

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. NOM DU MEDICAMENT VETERINAIRE

KARIMULINA 101,2 MG/ML SOLUTION POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON
POUR POULETS DINDES ET PORCINS

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL contient :

Substance(s) active(s) :

Tiamuline..... 101,2 mg

(sous forme d'hydrogénofumarate)

(Équivalent à 125,0 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline)

Excipients :

Composition qualitative en excipients et autres composants	Composition quantitative si cette information est essentielle à une bonne administration du médicament vétérinaire
Parahydroxybenzoate de propyle (E216)	0,1 mg
Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)	0,9 mg
Éthanol (96%)	/
Acide citrique monohydraté (E330)	/
Phosphate disodique dihydraté	/
Eau purifiée	/

Solution limpide et incolore pour administration dans l'eau de boisson.

3. INFORMATIONS CLINIQUES

3.1 Espèces cibles

Porcins, dindes (de chair et reproducteurs) et poulets (poulets de chair, poulettes, poulets reproducteurs et poules pondeuses).

3.2 Indications d'utilisation pour chaque espèce cible

Poulets :

Traitement et métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique (MRC) et de l'aérosacculite causées par *Mycoplasma gallisepticum*.

La présence de la maladie dans le groupe d'animaux doit être établie avant l'utilisation du produit.

Dindes :

Traitement et métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aérosacculite causées par *Mycoplasma gallisepticum* et *Mycoplasma meleagridis*.

La présence de la maladie dans le groupe d'animaux doit être établie avant l'utilisation du produit.

Porcins :

Traitement de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline.

Traitement de la pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Traitement de la pneumonie enzootique causée par *Mycoplasma hyopneumoniae*.

Une infection secondaire par des bactéries telles que *Pasteurella multocida* et *Actinobacillus pleuropneumoniae* peut compliquer la pneumonie enzootique et nécessiter un traitement spécifique.

3.3 Contre-indications

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Ne pas utiliser chez les animaux susceptibles de recevoir des produits contenant du monensin, du narasin ou de la salinomycine pendant le traitement, ni au cours des 7 jours précédant ou suivant le traitement par la tiamuline. Une telle association risque d'entraîner un retard de croissance sévère voire la mort.

Voir la rubrique 3.8 pour plus d'informations sur l'interaction entre la tiamuline et les ionophores.

3.4 Mises en garde particulières

Les cas aigus et les animaux gravement malades ayant une consommation d'eau réduite doivent être traités par voie parentérale.

La consommation d'eau des oiseaux doit être surveillée à intervalles fréquents au cours du traitement, en particulier en cas de chaleur, car la consommation d'eau peut être réduite pendant l'administration de tiamuline. Cet effet semble dépendre de la concentration et ne paraît pas avoir d'effet indésirable sur les performances générales des oiseaux ni sur l'efficacité du médicament vétérinaire. Chez les poulets, 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline dans 4 litres d'eau peuvent réduire la consommation d'environ 10 % et 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline dans 2 litres d'eau de 15 %. Chez les dindes, cet effet est plus marqué, avec une réduction d'environ 20%. Il est donc recommandé de ne pas dépasser une concentration de 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline dans 2 litres d'eau de boisson.

Une résistance croisée a été démontrée entre la tiamuline et les pleuromutilines mais aussi avec les oxazolidinones, les phénicolés, les streptogramines A et les lincosamides, notamment pour *Brachyspira hyodysenteriae* et pour *Staphylococcus aureus* chez les porcins. L'utilisation du produit doit être attentivement évaluée quand les tests de sensibilité ont montré une résistance à ces antimicrobiens, car son efficacité peut être diminuée.

Dans certaines régions d'Europe, une proportion croissante d'isolats de *Brachyspira hyodysenteriae* provenant de cas cliniques présente une sensibilité *in vitro* significativement réduite à la tiamuline.

3.5 Précautions particulières d'emploi

Précautions particulières pour une utilisation sûre chez les espèces cibles

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être basée sur les tests d'identification et de sensibilité du(des) pathogène(s) cible(s). Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur des informations épidémiologiques et la connaissance de la sensibilité des agents pathogènes cibles au niveau de l'exploitation ou au niveau local/régional.

L'utilisation du médicament vétérinaire doit être conforme aux politiques officielles, nationales et régionales concernant les antimicrobiens.

Un antibiotique présentant un risque plus faible de sélection de résistance aux antimicrobiens (catégorie AMEG inférieure) devrait être utilisé pour le traitement de première intention lorsque les tests de sensibilité suggèrent l'efficacité probable de cette approche.

Sans réponse au traitement après 5 jours, le diagnostic doit être revu.

Ne pas utiliser pour la prophylaxie.

Précautions particulières à prendre par la personne qui administre le médicament vétérinaire aux animaux

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la tiamuline ou aux parabènes doivent administrer le médicament vétérinaire avec précaution.

Ce médicament vétérinaire peut provoquer une irritation de la peau, des muqueuses ou des yeux.

Un contact direct avec les yeux, la peau et les muqueuses doit être évité lors de l'ajout du médicament vétérinaire à l'eau de boisson et de la manipulation de l'eau médicamenteuse.

Un équipement de protection individuelle composé d'une combinaison, de lunettes de sécurité et de

gants imperméables doit être porté lors de la manipulation ou du mélange du médicament vétérinaire ou de l'eau médicamenteuse.

Les vêtements contaminés doivent être enlevés et toute éclaboussure sur la peau doit être nettoyée immédiatement.

En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer immédiatement à l'eau claire.

Consulter un médecin si l'irritation persiste.

Ne pas fumer, manger ni boire lors du mélange et de la manipulation du médicament vétérinaire.

En cas d'ingestion accidentelle, demandez immédiatement conseil à un médecin et montrez-lui l'étiquette/la notice.

Se laver les mains après utilisation.

Précautions particulières concernant la protection de l'environnement

L'utilisation de ce médicament vétérinaire présente un risque pour les organismes aquatiques et les plantes terrestres.

Autres précautions

3.6 Effets indésirables

Poulets et dindes :

Très fréquent (> 1 animal / 10 animaux traités) :	Diminution de la consommation d'eau ¹
--	--

¹ Voir section 3.4

Porcins :

Rare (1 à 10 animaux / 10 000 animaux traités) :	Érythème Œdème cutané ¹
---	---------------------------------------

¹ léger

Il est important de notifier les effets indésirables. La notification permet un suivi continu de l'innocuité d'un médicament vétérinaire. Les notifications doivent être envoyées, de préférence par l'intermédiaire d'un vétérinaire, soit au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ou à son

représentant local, soit à l'autorité nationale compétente par l'intermédiaire du système national de notification. Voir la notice pour les coordonnées respectives.

3.7 Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

L'innocuité du médicament vétérinaire n'a pas été établie en cas de gestation et de lactation chez les porcins.

Gestation et lactation :

L'utilisation ne doit se faire qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque établie par le vétérinaire responsable.

Oiseaux pondeurs :

La tiamuline peut être utilisée chez les poules pondeuses et les poulets et dindes reproducteurs.

3.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

Il a été démontré que la tiamuline interagit avec les ionophores tels que le monensin, la salinomycine et le narasin et peut entraîner des signes non différenciables d'une intoxication par les ionophores. Les animaux ne doivent pas recevoir de produits contenant du monensin, de la salinomycine ou du narasin pendant le traitement, ni au cours des 7 jours précédant ou suivant le traitement par la tiamuline. Une telle association risque d'entraîner un retard de croissance sévère voire la mort.

Si des signes d'interaction apparaissent, arrêtez l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse contenant la tiamuline et également l'administration des aliments contenant des ionophores. Les aliments doivent être retirés et remplacés par de nouveaux aliments ne contenant pas les anticoccidiens monensin, salinomycine ou narasin.

L'utilisation concomitante de tiamuline et des anticoccidiens ionophores divalents, lasalocide et semduramicine, ne paraît pas induire d'interaction, mais l'utilisation concomitante de maduramicine peut entraîner un retard de croissance léger à modéré chez les poulets. Cette situation est transitoire et le rétablissement est généralement observé dans les 3 à 5 jours suivant l'arrêt du traitement à la tiamuline.

3.9 Voies d'administration et posologie

Administration dans l'eau de boisson.

Poulets (poulets de chair, poulettes, poulets reproducteurs et poules pondeuses) :

Posologie : 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif/jour (équivalent à 0,2 mL de produit/kg de poids vif /jour) pendant 3 à 5 jours.

Dindes (de chair et reproducteurs) :

Posologie : 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif/jour (équivalent à 0,32 mL de

produit/kg poids vif/jour) pendant 3 à 5 jours.

Porcs :

Traitement de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline.

Posologie : 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif/jour (équivalant à 0,07 mL de produit/kg de poids vif/jour) pendant 3 à 5 jours consécutifs selon la gravité de l'infection et/ou la durée de la maladie.

Traitement de la pneumonie enzootique causée par *M. hyopneumoniae* et traitement de la pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Posologie : 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif/jour (équivalant à 0,16 mL de produit/kg de poids vif/jour) pendant 5 jours consécutifs.

Afin de garantir une posologie appropriée, le poids vif doit être déterminé aussi précisément que possible.

Sans réponse au traitement après 5 jours, le diagnostic doit être revu.

La consommation d'eau dépend de l'état clinique des animaux et de la période de l'année. Afin d'obtenir la posologie appropriée, la concentration de tiamuline doit donc être ajustée en conséquence.

Sur la base de la dose recommandée et du nombre et du poids des animaux à traiter, la concentration journalière exacte du médicament vétérinaire doit être calculée selon la formule suivante :

$$\frac{\text{mL de médicament vétérinaire / kg de poids vif / jour}}{\text{Poids vif moyen (kg) des animaux à traiter}} \times \text{Poids vif moyen (kg) des animaux à traiter} = \text{mL de médicament vétérinaire par litre d'eau de boisson}$$

Consommation d'eau journalière moyenne (litre par animal)

Lorsque le médicament est ajouté à de grands volumes d'eau, préparer d'abord une solution concentrée, puis la diluer jusqu'à la concentration finale requise.

L'eau de boisson médicamenteuse contenant de la tiamuline doit être préparée chaque jour.

L'eau médicamenteuse doit être la seule source d'eau de boisson pendant la période de traitement.

L'utilisation d'un équipement de mesure convenablement étalonné est recommandée.

Toute eau de boisson médicamenteuse qui reste du jour précédent doit être éliminée. Après la fin de la période de traitement avec le médicament vétérinaire, le système d'approvisionnement en eau doit être nettoyé de manière appropriée afin d'éviter une consommation de quantités sous-thérapeutiques de la substance active.

3.10 Symptômes de surdosage (et, le cas échéant, conduite d'urgence et antidotes)

Des doses orales uniques de 100 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif chez les porcins ont provoqué une hyperpnée et une gêne abdominale. À 150 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif, aucun effet sur le système nerveux central n'a été noté, à l'exception d'une léthargie.

À 55 mg de fumarate d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif administrés quotidiennement pendant 14 jours, une salivation transitoire et une légère irritation gastrique ont été observées.

L'hydrogénofumarate de tiamuline est considéré comme ayant un indice thérapeutique approprié chez le porc et la dose létale minimale n'a pas été établie.

Chez les volailles, l'hydrogénofumarate de tiamuline présente un index thérapeutique relativement élevé et la probabilité d'un surdosage est considérée comme faible, d'autant plus que la consommation d'eau, et donc d'hydrogénofumarate de tiamuline, est réduite si des concentrations anormalement élevées sont administrées.

La DL50 par voie orale est de 1090 mg/kg de poids vif pour les poulets et de 840 mg/kg de poids vif pour les dindes.

Les signes cliniques de toxicité aiguë chez les poulets sont : vocalisation, crampes cloniques et décubitus latéral, et chez les dindes : crampes cloniques, décubitus latéral ou dorsal, salivation et ptose.

En cas de signes d'intoxication, retirer immédiatement l'eau médicamenteuse et la remplacer par de l'eau fraîche.

3.11 Restrictions d'utilisation spécifiques et conditions particulières d'emploi, y compris les restrictions liées à l'utilisation de médicaments vétérinaires antimicrobiens et antiparasitaires en vue de réduire le risque de développement de résistance

Sans objet.

3.12 Temps d'attente

Poulets :

Viande et abats : 6 jours.

Œufs : Zéro jour.

Dindes :

Viande et abats : 6 jours.

Œufs : Ne pas utiliser chez les oiseaux pondeurs d'œufs ou destinés à la ponte d'œufs pour la consommation humaine.

Porcs :

Viande et abats : 4 jours.

4. INFORMATIONS PHARMACOLOGIQUES

4.1 Code ATCvet

QJ01XQ01

4.2 Propriétés pharmacodynamiques

La tiamuline est un antibiotique bactériostatique semi-synthétique appartenant au groupe des pleuromutilines. Il agit au niveau ribosomique en inhibant la synthèse des protéines bactériennes.

La tiamuline a montré une activité *in vitro* contre *Brachyspira hyodysenteriae* et *Mycoplasma spp.* La tiamuline est bactériostatique aux doses thérapeutiques et il a été démontré qu'elle agit au niveau du ribosome 70S et les sites de liaison primaire sont situés sur la sous-unité 50S, le site de liaison secondaire étant peut-être à l'endroit où les sous-unités 50S et 30S se lient. Elle semble inhiber la production des protéines microbiennes en formant des complexes d'initiation biochimiquement inactifs, ce qui empêche l'allongement de la chaîne polypeptidique.

Les mécanismes responsables du développement de la résistance aux antibiotiques pleuromutilines chez *Brachyspira spp.* sont considérés comme étant basés sur des mutations au niveau du site de liaison ribosomique. Cliniquement, la résistance à la tiamuline nécessite des combinaisons de mutations dans le site de liaison à la tiamuline. La résistance à la tiamuline peut être associée à une diminution de la sensibilité à d'autres pleuromutilines.

De plus, les gènes de résistance peuvent être localisés sur des plasmides ou des transposons, tels que les gènes *vga* et le gène *cfr* (conférant une résistance croisée entre les pleuromutilines, les oxazolidinones, les phénicolés, la streptogramine A et les lincosamides). Ce type de résistance est transférable entre les bactéries et les espèces bactériennes. Le mécanisme de résistance aux antimicrobiens varie d'une espèce bactérienne à l'autre.

4.3 Propriétés pharmacocinétiques

La tiamuline est rapidement et presque complètement absorbée après administration orale.

Elle se concentre dans les poumons et le foie, où elle est rapidement métabolisée, ce qui entraîne de

nombreux métabolites, la plupart d'entre eux biologiquement inactifs.

L'excrétion se fait principalement par la bile et les reins.

Poulets

La tiamuline est bien absorbée chez les poulets (70 à 95 %) après administration orale et atteint des concentrations maximales en 2 à 4 heures (T_{max} 2,85 heures). Après une dose unique de 50 mg/kg de poids vif, la C_{max} était de 4,02 µg/mL dans le sérum par test microbiologique et après une dose de 25 mg/kg, elle était de 1,86 µg/kg.

La liaison aux protéines était d'environ 50 % (intervalle de 45 à 52 %).

La tiamuline est largement distribuée dans tout le corps et il a été démontré qu'elle se concentre dans le foie, les reins, les poumons (30 fois le taux sérique) et les œufs. L'excrétion se fait principalement par voie biliaire (55 à 65 %) et rénale (15 à 30 %) sous forme de métabolites microbiologiquement inactifs, soit 99 % de la dose après 48 heures.

Dindes

Chez les dindes, après une dose unique de 50 mg/kg de poids vif, les taux sériques maximaux de tiamuline étaient de 3,02 µg/mL et de 1,46 µg/mL après une dose unique de 25 mg/kg. Ces niveaux ont été atteints environ 2 à 4 heures après l'administration du médicament vétérinaire.

Porcins

La tiamuline est bien absorbée chez les porcs après administration orale (environ 90%).

Après une dose orale de 10 et 25 mg de tiamuline par kg de poids vif, les valeurs de C_{max} étaient respectivement de 1,03 µg/mL et 1,82 µg/mL, et le T_{max} étaient à 2 heures pour les porcs.

La tiamuline est excrétée principalement par la bile (70 à 85 %) et le reste est excrété par les reins (15 à 30 %) sous forme de métabolites biologiquement inactifs.

Propriétés environnementales

La tiamuline est très persistante dans les sols.

5. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

5.1 Incompatibilités majeures

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament vétérinaire ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments vétérinaires.

5.2 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 3 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : à utiliser immédiatement.

Durée de conservation après dilution conforme aux instructions : 24 heures.

5.3 Précautions particulières de conservation

Ce médicament vétérinaire ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

5.4 Nature et composition du conditionnement primaire

Récipients blancs en polyéthylène haute densité contenant 1L et 5L de produit, avec un bouchon à vis en polyéthylène haute densité avec scellage par induction.

5.5 Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments

Ne pas jeter les médicaments dans les égouts ou dans les ordures ménagères.

Le médicament vétérinaire ne doit pas être déversé dans les cours d'eau car la tiamuline pourrait mettre les poissons et autres organismes aquatiques en danger.

Utiliser les dispositifs de reprise mis en place pour l'élimination de tout médicament vétérinaire non utilisé ou des déchets qui en dérivent, conformément aux exigences locales et à tout système national de collecte applicable au médicament vétérinaire concerné.

6. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

LABORATORIOS KARIZOO S.A.
CARRER MAS DEN PUJADES 11-12 POLIGONO INDUSTRIALE LA BORDA
BARCELONA
08140 CALDES DE MONTBUJ
ESPAGNE

7. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

FR/V/7903447 4/2024

Flacon de 1 L
Bidon de 5 L

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

8. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION

14/02/2024

9. DATE DE LA DERNIÈRE MISE À JOUR DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

14/02/2024

MARCHES LIMITES**CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES****10. CLASSIFICATION DES MÉDICAMENTS VÉTÉRINAIRES**

Médicament vétérinaire soumis à ordonnance.

Des informations détaillées sur ce médicament vétérinaire sont disponibles dans la base de données de l'Union sur les médicaments (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).