

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination du médicament vétérinaire

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

2. Composition qualitative et quantitative

1 mL de solution contient :

Substance(s) active(s) :

Tiamuline..... 101,2 mg

(sous forme d'hydrogénofumarate)

(équivalent à 125 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline)

Excipient(s) :

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)..... 0,9 mg

Parahydroxybenzoate de propyle..... 0,1 mg

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique « Liste des excipients ».

3. Forme pharmaceutique

Solution pour administration dans l'eau de boisson.

Solution limpide, incolore à jaune pâle.

4. Informations cliniques

4.1. Espèces cibles

Porcins, poulets (poulettes futures pondeuses, reproducteurs, poules pondeuses) et dindes

(reproducteurs et femelles pondeuses).

4.2. Indications d'utilisation, en spécifiant les espèces cibles

Chez les porcins :

- Traitement de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline.
- Traitement de la spirochètose porcine du colon (colite) causée par *Brachyspira pilosicoli* sensible à la tiamuline.
- Traitement de l'entéropathie proliférative porcine (iléite) causée par *Lawsonia intracellularis* sensible à la tiamuline.
- Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique causée par *Mycoplasma hyopneumoniae*, y compris des infections compliquées par *Pasteurella multocida* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans l'élevage doit être établie avant l'utilisation du produit.
- Traitement de la pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible à la tiamuline.

La présence de la maladie dans l'élevage doit être établie avant l'utilisation du produit.

Poulets :

Traitement et métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique causée par *Mycoplasma gallisepticum*, ainsi que de l'aérosacculite et de la synovite infectieuse causée par *Mycoplasma synoviae* sensible à la tiamuline.

La présence de la maladie dans l'élevage doit être établie avant l'utilisation du produit.

Dindes :

Traitement et métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aérosacculite causées par *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* et *Mycoplasma meleagridis* sensibles à la tiamuline.

La présence de la maladie dans l'élevage doit être établie avant l'utilisation du produit.

4.3. Contre-indications

Ne pas utiliser chez les porcins et les oiseaux susceptibles de recevoir des produits contenant du monensin, du narasin ou de la salinomycine pendant le traitement par la tiamuline, ou pendant une période d'au moins sept jours avant ou après ce traitement. Le non-respect de cette recommandation peut entraîner un retard de croissance sévère, voire la mort de l'animal.

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

Voir la rubrique « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions » pour des informations concernant l'interaction entre la tiamuline et les ionophores.

4.4. Mises en garde particulières à chaque espèce cible

Les porcs présentant une consommation d'eau réduite et/ou très affaiblis doivent être traités par voie parentérale.

La consommation d'eau des oiseaux doit faire l'objet d'une surveillance régulière au cours du traitement, en particulier en cas de chaleur, car la consommation d'eau peut être réduite durant l'administration de la 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, une dose de 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline dans 4 litres d'eau peut réduire la consommation d'environ 10 % et une dose de 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline dans 2 litres d'eau peut réduire cette consommation de 15 %. Cet effet est plus marqué chez les dindes 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.

4.5. Précautions particulières d'emploi

i) Précautions particulières d'emploi chez l'animal

L'utilisation du produit doit être basée sur des tests de sensibilité des bactéries isolées chez l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement doit être basé sur les informations épidémiologiques locales (au niveau régional ou de l'élevage) concernant la sensibilité des bactéries cibles. Dans certaines régions européennes, une proportion accrue d'isolats de *Brachyspira hyodysenteriae* issus de cas cliniques met en évidence une diminution significative de la sensibilité à la tiamuline *in vitro*.

L'utilisation inappropriée du médicament vétérinaire peut accroître la prévalence des bactéries résistantes à la tiamuline.

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

Ce médicament peut provoquer une irritation de la peau et des yeux. Lors du mélange de la solution, éviter tout contact direct avec la peau et les yeux en portant des gants en caoutchouc imperméables et des lunettes de sécurité.

En cas de contact accidentel avec les yeux, nettoyer immédiatement les yeux abondamment à l'eau courante propre. Consulter un médecin si l'irritation persiste.

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

Se laver les mains après utilisation.

iii) Autres précautions

Aucune.

4.6. Effets indésirables (fréquence et gravité)

Dans de très rares cas, un érythème ou un léger œdème cutané peuvent survenir chez le porc après l'utilisation d'hydrogénofumarate de tiamuline. Ces effets peuvent entraîner de l'apathie voire la mort de l'animal.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (effets indésirables chez plus d'1 animal sur 10 animaux traités)
- fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 100 animaux traités)
- peu fréquent (entre 1 et 10 animaux sur 1 000 animaux traités)
- rare (entre 1 et 10 animaux sur 10 000 animaux traités)
- très rare (moins d'un animal sur 10 000 animaux traités, y compris les cas isolés).

4.7. Utilisation en cas de gestation, de lactation ou de ponte

Gestation et lactation :

Peut être utilisé chez les truies pendant la gestation et la lactation.

Ponte :

Peut être utilisé chez les poules pondeuses et les poulets et dindes reproducteurs.

4.8. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions

La tiamuline interagit avec les ionophores tels que le monensin, la salinomycine et le narasin. Ces interactions peuvent entraîner des signes non différenciables d'une simple intoxication par les ionophores. Les animaux ne doivent donc pas recevoir de produits contenant du monensin, de la salinomycine ou du narasin pendant le traitement par la tiamuline, 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, une ataxie, une paralysie, voire la mort de l'animal.

Si des signes d'interaction apparaissent, arrêter à la fois l'administration de l'eau de boisson médicamenteuse contenant la tiamuline et 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 de lasalocide ou de semduramicine - des anticoccidiens ionophores divalents - ne paraît pas induire d'interaction ; toutefois, 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 par la tiamuline.

4.9. Posologie et voie d'administration

Pour administration dans l'eau de boisson.

Le produit doit être administré à l'aide d'un équipement de mesure correctement calibré.

Conseils pour la préparation des solutions contenant le produit:

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

Le produit est soluble et stable, depuis de faibles concentrations jusqu'à sa concentration maximale, à savoir 500 mL/L (dilution 1:1) dans de l'eau à une température d'au moins 4°C.

Préparer chaque jour des solutions fraîches d'eau de boisson médicamenteuse contenant la tiamuline. Toute eau de boisson médicamenteuse qui reste du jour précédent doit être éliminée.

Pour garantir la posologie correcte, le poids vif doit être déterminé le plus précisément possible afin d'éviter tout sous-dosage. La quantité d'eau médicamenteuse consommée dépend de l'état clinique des animaux. Pour obtenir la posologie correcte, la concentration en tiamuline de la solution médicamenteuse doit donc être ajustée en fonction de la consommation hydrique des animaux.

Les animaux ne doivent avoir accès à aucune autre source d'eau au moment prévu d'administration du produit.

Après la fin de la période de traitement avec le produit (variable en fonction des indications, voir durée précisée ci-dessous), 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.

Afin d'éviter les interactions entre les ionophores et la tiamuline, le vétérinaire et l'éleveur doivent vérifier qu'il n'est pas mentionné, sur l'étiquette de l'aliment qu'il contient de la salinomycine, du monensin et du narasin.

Pour les poulets et les dindes, afin d'éviter les interactions entre les ionophores incompatibles que sont le monensin, le narasin et la salinomycine, et la tiamuline, l'usine d'aliments fournissant l'aliment des volailles doit être informée du fait que la tiamuline sera utilisée et que ces coccidiostatiques ne doivent donc pas être inclus dans l'aliment, ni le contaminer.

Si l'on suspecte une contamination de l'aliment, ce dernier doit être testé avant utilisation afin de vérifier la présence éventuelle d'ionophores.

Si une interaction survient, arrêter immédiatement le traitement par la tiamuline et le remplacer par de l'eau de boisson fraîche. L'alimentation contaminée sera retirée le plus rapidement possible et remplacée par une alimentation exempte d'ionophores incompatibles avec la tiamuline.

La quantité de produit à incorporer par litre d'eau de boisson doit être établie selon la formule suivante :

Dose (mL de produit par kg de x Poids vif moyen (kg) des animaux à ... mL de produit par litre

poids vif par jour)

traiter

=

d'eau de boisson

Consommation d'eau quotidienne moyenne (en litre)

par animal par jour

Porcins

i) Pour le traitement de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,07 mL de solution) par kg de poids vif, à administrer chaque jour dans l'eau de boisson pendant 3 à 5 jours consécutifs, selon la sévérité de l'infection et/ou la durée de la maladie.

ii) Pour le traitement de la spirochétose porcine du colon (colite) causée par *Brachyspira pilosicoli*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,07 mL de solution) par kg de poids vif, à administrer chaque jour dans l'eau de boisson pendant 3 à 5 jours consécutifs, selon la sévérité de l'infection et/ou la durée de la maladie.

iii) Pour le traitement de l'entéropathie proliférative porcine (iléite) causée par *Lawsonia intracellularis*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,07 mL de solution) par kg de poids vif, à administrer chaque jour dans l'eau de boisson pendant 5 jours consécutifs.

iv) Pour le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique causée par *Mycoplasma hyopneumoniae*, y compris des infections compliquées par *Pasteurella multocida* sensible à la tiamuline.

La posologie est de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,16 mL de solution) par kg de poids vif, à administrer chaque jour pendant 5 jours consécutifs.

v) Pour le traitement de la pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible à la tiamuline.

La posologie est de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,16 mL de solution) par kg de poids vif, à administrer chaque jour pendant 5 jours consécutifs.

Poulets

Pour le traitement et la métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique causée par *Mycoplasma gallisepticum*, ainsi que de l'aérosacculite et de la synovite infectieuse causées par *Mycoplasma synoviae*.

La posologie est de 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,2 mL de solution) par kg de poids vif, à administrer chaque jour pendant une période de 3 à 5 jours consécutifs.

Dindes

Pour le traitement et la métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aérosacculite causées par *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* et *Mycoplasma meleagridis*.

La posologie est de 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,32 mL de solution) par kg de poids vif, à administrer chaque jour pendant une période de 3 à 5 jours consécutifs.

4.10. Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Des doses orales uniques de 100 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kg de poids vif ont induit une hyperpnée et une gêne abdominale chez les porcins. À la dose de 150 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kg de poids vif, aucun effet n'a été observé sur le système nerveux central, à l'exception d'une léthargie. Lorsqu'une dose de 55 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kg de poids vif a été administrée pendant 14 jours, une salivation transitoire et une légère irritation gastrique ont été observées. L'hydrogénofumarate de tiamuline est considéré comme ayant un index 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 ; en effet, la consommation d'eau, et donc la prise d'hydrogénofumarate de tiamuline, est réduite lorsque des concentrations anormalement élevées sont administrées. La DL50 est de 1 090 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. Chez les dindes, les signes de toxicité aiguë sont : 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.

4.11. Temps d'attente

Porcins

Viande et abats : 2 jours (à la dose de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,07 mL de solution) par kg de poids vif).

Viande et abats : 4 jours (à la dose de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 0,16 mL de solution) par kg de poids vif).

Poulets

Viande et abats : 2 jours.

Œufs : Zéro jour.

Dindes

Viande et abats : 6 jours.

5. Propriétés pharmacologiques

Groupe pharmacothérapeutique : antibactériens à usage systémique, pleuromutilines, tiamuline.

Code ATC-vet : QJ01XQ01.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

La tiamuline est un antibiotique semi-synthétique bactériostatique appartenant à la classe des pleuromutilines. Elle agit au niveau ribosomal en inhibant la synthèse des protéines bactériennes.

La tiamuline a montré une forte activité *in vitro* contre les espèces de *Mycoplasma* isolées chez les porcins et les volailles ainsi que contre les germes anaérobies Gram négatif (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), et contre les aérobies Gram négatif (*Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*).

La tiamuline agit au niveau du ribosome 70S et les sites de liaison primaire sont situés sur la sous-unité 50S. 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.

Des concentrations bactéricides peuvent être atteintes, mais varient en fonction de la bactérie. Elles peuvent être aussi faibles que deux fois la CMI pour *Brachyspira hyodysenteriae* et *Actinobacillus pleuropneumoniae*, mais aussi élevées que 50 à 100 fois les concentrations bactériostatiques pour *Staphylococcus aureus*. La distribution de la CMI pour la tiamuline contre *Brachyspira hyodysenteriae* est bimodale, ce qui suggère une sensibilité réduite de certaines souches à la tiamuline. En raison de contraintes techniques, il est difficile de tester *in vitro* la sensibilité de *Lawsonia intracellularis*.

La résistance est due à des mutations chromosomiques au niveau des gènes de l'ARNr 23 et *rpI*C. Ces mutations chromosomiques apparaissent relativement lentement et de façon progressive, et ne sont pas transférées horizontalement. En outre, des gènes de résistance peuvent être localisés sur des plasmides ou sur des transposons, comme dans le cas des gènes *vga* et du gène *cfr*. Ce type de résistance est transférable entre bactéries et entre espèces bactériennes. Le mécanisme de résistance antimicrobienne varie selon l'espèce bactérienne. Les mutations au niveau du gène de la protéine ribosomique L3 et du gène de l'ARN ribosomique 23S affectant le centre catalytique de la peptidyl-transférase sont associées à une diminution de la sensibilité à la tiamuline chez les espèces *Brachyspira*. Les mutations au niveau du gène de l'ARN ribosomique 23S sont également associées à une résistance à la tiamuline des espèces *Mycoplasma*.

5.2. Caractéristiques pharmacocinétiques

Porcins

Après administration par voie orale, l'hydrogénofumarate de tiamuline est bien absorbé (plus de 90 %) et est largement distribué dans l'organisme. Après l'administration de doses orales uniques de 10 mg et de 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kg de poids vif, la C_{max} était de respectivement 1,03 µg/mL et 1,82 µg/mL dans le sérum, telle que mesurée par dosage microbiologique, et le T_{max} était de 2 heures pour les deux doses. Il a été montré que l'hydrogénofumarate de tiamuline se concentre dans les poumons, les leucocytes polynucléaires mais aussi dans le foie, où il est métabolisé puis excrété (70-85 %) dans la bile, le restant étant excrété par voie rénale (15-30 %). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30 %. La tiamuline qui n'a pas été absorbée ni métabolisée traverse les intestins pour aboutir dans le côlon. Après administration d'hydrogénofumarate de tiamuline à une dose de 8,8 mg/kg de poids vif, les concentrations de tiamuline dans le côlon ont été estimées à 3,41 µg/mL.

Poulets

Après administration par voie orale, l'hydrogénofumarate de tiamuline est bien absorbé (70-95 %) et atteint des concentrations maximales dans un délai de 2 à 4 heures (T_{max} en 2,85 heures). Après une dose unique de 50 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline /kg de poids vif, la C_{max} était de 4,02 µg/mL dans le sérum, telle que mesurée par dosage microbiologique, et était de 1,86 µg/mL après une dose de 25 mg/kg. Dans l'eau de boisson, la concentration de 250 ppm (0,025 %) d'hydrogénofumarate de tiamuline a induit des concentrations plasmatiques fluctuantes sur une période d'administration de 48 heures, de l'ordre de 0,78 µg/mL (intervalle 1,4-0,45 µg/ml) ; par ailleurs, la concentration de 125 ppm (0,0125 %) a induit une concentration plasmatique de 0,38 µg/mL (intervalle 0,65-0,2 µg/ml) chez des poulets âgés de huit semaines. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 45 %. La substance active est largement distribuée dans l'organisme et se concentre dans le foie et les reins (sites d'excrétion) ainsi que dans les poumons (30 fois la concentration plasmatique).

L'excrétion s'effectue principalement par voie biliaire (55-65 %) et rénale (15-30 %), sous la forme de métabolites inactifs sur le plan microbiologique, et est relativement rapide, 99 % de la dose étant excrétée en 48 heures.

Dindes

Chez la dinde, les concentrations plasmatiques d'hydrogénofumarate de tiamuline sont plus faibles, une dose unique de 50 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline /kg de poids vif donnant lieu à une C_{max} de 3,02 µg/mL dans le plasma, alors qu'une dose de 25 mg/kg induit une C_{max} de 1,46 µg/mL. Ces concentrations sont atteintes environ 2 à 4 heures après l'administration. Chez les dindes reproducteurs recevant 0,025 % d'hydrogénofumarate de tiamuline, la concentration plasmatique moyenne était de 0,36 µg/mL (intervalle de 0,22-0,5 µg/mL). La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 50 %.

Propriétés environnementales

La tiamuline est très persistante dans les sols.

6. Informations pharmaceutiques

6.1. Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Parahydroxybenzoate de propyle

Acide citrique monohydraté

Phosphate disodique dihydraté

Éthanol à 96 pour cent

Eau purifiée

6.2. Incompatibilités majeures

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

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation du médicament vétérinaire tel que conditionné pour la vente : 2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du conditionnement primaire : 3 mois.

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

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et composition du conditionnement primaire

Flacon blanc opaque polyéthylène haute densité avec une échelle graduée transparente

Bouchon à vis blanc opaque polyéthylène haute densité (flacon de 1 L)

Bouchon à vis blanc opaque polyéthylène haute densité (flacon de 5 L)

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

Les conditionnements vides et tout reliquat de produit doivent être éliminés suivant les pratiques en vigueur régies par la réglementation sur les déchets.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

DECHRA REGULATORY
HANDELSWEG 25
5531 AE BLADEL
PAYS-BAS

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

FR/V/0156003 1/2018

Flacon de 1 L

Flacon de 5 L

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

11/05/2018

10. Date de mise à jour du texte

16/06/2022