiteit zien tegen zowel varkens en pluimvee *Mycoplasma* species alsook tegen Gram-positieve aeroben (streptokokken en stafylokokken), anaeroben (Clostridia), Gram-negatieve anaeroben (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), en Gram-negatieve aeroben (*Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*).

Tiamulin werkt op het niveau van het 70S ribosoom en de primaire bindingsplaatsen zitten op de 50S subunit. Het lijkt de microbiële eiwitproductie te remmen door het produceren van biochemisch inactieve initiële complexen, die de verlenging van de polypeptideketting voorkomen.

Bactericide concentraties kunnen worden bereikt, maar verschillen per bacterie. Deze kan zo laag zijn als twee maal de MIC voor *Brachyspira hyodysenteriae* en *Actinobacillus pleuropneumoniae* en zo hoog als 50 - 100 keer de bacteriostatische concentratie voor *Staphylococcus aureus*. De MIC spreiding van tiamulin voor *Brachyspira hyodysenteriae* is bimodaal, wat een verminderde gevoeligheid van enkele stammen voor tiamulin suggereert. Vanwege technische beperkingen is het moeilijk de gevoeligheid van *Lawsonia intracellularis in vitro* te testen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Varkens

Tiamulinwaterstoffumaraat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd in het varken (meer dan 90%) en wijd verspreid door het lichaam. Na een enkele orale dosering van 10 mg en 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat /kg lichaamsgewicht was de C_{max} respectievelijk 1,03 $\mu\text{g/ml}$ en 1,82 $\mu\text{g/ml}$ in serum met een microbiologische bepalingsmethode en de T_{max} was voor beide 2 uur. Er is aangetoond dat het concentreert in de long, polymorfkernige 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%). Eiwitbinding in serum is ongeveer 30%. Tiamulin, die niet wordt geabsorbeerd en gemetaboliseerd, passeert via de darmen naar het colon. De concentraties tiamulin in de coloninhoud worden geschat op 3,41 $\mu\text{g/ml}$ tiamulinwaterstoffumaraat na toediening van 8,8 mg/kg lichaamsgewicht.

Kippen

Tiamulinwaterstoffumaraat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd in kippen (70-95%) en bereikt piekconcentraties binnen 2-4 uur (T_{max} 2,85 uur). Na een eenmalige dosering van 50 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht was de C_{max} in het serum 4,02 $\mu\text{g/ml}$ met een microbiologische bepalingsmethode en na een dosering van 25 mg/kg was het 1,86 $\mu\text{g/ml}$. In drinkwater leidde een 250 ppm (0,025%) tiamulinwaterstoffumaraat concentratie tot een golvende serumspiegel gedurende een medicatieperiode van 48 uur van 0,78 $\mu\text{g/ml}$ (spreiding 1,4-0,45 $\mu\text{g/ml}$) en bij 125 ppm (0,0125%) van 0,38 $\mu\text{g/ml}$ (spreiding 0,65-0,2 $\mu\text{g/ml}$) bij kuikens van acht weken oud. Eiwitbinding in het serum was ongeveer 45%. Het wordt wijd verspreid door het lichaam en bleek zich te concentreren in de lever en nier (plaatsen van uitscheiding) en in de long (30 maal de serumspiegel). Uitscheiding vindt vooral plaats via de gal (55-65%) en de nieren (15-30%) als voornamelijk microbieel inactieve metabolieten en is vrij snel, 99% van de dosering binnen 48 uur.

Kalkoenen

Bij kalkoenen zijn de serumspiegels van tiamulinwaterstoffumaraat lager bij een eenmalige dosering van 50 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht met een C_{max} van 3,02 $\mu\text{g/ml}$ in serum, en 1,46 $\mu\text{g/ml}$ bij een eenmalige dosering van 25 mg/kg. Deze waarden werden ongeveer 2-4 uur na toediening bereikt. In fokdieren, op een 0,025% tiamulinwaterstoffumaraat, was de gemiddelde serumspiegel 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (spreiding 0,22-0,5 $\mu\text{g/ml}$). De eiwitbinding in serum was ongeveer 50%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

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

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: de oplossing blijft gedurende 24 uur stabiel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Voorgevormde foliezak van 1112 g en 5000 g

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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 4
27472
Cuxhaven
Duitsland

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

REG NL 8012

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunningverlening: 28 juli 1994

Datum van laatste verlenging: 14 juni 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 oktober 2019

KANALISATIE

UDD

BIJLAGE II
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. GECOMBINEERD ETIKET-BIJSLUITER

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD –
GECOMBINEERD ETIKET EN BIJSLUITER****ZAK VAN ALUMINIUMLAMINAAT****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:

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 4
27472
Cuxhaven
Duitsland

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

Elanco France S.A.S.
26 Rue de la Chapelle
68330 Huningue
Frankrijk

2. Benaming van het diergeneesmiddel

Denagard 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen
Tiamulinwaterstoffumaraat

3. Gehalte aan werkzaam en overige bestanddelen

Bevat per gram:
Tiamulinwaterstoffumaraat 450 mg

4. Farmaceutische vorm

Granules voor gebruik in drinkwater
Witte tot lichtgele granules

5. Verpakkingsgrootte

1112 g
5000 g

6. Indicaties

Varkens

- Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling en metafylaxe van Enzoötische Pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door *Pasteurella multocida*, gevoelig voor tiamulin..
- Behandeling van Pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin.

Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kippen

- Behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae* gevoelig voor tiamulin.

Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kalkoenen

- Behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis* gevoelig voor tiamulin.

Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

7. Contra-indicaties

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

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of de hulpstof.

8. Bijwerkingen

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

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 behandelde 1.000 dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de behandelde 10.000 dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de behandelde 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

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

9. Doeldiersoorten

Varken
Kip
Kalkoen

10. Dosering voor elke doeldiersoort, toedieningsweg(en) en wijze van gebruik

Voor gebruik in drinkwater

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.

Bereid elke dag een verse oplossing met tiamulin gemedicineerd drinkwater.

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 tiamulin overeenkomstig te worden aangepast.

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

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

Varkens

i) Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*. De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/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.

ii) 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)/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.

iii) Voor de behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*.

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

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

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

v) Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin.

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

Kippen

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

De dosering is 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg diergeneesmiddel)/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)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

11. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Om interacties met ionoforen en tiamulin te vermijden, moeten dierenarts en boer controleren dat het voederetiket niet vermeldt dat het salinomycine, monensin en narasin bevat.

Voor kippen en kalkoenen geldt dat, om interacties tussen de niet verenigbare ionoforen monensin, narasin en salinomycine en tiamulin te voorkomen, de voederfabrikant die het voer levert gewaarschuwd moet worden dat tiamulin zal worden gebruikt en dat deze anticoccidia niet in het voer mogen worden gemengd of dat contaminatie van het voer niet mag optreden.

Het voer moet voor gebruik getest worden op ionoforen als er enige twijfel is dat contaminatie van het voer is opgetreden.

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

12. Wachtijden

Varkens

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

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

Kippen

Vlees en slachtafval : 2 dagen

Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval : 6 dagen

13. Bijzondere bewaarvoorschriften

Bewaren beneden 25°C.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na EXP.

14. Speciale waarschuwing(en)Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort

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

De wateropname kan gedurende de toediening van tiamulin aan vogels verminderen. Dit lijkt concentratie-afhankelijk te zijn. Bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 4 liter water wordt de wateropname met ongeveer 10% en bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 2 liter water met ongeveer 15% verminderd bij kippen. Het lijkt geen nadelig effect te hebben op de prestatie van de vogels of de werkzaamheid van het diergeneesmiddel, maar de wateropname dient met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden, vooral bij warm weer. Bij kalkoenen is de verminderde wateropname meer uitgesproken, met een vermindering van ongeveer 20% en daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat 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 bacterie die uit het dier geïsoleerd is. Als dit niet mogelijk is, dient de therapie gebaseerd te zijn op lokale (op regionaal, boerderijniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacterie.

Onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kan het voorkomen van voor tiamulin resistente bacteriën doen toenemen.

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

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit een veiligheids- of stofbril en handschoenen moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel om contaminatie van de ogen van de toediener en plaatselijke blootstelling van de huid te voorkomen. Vanwege de irriterende eigenschappen wordt ook aangeraden om een stofmasker te dragen, om inademing zoveel mogelijk te beperken.

In geval van blootstelling van of accidenteel morsen op de huid het betreffende gebied met water en zeep wassen. In geval van accidenteel morsen in de ogen, de open ogen met water spoelen.

In geval van accidentele ingestie dient een arts te worden geraadpleegd en het etiket te worden getoond.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tiamulin dienen bij toediening van het diergeneesmiddel grote voorzichtigheid in acht te nemen.

Dracht en lactatie:

Kan bij varkens tijdens de dracht en lactatie worden gebruikt.

Legvogels:

Kan bij legkippen en bij fokkippen en –kalkoenen worden gebruikt.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Als er tekenen van een interactie optreden, de toediening van zowel het met tiamulin gemedicineerde drinkwater als het met ionoforen gemedicineerde 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 tiamulin en de divalente ionofore anticoccidia lasalocid en semduramicine lijkt geen interactie te veroorzaken, echter het gelijktijdig gebruik van maduramicine kan leiden tot lichte tot gemiddelde groeiremming van de kippen. Deze situatie is voorbijgaand en normaal gesproken vindt herstel plaats binnen 3-5 dagen na het stoppen van de tiamulinbehandeling.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Eenmalige orale doseringen van 100 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht aan varkens veroorzaakten hyperpnoe en buikpijn. Bij 150 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht werden geen andere effecten op het centraal zenuwstelsel gezien dan een rustgevend effect. Bij 55 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht dagelijks gedurende 14 dagen trad een voorbijgaande speekselvloed en lichte irritatie van de maag op. De therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat in varkens wordt als adequaat beschouwd en een minimale lethale dosis is niet vastgesteld.

Voor pluimvee is de therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat relatief hoog en de kans op een overdosis wordt klein geacht vanwege het feit dat de wateropname en dus de opname van tiamulinwaterstoffumaraat verminderd is als abnormaal hoge concentraties worden gegeven. De LD₅ is 1090 mg/kg lichaamsgewicht voor kippen en 840 mg/kg lichaamsgewicht voor kalkoenen.

De klinische symptomen van acute toxiciteit bij kippen zijn - vocalisatie, clonische krampen en zijdelings liggen, en in kalkoenen – clonische krampen, zijdelings of op de rug liggen, speekselvloed en afhangende oogleden.

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

Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

15. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of eventueel afvalmateriaal

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

16. De datum waarop het etiket voor het laatst is herzien

16 oktober 2019

17. Overige informatie

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.

18. 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

19. Vermelding “Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

20. Uiterste gebruiksdatum

EXP {maand/jaar}

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

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: de oplossing blijft gedurende 24 uur stabiel.

21. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

REG NL 8012

22. Partijnummer fabrikant

Lot {nummer}