

## **Annexe I**

**Liste reprenant les noms, la forme pharmaceutique, les dosages des médicaments vétérinaires, les espèces animales, la voie d'administration et les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché dans les Etats membres**

Etat membre/EEE	Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés	Porcs, poulets, dindes	Par voie orale
Belgique	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés à utiliser dans l'eau de boisson	Porcs	Par voie orale
Belgique	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés à utiliser dans de l'eau de boisson	Poulets, dindes	Par voie orale
Belgique	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs-Chicken-Turkey	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés à utiliser dans de l'eau de boisson	Porcs, poulets, dindes	Par voie orale
République tchèque	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés à utiliser dans de l'eau de boisson	Porcs, poulets (poulets de chair, poules pondeuses et reproductrices), dindes (dindonneaux, dindes de reproduction)	Par voie orale
Finlande	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés	Porcs	Par voie orale, à administrer dans l'eau de boisson
Allemagne	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Hydrogénofumarate de tiamuline	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulés	Porcs, poulets, dindes	Dans l'eau de boisson

Etat membre/EEE	Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Allemagne	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Hydrogénofumarate de tiamuline	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulés	Porcs	Utiliser dans l'eau de boisson ou les aliments
Grèce	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés pour solution orale	Porcs, poulets, dindes	Par voie orale
Hongrie	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés à utiliser dans l'eau de boisson	Porcs, poulets, dindes	Utiliser dans l'eau de boisson
Italie	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Poudre à utiliser dans l'eau de boisson	Porcs, poulets	Par voie orale
Lettonie	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés hydrosolubles	Porcs, poulets, dindes	Utiliser dans l'eau de boisson
Lithuanie	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenyje tirpios granulés	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Granulés hydrosolubles	Porcs, poulets (poulets de chair, de remplacement, poules pondeuses et reproductrices, dindes (dindonneaux et dindes reproductrices))	Par voie orale

Etat membre/EEE	Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulat pour administration dans l'eau de boisson	Cochons, poulets	Par voie orale
Pologne	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulát dla ŝwiń, kur i indyków	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés	Porcs, poulets, dindes	Par voie orale
Portugal	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granuladado oral para suínos, galinhas e perus	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés oraux	Porcs, poulets (poulets de chair, reproducteurs, poules pondeuses / reproductrices), dindes (dindonneaux, dindes reproductrices)	Par voie orale, à administrer dans l'eau de boisson
Roumanie	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Hydrogénofumarate de tiamuline	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granulés à utiliser dans de l'eau de boisson	Porcs, poulets (poulets de chair, reproducteurs, de remplacement, poules pondeuses / reproductrices)	Dans l'eau de boisson

Etat membre/EEE	Titulaires de l'autorisation de mise sur le marché	Nom de fantaisie	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Slovaquie	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés pour solution orale	Porcs, poulets (poulets de chair, poules pondeuses et reproductrices ), dindes	Par voie orale
Espagne	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Hydrogénofumarate de tiamuline	450 mg/g	Granulés à utiliser dans de l'eau de boisson	Porcs, poulets, dindes	Par voie orale

## **Annexe II**

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

# Résumé général de l'évaluation scientifique de Denagard 45% et noms associés (voir l'annexe I)

## 1. Introduction

Denagard 45% et noms associés sont des médicaments à usage vétérinaire présentés sous forme de granulés destinés à être utilisés dans l'eau de boisson pour les porcs, les poulets et les dindes, qui contiennent 450 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline, en tant que principe actif, par gramme de produit. L'hydrogénofumarate de tiamuline est un antibiotique bactériostatique semi-synthétique qui appartient à la classe des pleuromutilines, agissant au niveau ribosomial par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes. La tiamuline a montré une activité *in vitro* importante contre les espèces de *Mycoplasma* porcines et aviaires, ainsi que contre les bactéries aérobies gram-positives (streptocoques et staphylocoques), anaérobies gram-positives (clostridies), anaérobies gram-négatives (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), et aérobies gram-négatives (*Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida*).

Le 25 août 2015, l'Allemagne a soumis au Comité des médicaments à usage vétérinaire (CVMP)/à l'Agence européenne des médicaments une notification de saisine conformément à l'article 34, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE, concernant Denagard 45% et noms associés (ci-après «Denagard 45%»). L'Allemagne a soulevé la question en raison de l'adoption, par les États membres de l'Union européenne, de décisions nationales divergentes entraînant des différences dans les informations sur le produit pour Denagard 45%.

Les principaux domaines de désaccord concernant les informations sur le produit portent sur les espèces cibles, les indications, la posologie et les temps d'attente.

## 2. Discussion des données disponibles

### Espèces cibles: porcs, indications et posologie

Traitement de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

- *Dosage: 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement dans l'eau de boisson des porcs pendant 3 à 5 jours consécutifs selon la gravité de l'infection et/ou la durée de la maladie.*

L'indication pour le traitement de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* a été réévaluée au travers d'une analyse des publications en la matière, de données exclusives de sensibilité *in vitro* et d'anciennes études cliniques.

Dans les isolats européens collectés entre 1990 et 2012, la concentration minimale inhibitrice (CMI) était comprise entre  $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$  et  $> 16 \mu\text{g/ml}$ , avec une CMI<sub>50</sub> de  $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$  jusqu'à  $4 \mu\text{g/ml}$  et avec une CMI<sub>90</sub> de  $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$  jusqu'à  $> 16 \mu\text{g/ml}$ . La valeur seuil épidémiologique ou CMI de type sauvage était d'environ  $0,5 \mu\text{g/ml}$  tandis que les CMI de résistance commençaient à plus de  $2,0 \mu\text{g/ml}$ . Les CMI accrues contre les isolats de *B. hyodysenteriae* observées dans différents États membres de l'UE suscitent des préoccupations, car il ne reste qu'un nombre limité d'agents antimicrobiens pour traiter la dysenterie porcine.

L'efficacité clinique du traitement de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* a été démontrée par deux études d'infection artificielle et une série de six études de terrain. Dans ces études, les doses étaient exprimées en concentrations dans l'eau de boisson. Les doses réelles

en mg/kg de poids corporel n'ont pu être qu'estimées. Avec 60 ppm d'hydrogénofumarate de tiamuline, équivalentes à 8-9 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel administrés pendant trois à cinq jours, les porcs infectés ont montré des améliorations significatives en ce qui concerne les effets cliniques, les signes pathologiques et l'élimination de *B. hyodysenteriae*.

D'après ces données, le CVMP a conclu que Denagard 45%, administré à une dose de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant trois à cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae*.

Traitement de la spirochétose du côlon du porc (colite) causée par *Brachyspira pilosicoli* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

- Dosage: 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement dans l'eau de boisson des porcs pendant 3 à 5 jours consécutifs selon la gravité de l'infection et/ou la durée de la maladie.

L'indication pour le traitement de la spirochétose du côlon du porc (colite) causée par *B. pilosicoli* a été étayée par des données de sensibilité *in vitro* et des études de terrain.

La sensibilité de *B. pilosicoli* à la tiamuline a été examinée dans trois études.

93 isolats de *B. pilosicoli* collectés en Suède (Pringle *et al.* 2006<sup>1</sup>), 33 isolats collectés au Royaume-Uni, en Espagne et en Allemagne [données relevant de la propriété exclusive du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de 2008] ainsi que 324 isolats collectés en Suède entre 2002 et 2010 (Pringle *et al.* 2012<sup>2</sup>) ont été testés. Dans ces études, les CMI allaient de  $\leq 0,008 \mu\text{g/ml}$  à  $64 \mu\text{g/ml}$ , avec des CMI<sub>50</sub>  $\leq 0,062 \mu\text{g/ml}$  jusqu'à  $0,125 \mu\text{g/ml}$  et avec des CMI<sub>90</sub> de  $0,25 \mu\text{g/ml}$  jusqu'à  $8 \mu\text{g/ml}$ . La valeur seuil épidémiologique ou CMI de type sauvage était approximativement  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$  tandis que les CMI de résistance commençaient à  $0,5 \mu\text{g/ml}$  (mutant de premier niveau) et  $4,0 \mu\text{g/ml}$  (mutant de deuxième niveau) (données relevant de la propriété exclusive du titulaire de l'AMM de 2008).

L'efficacité clinique dans le traitement la spirochétose du côlon du porc (colite) due à *B. pilosicoli* a été démontrée dans trois études de terrain. La tiamuline a été administrée pendant cinq à dix jours avec un taux d'incorporation de 100 ppm (équivalent à 5 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel) et à des doses de 8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel. Les animaux traités ont montré des améliorations significatives en ce qui concerne les effets cliniques, comme l'indice de diarrhée, la capacité de transformation des aliments, le gain moyen quotidien, et la dissémination bactérienne a été complètement stoppée (non examinée dans toutes les études). Aucune étude de provocation artificielle spécifique n'était disponible.

D'après ces données, le CVMP a conclu que Denagard 45%, à une dose de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant trois à cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement de la spirochétose du côlon du porc (colite) causée par *B. pilosicoli*.

Traitement de l'entéropathie proliférative (iléite) porcine causée par *Lawsonia intracellularis* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

---

<sup>1</sup> Pringle, M., Landen, A. and Franklin, A. (2006) Tiamulin resistance in porcine *Brachyspira pilosicoli*. Research in Veterinary Science, 80, 1-4.

<sup>2</sup> Pringle, M., Landen, A., Ericsson Unnerstad, H., Molander, B. & Bengtsson, B. (2012) Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta veterinaria Scandinavica, 54, 54.



- *Dosage: 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement dans l'eau de boisson des porcs pendant 5 jours consécutifs.*

L'indication pour le traitement de l'entéropathie proliférative (iléite) porcine causée par *L. intracellularis* a été étayée par des données de sensibilité *in vitro*, des études d'infection artificielle et une étude de terrain.

L'essai de sensibilité de *L. intracellularis* est difficile à mettre en œuvre car il s'agit d'un organisme intracellulaire obligatoire. Les données de sensibilité *in vitro* disponibles pour étayer l'indication sont limitées. McOrist *et al.* (1995)<sup>3</sup> ont examiné trois souches de *L. intracellularis* et déterminé que la CMI intracellulaire (CMIi) et la CMI extracellulaire (CMIe) de la tiamuline étaient de 4 µg/ml. McOrist et Gebhart (1995)<sup>4</sup> ont trouvé une concentration minimale bactéricide intracellulaire (CMBi) inférieure à 2 µg/ml dans une autre souche. Wattanaphansak *et al.* (2009)<sup>5</sup>, ont testé 10 isolats de *L. intracellularis* (six provenant des États-Unis, quatre d'Europe). La CMI<sub>i50</sub> était de 0,125 µg/ml, la CMI<sub>i90</sub> de 0,125 µg/ml avec un intervalle de CMIi allant de 0,125 à 0,5 µg/ml. La CMI<sub>e50</sub> était de 4,0 µg/ml, la CMI<sub>e90</sub> de 8,0 µg/ml avec un intervalle de CMIe allant de 1,0 à 32 µg/ml. Compte tenu de l'ensemble des données disponibles, la valeur seuil épidémiologique s'est avérée être de 0,5 µg/ml, tandis que celles des souches moins sensibles étaient regroupées à une valeur de ≥ 2,0 µg/ml. D'autres isolats de Corée (Yeh *et al.*, 2011)<sup>6</sup>, du Brésil et de Thaïlande (données relevant de la propriété exclusive du titulaire de l'AMM, 2016) ont été testés. Plusieurs isolats de Corée et de Thaïlande peuvent afficher des CMIi supérieures à celles qui ont été précédemment établies dans l'UE et aux États-Unis par Wattanaphansak *et al.* (2009). Ces résultats suggèrent qu'une diminution de la sensibilité de souches individuelles de *Lawsonia* peut se produire, mais, étant donné qu'aucun événement indésirable n'a été signalé dans l'UE concernant des échecs de traitement de l'iléite, il semble que cette diminution de la sensibilité ne s'est pas beaucoup propagée dans l'UE. Les données relatives aux CMI de la tiamuline déterminées pour les souches de *Lawsonia* de l'UE disponibles sont toutes inférieures à la teneur en tiamuline iléale estimée à 0,63 µg/ml.

L'efficacité clinique dans le traitement de l'entéropathie proliférative (iléite) porcine causée par *L. intracellularis* a été démontrée dans trois études d'infection artificielle et une étude de terrain. Dans ces études, les doses étaient exprimées en concentrations dans l'eau de boisson. Les doses réelles en mg par kilogramme de poids corporel ont été estimées à 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel. Administrées pendant cinq jours, ces doses ont entraîné des améliorations significatives des effets cliniques (par exemple, la capacité de transformation des aliments, le gain moyen quotidien, l'indice de diarrhée) et des signes pathologiques, bien que l'élimination complète de *L. intracellularis* n'ait pu être atteinte.

D'après ces données, le CVMP a conclu que Denagard 45%, administré à une dose de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement de l'entéropathie proliférative (iléite) porcine causée par *L. intracellularis*.

<sup>3</sup> McOrist, S., Mackie, R.A. and Lawson, G.H.K. (1995) Antimicrobial susceptibility of Ileal Symbiont intracellularis isolated from pigs with Proliferative Enteropathy. *Journal of Clinical Microbiology*, 33, 5, 1314 -1317.

<sup>4</sup> McOrist, S. and Gebhart, C.J. (1995) In vitro testing of antimicrobial agents for Proliferative Enteropathy (ileitis). *Swine Health and Production*, 3, 4, 146-149.

<sup>5</sup> Wattanaphansak, S., Singer, R.S. and Gebhart, C.J. (2009) In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. *Veterinary Microbiology*, 134, 305-310.

<sup>6</sup> Yeh, J.Y., J.H. Lee, H.R. Yeh, A. Kim, J.Y. Lee, J.M. Hwang, B.K. Kang, J.M. 783 Kim, I.S. Choi, and J.B. Lee. 2011. Antimicrobial susceptibility testing of two *Lawsonia intracellularis* isolates associated with proliferative hemorrhagic enteropathy and porcine intestinal adenomatosis in South Korea. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 55: 4451-4453.

Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique causée par *Mycoplasma hyopneumoniae*, y compris les surinfections dues à *Pasteurella multocida* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

- *Dosage: 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 44,4 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.*

L'indication pour le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique causée par *M. hyopneumoniae*, y compris les surinfections dues à *P. multocida*, a été étayée par des données de sensibilité *in vitro* issues du projet européen MycoPath I, des études cliniques exclusives et des publications en la matière.

Dans les isolats européens, la tiamuline s'est avérée hautement active contre *M. hyopneumoniae*, avec une CMI<sub>50</sub> de 0,016 µg/ml, une CMI<sub>90</sub> de 0,062 µg/ml et un intervalle de CMI allant de 0,002 à 0,125 µg/ml (MycoPath I project, 2014). Des résultats similaires ont été obtenus dans d'autres études publiées entre 1997 et 2014 avec une CMI<sub>50</sub> comprise entre ≤ 0,015 µg/ml et 0,06 µg/ml, une CMI<sub>90</sub> comprise entre 0,031 µg/ml et 0,125 µg/ml, des intervalles de CMI allant de 0,002 à 0,125 µg/ml. Les profils de susceptibilité déterminés dans ces études étaient des profils de type sauvage, indiquant qu'aucune résistance ne s'était développée au cours de la période étudiée.

Le traitement de la pneumonie enzootique causée par *M. hyopneumoniae* a été étudié dans deux études d'infection artificielle et une série de huit études de terrain. Les doses administrées allaient de 8,8 à 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel pendant 5 jours. Des doses inférieures à 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel ont été étudiées pour avoir un effet inhibiteur/bactériostatique au niveau de la CMI<sub>90</sub>. Les doses supérieures administrées dans l'eau de boisson ont eu un effet mycoplasmacide à la CMI<sub>90</sub> et ont entraîné une réduction des lésions pulmonaires et une élimination de l'organisme dans certains cas.

D'après ces données, le CVMP a conclu que Denagard 45%, administré à une dose de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 44,4 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique causée par *M. hyopneumoniae*, y compris les surinfections dues à *P. multocida*.

Traitement de la pleuropneumonie causée par *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

- *Dosage: 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 44,4 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.*

L'indication pour la pleuropneumonie causée par *A. pleuropneumoniae* a été étayée par des données de sensibilité *in vitro* et par des études d'infection artificielle.

Dans les isolats européens collectés entre 2009 et 2012 dans le cadre du projet VetPath III, les CMI de tiamuline suivantes ont été obtenues: CMI<sub>50</sub> de 8,0 µg/ml, CMI<sub>90</sub> de 16 µg/ml, intervalle de CMI allant de 2,0 à 16 µg/ml. La CMI<sub>50</sub> était considérée comme élevée mais les isolats présentaient un profil de sensibilité de type sauvage qui suggérait une absence de résistance. Les données fournies par d'autres études (Felmingham, 2009<sup>7</sup>; Kucerova *et al.*, 2011<sup>8</sup>) confirment ces résultats avec une CMI<sub>50</sub> et une CMI<sub>90</sub> respectivement de 8 µg/ml et 16 µg/ml, ainsi que des intervalles de CMI allant de 0,25 à 16 µg/ml et de 0,5 à 64 µg/ml. Les CMI de la tiamuline sont élevées contre *A. pleuropneumoniae*. Le profil de sensibilité de mode unique semblait indiquer une faible propagation de la résistance à cette

<sup>7</sup> Felmingham, D. (May 2009) Report 'Determination of the antimicrobial susceptibility of the VetPath II (2004-2006) collection of bacterial pathogens'.

<sup>8</sup> Kucerova, Z., Hradecka, H., Nechvatalova, K. & Nedbalcova, K. (2011) Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from clinical outbreaks of porcine respiratory diseases. *Veterinary Microbiology*, 150, 1/2, 203-206.

date. La valeur seuil épidémiologique a été envisagée à 16 µg/ml, ce qui correspond à la norme actuelle du Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ( $S \leq 16 \mu\text{g/ml}$ ,  $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$ ).

Des études de provocation artificielle ont été réalisées avec des taux d'incorporation de la tiamuline dans l'eau de boisson allant de 120 à 180 ppm, équivalents à des doses de 20 à 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel. À des doses inférieures (20 mg), des diminutions dose-dépendantes de la mortalité et de la zone de lésion pulmonaire moyenne ainsi que le réisolement d'*A. pleuropneumoniae* ont été observés, mais aucune guérison clinique complète n'a été signalée. À des doses supérieures (40 mg), aucun décès ni réisolement d'*A. pleuropneumoniae* n'a été signalé, et une diminution significative des scores de lésions pulmonaires a été observée, ce qui indique un effet bactéricide puissant.

D'après ces données, le CVMP a conclu que Denagard 45%, administré à une dose de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 44,4 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement de la pleuropneumonie causée par *A. pleuropneumoniae*.

### **Espèces cibles: poulets, indications et posologie**

Traitement et métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique causée par *Mycoplasma gallisepticum* ainsi que de l'aérosacculite et de la synovite infectieuse causées par *Mycoplasma synoviae* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans l'élevage doit être établie avant que le produit ne soit utilisé.

- *Dosage: 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 55,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 3 à 5 jours consécutifs.*

Les indications pour les poulets ont été étayées par des données de sensibilité *in vitro* issues de trois études, et par diverses études d'infection artificielle et études de terrain.

La sensibilité *in vitro* de *M. gallisepticum* et de *M. synoviae* provenant de poulets et de dindes a été examinée dans deux études avec des isolats collectés dans les États membres de l'Union européenne entre 2005 et 2007, et entre 2010 et 2013, ainsi que dans une étude avec des isolats collectés dans le monde avant 1997. Les données européennes plus anciennes indiquent un intervalle plus large de CMI pour *M. gallisepticum* ( $\leq 0,004$  et  $> 256 \mu\text{g/ml}$ ) avec une CMI<sub>50</sub> de 0,008 µg/ml et une CMI<sub>90</sub> de 1 µg/ml. Trois souches multirésistantes distinctes ont été isolées. Les CMI pour *M. synoviae* étaient comprises entre 0,004 et 0,5 µg/ml avec une CMI<sub>50</sub> de 0,125 µg/ml et une CMI<sub>90</sub> de 0,25 µg/ml.

Dans les souches européennes plus récentes et les isolats plus anciens au niveau mondial, les intervalles de CMI étaient similaires pour *M. gallisepticum*, à savoir entre 0,001 et 0,037 µg/ml avec des CMI<sub>50</sub> de 0,001 et 0,008 µg/ml et des CMI<sub>90</sub> de 0,025 et 0,031 µg/ml. Aucune souche résistante n'a été détectée. Les CMI pour *M. synoviae* étaient comprises entre 0,05 et 0,5 µg/ml avec des CMI<sub>50</sub> de 0,1 µg/ml et une CMI<sub>90</sub> de 0,25 µg/ml.

Neuf études d'infection artificielle plus anciennes et trois études de terrain antérieures ont été présentées pour étayer l'indication «traitement et métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique causée par *M. gallisepticum*».

Des études de provocation artificielle ont été réalisées avec des taux d'incorporation de la tiamuline dans l'eau de boisson allant de 60 à 250 ppm ou des doses estimées de 10 à 64,2 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel. Dans les études de terrain, la tiamuline a été administrée à des taux d'incorporation allant de 125 à 250 ppm et à des doses estimées de 13,3 à 32,5 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel pendant trois jours. De faibles doses de 10 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel administrées par gavage ont donné d'excellents résultats microbiologiques lorsqu'elles ont été utilisées pour la prévention/la métaphylaxie, mais des doses beaucoup plus importantes sont

nécessaires pour le traitement. À 250 ppm d'hydrogénofumarate de tiamuline administré pendant trois jours, des améliorations significatives dans les effets cliniques, les signes pathologiques et l'élimination de *M. gallisepticum* ont été démontrées.

D'après ces données, le CVMP a conclu que Denagard 45%, administré à une dose de 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 55,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant trois à cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement et la métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique causée par *M. gallisepticum*.

En ce qui concerne l'indication «traitement et métaphylaxie de l'aérosacculite et de la synovite infectieuse causées par *M. synoviae*», deux études d'infection artificielle ainsi que deux études de terrain anciennes et une étude de terrain récente ont été présentées pour étayer l'allégation. Les études de provocation artificielle ont été réalisées avec des taux d'incorporation de la tiamuline dans l'eau de boisson allant de 60 à 250 ppm ou des doses quotidiennes estimées de 15,4 à 64,2 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel. Dans les études de terrain, la tiamuline a été administrée à des taux d'incorporation allant de 125 à 250 ppm ou à des doses quotidiennes allant de 12,7 à 59,7 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel pendant trois jours. De faibles doses de 10 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel administrées par gavage ont donné d'excellent résultats microbiologiques lorsqu'elles ont été utilisées pour la prévention/la métaphylaxie, mais des doses beaucoup plus importantes sont nécessaires pour le traitement. L'exposition de terrain à la tiamuline approximativement à la dose proposée de 25 mg par kilogramme de poids corporel a donné une réponse microbiologique de 100 %.

Le CVMP a convenu que, malgré le nombre limité de données pour *M. synoviae* par rapport à *M. gallisepticum*, les informations disponibles dans les études présentées étaient suffisantes pour étayer la conclusion que Denagard 45%, administré à une dose de 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 55,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant trois à cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement et la métaphylaxie de l'aérosacculite et de la synovite infectieuse causées par *M. synoviae*.

### **Espèces cibles: dindes, indications et posologie**

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 que le produit ne soit utilisé.

- Dosage: 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 88,9 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Les indications pour les dindes ont été étayées par des données de sensibilité *in vitro* provenant des trois mêmes études que celles utilisées pour les poulets et par des données de sensibilité limitées sur *M. meleagridis*, ainsi qu'un petit nombre d'études d'infection artificielle et de terrain, et plusieurs études de cas publiées à la fin des années 1970 et au début de années 1980.

La sensibilité à la tiamuline (données de CMI) de *M. gallisepticum* et de *M. synoviae* provenant de dindes est résumée ci-après avec les données de sensibilité *in vitro* chez les poulets. Pour cinq isolats français de *M. meleagridis*, la CMI était comprise entre 0,03 et 0,06 µg/ml. Il est difficile d'obtenir des isolats récents de *M. meleagridis*, car ce pathogène a été éradiqué de la plupart des élevages et n'apparaît que rarement sur le terrain.

Trois études d'infection artificielle déjà examinées pour les poulets et deux études de terrain ont étayé les allégations relatives au traitement et à la métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aérosacculite. La tiamuline a été administrée pendant trois jours par gavage à une dose de 20 à

30 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel ou dans l'eau de boisson. Lorsque la tiamuline a été administrée dans l'eau de boisson à 125, 250, ou 500 ppm, les doses estimées étaient comprises entre, au minimum, 22 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel et, au maximum, 102 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel. Des variations dans les résultats cliniques ont été observées, et une réduction de la consommation d'eau de boisson contenant de la tiamuline a été signalée. La réduction du score de lésion et la réduction du réisolement microbiologique variaient entre 55 % et 100 % pour la prévention/la métaphylaxie, mais étaient seulement de 33 % à 67 % pour le traitement de *M. gallisepticum*. D'autres études ont montré une réduction des lésions de 95 % pour la prévention et de 74 % lors du traitement à une dose similaire à celle proposée de 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel distribué dans l'eau de boisson. Des études de cas cliniques suggèrent que *M. synoviae* a été traité efficacement dans une étude française, et des études réalisées en Hongrie et au Royaume-Uni ont montré que *M. meleagridis* avait également été traité efficacement, entraînant ainsi des réductions des signes cliniques, de l'aérosacculite et de la sinusite.

D'après ces données, le CVMP a conclu que Denagard 45%, administré à une dose de 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 88,9 mg de produit) par kilogramme de poids corporel pendant trois à cinq jours consécutifs, serait efficace dans le traitement et la métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aérosacculite causées par *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* et *Mycoplasma meleagridis* sensibles à la tiamuline.

### Temps d'attente

Pour les porcs, des données d'études conformes aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL) ont été fournies afin d'établir les temps d'attente pour les tissus comestibles pour deux posologies différentes. Pour la dose inférieure (8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel pour une durée allant jusqu'à cinq jours), une étude a été réalisée sur 20 porcs traités par administration dans l'eau de boisson dans des conditions de terrain. À 0, 24, 36 et 48 heures après le dernier traitement, les animaux ont été autopsiés et les foies entiers ont été analysés pour déterminer, par chromatographie gazeuse, la présence de 8- $\alpha$ -hydroxymutiline. Les données sur les résidus de foies ont fait l'objet d'une régression log-linéaire à l'aide du programme de calcul WT1.4 et le temps d'attente ainsi déterminé était de 42 heures, arrondies à deux jours.

Pour le dosage supérieur (20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel pour une durée allant jusqu'à cinq jours), une étude de déplétion des résidus conforme aux BPL, utilisant un produit bioéquivalent contenant 125 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par millilitre (solution à 12,5 % de tiamuline) a été fournie. Les porcs ont été traités à la dose prévue et abattus 24 heures, 3, 4, 5 et 6 jours après la dernière administration. Des échantillons de foie et de muscle ont été prélevés dans chaque porc et analysés pour déterminer la présence de 8- $\alpha$ -hydroxymutiline par chromatographie liquide-spectrométrie de masse/spectrométrie de masse (LCMS-MS). Le temps d'attente de 4 jours a été déterminé sur la base des concentrations de résidus dans les tissus hépatiques à l'aide du programme de calcul WT1.4 et les valeurs inférieures au seuil de quantification ont été fixées à la moitié du seuil de quantification conformément à la note d'orientation du CVMP intitulée «Approach towards harmonisation of withdrawal periods», qui décrit la méthode d'harmonisation des temps d'attente (EMA/CVMP/036/95)<sup>9</sup>.

Pour les poulets, une étude de déplétion des résidus conforme aux BPL a été réalisée chez les poules pondeuses. Les animaux ont reçu une dose moyenne de 29 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel pendant cinq jours, administrée dans l'eau de boisson; cette dose dépassait la dose indiquée (25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline). Les œufs ont été échantillonnés

<sup>9</sup> CVMP note for guidance "Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf)

deux fois par jour. Les groupes d'oiseaux ont été abattus à 0 heure, 8 heures, 1 jour, 2 jours, 3 jours et 5 jours après l'arrêt du traitement, et des échantillons de muscles (échantillons mélangés de poitrine et de cuisse), de foies, de peau et de graisse sous-cutanée ont été prélevés pour l'analyse de résidus. Sur la base des concentrations en résidus dans le foie, le temps d'attente calculé à l'aide du programme de calcul WT1.4 pour les tissus comestibles était de 26,2 heures, arrondies à deux jours. Les concentrations en résidus dans les œufs étaient largement en deçà de la limite maximale de résidus (LMR) à tous les points temporels. Bien que la ligne directrice GL48 du VICH intitulée «Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods» (Études visant à évaluer le métabolisme et la cinétique des résidus de médicaments vétérinaires chez les animaux destinés à l'alimentation: études sur la déplétion des résidus marqueurs pour déterminer les temps d'attente des produits) (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) recommande d'échantillonner les œufs au moins jusqu'à 12 jours après la fin du traitement, les données de deux autres études (dont une mesurait une activité semblable à celle de la tiamuline par une méthode microbiologique et l'autre mesurait les résidus radioactifs totaux) indiquent que le pic de concentration de la tiamuline dans les œufs est atteint immédiatement après la fin du traitement et que, dès lors, les concentrations en tiamuline ne risquent pas d'augmenter dans les œufs ultérieurement aux points temporels où sont effectuées les mesures dans l'étude pilote de déplétion des résidus. Par conséquent, un temps d'attente de zéro jour est accepté pour les œufs.

Une étude de déplétion des résidus a été fournie pour la viande et les abats de dindes. Les animaux ont été traités à la dose prévue (40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 5 jours) et abattus à 0 heure, 8 heures, 1 jour, 2 jours et 3 jours après le traitement, et des échantillons de muscles squelettiques, de peau, de graisse sous-cutanée et de foie ont été prélevés. Les temps d'attente ont été calculés sur la base des concentrations de résidus dans le foie avec un intervalle de tolérance de 99/95 pour prendre en considération une concentration de résidu supérieure à la LMR au jour 3 après le traitement, ce qui a donné un temps d'attente de 6 jours, calculé à l'aide du programme de calcul WT1.4.

### 3. Évaluation du rapport bénéfique/risque

#### Introduction

Denagard 45% est un médicament à usage vétérinaire présenté sous forme de granulés destinés à être utilisés dans l'eau de boisson pour les porcs, les poulets et les dindes, qui contient 450 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par gramme de produit. Il a été autorisé dans 16 États membres de l'UE.

Il a été constaté que Denagard 45% et noms associés n'ont pas les mêmes informations sur le produit dans les différents États membres en ce qui concerne, par exemple, les espèces cibles, les indications, la posologie et les temps d'attente.

#### Évaluation des bénéfices

Pendant la présente saisine, des données appropriées ont été présentées pour étayer les indications suivantes:

##### Porcs

- Traitement de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* sensible à la tiamuline.
- Traitement de la spirochétose du côlon du porc (colite) due à *B. pilosicoli* sensible à la tiamuline.



- Traitement de l'entéropathie proliférative (iléite) porcine causée par *L. intracellularis* sensible à la tiamuline.
- Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique causée par *M. hyopneumoniae*, y compris les surinfections dues à *P. multocida* sensible à la tiamuline.
- Traitement de la pleuropneumonie causée par *A. pleuropneumoniae* sensible à la tiamuline.

#### Poulets

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

#### Dindes

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

### **Évaluation des risques**

Dans le cadre de la présente saisine, et compte tenu de l'objet de la procédure, des données appropriées ont été soumises pour étayer la posologie suivante:

#### Porcs

- Dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* ou spirochètose du côlon du porc (colite) causée par *B. pilosicoli*: 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement dans l'eau de boisson des porcs pendant 3 à 5 jours consécutifs selon la gravité de l'infection et/ou la durée de la maladie.
- Les CMI accrues contre les isolats de *B. hyodysenteriae* observées dans différents États membres de l'UE suscitent des préoccupations, car il ne reste qu'un nombre limité d'agents antimicrobiens pour traiter la dysenterie porcine. Entéropathie proliférative (iléite) porcine causée par *L. intracellularis*: 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement dans l'eau de boisson des porcs pendant 5 jours consécutifs.
- Pneumonie enzootique causée par *M. hyopneumoniae*, y compris les surinfections dues à *P. multocida*, ou pleuropneumonie causée par *A. pleuropneumoniae*: 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 44,4 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 5 jours consécutifs.

#### Poulets

- Maladie respiratoire chronique causée par *M. gallisepticum*, ainsi qu'aérosacculite et synovite infectieuse causées par *M. synoviae*: 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 55,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 3 à 5 jours consécutifs.

#### Dindes

- Sinusite infectieuse et aérosacculite causées par *M. gallisepticum*, *M. synoviae* et *M. meleagridis*: 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalents à 88,9 mg de produit) par kilogramme de poids corporel administrés quotidiennement pendant 3 à 5 jours consécutifs.

Les indications et posologies recommandées et harmonisées n'ont pas été étendues et, par conséquent, l'utilisation du produit selon les recommandations fournies dans les informations sur le produit ne devrait pas entraîner une exposition accrue de l'environnement.

Denagard 45% est généralement bien toléré par les espèces cibles et les informations sur le produit contiennent des renseignements appropriés. La sécurité des animaux de destination peut être compromise en cas de coadministration par inadvertance d'ionophores tels que la monensine, la salinomycine, et la narasine. La mention correspondante est ajoutée aux informations sur le produit.

Le risque pour les utilisateurs est lié au potentiel de contamination des yeux et d'exposition topique de la peau lors de la préparation du produit pour son administration. Une note explicative appropriée a été ajoutée aux informations sur le produit pour réduire le risque.

Compte tenu des données disponibles sur la déplétion des résidus, les temps d'attente suivants sont recommandés:

#### Porcs

- Viande et abats: 2 jours [lorsque la dose administrée est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 19,6 mg de produit) par kilogramme de poids corporel]
- Viande et abats: 4 jours [lorsque la dose administrée est de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalente à 44,4 mg de produit) par kilogramme de poids corporel]

#### Poulets

- Viande et abats: 2 jours
- Œufs: zéro jour.

#### Dinde

- Viande et abats: 6 jours

### **Mesures de gestion ou d'atténuation des risques**

Les informations harmonisées sur le produit Denagard 45% contiennent les renseignements nécessaires pour garantir la sécurité et l'utilisation effective du produit. Ces renseignements incluent la spécification des agents pathogènes visés, le remplacement de l'allégation de prévention par la métaphylaxie et des doses recommandées clairement exprimées en mg d'hydrogénofumarate de tiamuline par kilogramme de poids corporel pour chaque espèce cible et chaque indication, ainsi que des recommandations relatives à l'utilisation prudente des médicaments à usage vétérinaire antimicrobiens autorisés dans l'UE. Il est recommandé aux utilisateurs de prendre des précautions suffisantes lors de la manipulation du produit afin d'éviter toute exposition. Une contre-indication pour des ionophores particuliers est incluse dans les informations sur le produit. Les temps d'attente ont été révisés conformément à l'évaluation des données disponibles sur la déplétion des résidus afin de garantir la sécurité des consommateurs.

### **Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice-risque**

Il a été montré que le produit était efficace dans le traitement de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae*, de la spirochétose du côlon du porc (colite) causée par *B. pilosicoli* et de l'entéropathie proliférative (iléite) porcine causée par *L. intracellularis*. Les CMI accrues contre les isolats de *B. hyodysenteriae* observées dans différents États membres de l'UE suscitent des préoccupations, car il ne reste qu'un nombre limité d'agents antimicrobiens pour traiter la dysenterie porcine.

Denagard 45% s'est également révélé efficace pour le traitement de la pneumonie enzootique causée par *M. hyopneumoniae*, y compris les surinfections dues à *Pasteurella multocida*. La situation en matière de résistance pour ces agents pathogènes est considérée comme favorable. Denagard 45% est



également efficace dans le traitement de la pleuropneumonie causée par *A. pleuropneumoniae* chez les porcs.

Il existe peu de preuves d'effets indésirables, sauf lorsque le produit est utilisé avec les ionophores coccidiostatiques incompatibles suivants: monensine, salinomycine, et narasine. Tant que l'utilisation combinée du produit avec ces ionophores est évitée, particulièrement chez les poulets, Denagard 45% s'est avéré sûr et efficace dans le traitement de l'aérosacculite, de la synovite et de la sinusite causées par *M. gallisepticum*, *M. synoviae* et/ou *M. meleagridis* chez les poulets et les dindes. La consommation d'eau des poulets et des dindes peut être réduite pendant l'administration de tiamuline dans l'eau de boisson, et le taux d'incorporation de 250 ppm ne doit pas être dépassé.

Les risques pour les utilisateurs ont été jugés faibles et des renseignements appropriés sont fournis dans les informations sur le produit pour garantir la sécurité de l'utilisateur.

Des temps d'attente satisfaisants ont été fixés pour assurer la sécurité des consommateurs.

Le rapport bénéfice/risque global de Denagard 45% a été jugé positif sous réserve de l'application des modifications des informations sur le produit recommandées (voir l'annexe III).

## **Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice**

Considérant ce qui suit:

- le CVMP a estimé que la saisine visait à l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;
- le CVMP a examiné le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché et a tenu compte de toutes les données présentées;

le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour Denagard 45% et noms associés figurant à l'annexe I pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III.

## **Annexe III**

### **Résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice**

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT VÉTÉRINAIRE

Denagard 450 mg/g, granulés à utiliser dans l'eau de boisson, pour porcs, poulets et dindes

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

**Substance active :** hydrogénofumarate de tiamuline 450 mg/g  
(équivalent à 365 mg/g de tiamuline)

### Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés à utiliser dans l'eau de boisson  
Granulés blancs à jaune pâle

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Espèces cibles

Porcs  
Poulets  
Dindes

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

#### Porcs

i) Pour le traitement de la dysenterie du porc due à *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

ii) Traitement de la spirochétose du côlon du porc (colite) due à *Brachyspira pilosicoli* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

iii) Traitement de l'entéropathie proliférative du porc (iléite) causée par *Lawsonia intracellularis* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit

iv) Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*, ainsi que des infections à complications dues à *Pasteurella multocida* sensibles à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

v) Traitement de la pleuropneumonie due à *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

#### Poulets

Traitement et métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique due à *Mycoplasma gallisepticum* et de l'aéro-sacculite et de la synovite infectieuse dues à *Mycoplasma synoviae* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

## Dindes

Traitement et métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aéro-sacculite dues à *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* et *Mycoplasma meleagridis* sensibles à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans la volée avant d'utiliser le produit.

### **4.3 Contre-indications**

Ne pas utiliser chez les porcs et les oiseaux qui pourraient recevoir des produits contenant du monensin, du narasin ou de la salinomycine pendant le traitement par la tiamuline ou au moins pendant les sept jours avant ou après le traitement par la tiamuline. Un ralentissement sévère de la croissance ou la mort peuvent s'ensuivre.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient.

Voir rubrique 4.8 pour les informations concernant l'interaction entre la tiamuline et les ionophores.

### **4.4 Mises en garde particulières à chaque espèce cible**

Les animaux dont la consommation d'eau est réduite et/ou qui sont dans un état affaibli doivent être traités par voie parentérale.

Chez les oiseaux, la consommation d'eau pourrait être réduite durant l'administration de la tiamuline. Cela semble dépendre de la concentration : avec 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 1,11 g de produit) dans 4 litres d'eau, la consommation d'eau est réduite d'environ 10 %, et avec 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 1,11 g de produit) dans 2 litres d'eau, elle est réduite de 15 % chez le poulet. Cela ne semble pas avoir un effet néfaste sur la performance générale des oiseaux ou sur l'efficacité du médicament vétérinaire mais il convient de surveiller la consommation d'eau à intervalles fréquents, en particulier lorsqu'il fait chaud. Chez la dinde, cette réduction est plus prononcée, de l'ordre de 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**

#### Précautions particulières d'emploi chez les animaux

L'utilisation du produit doit reposer sur des tests de sensibilité de la bactérie isolée à partir de l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement devra être basé sur des informations épidémiologiques locales concernant la sensibilité de la bactérie cible.

L'utilisation inappropriée du médicament vétérinaire pourrait augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tiamuline.

#### Précautions particulières à prendre par la personne administrant le médicament vétérinaire aux animaux.

Un équipement de protection personnel consistant en des lunettes de sécurité ou des lunettes et des gants doivent être portés lors de la manipulation du médicament vétérinaire pour éviter la contamination des yeux de l'utilisateur et l'exposition locale de la peau. En raison des propriétés irritantes du produit, il est également recommandé de porter un masque anti-poussières pour minimiser l'exposition par inhalation.

En cas d'exposition ou de déversement accidentel sur la peau, laver la zone affectée avec de l'eau et du savon. En cas d'éclaboussures accidentelles dans les yeux, rincer les yeux ouverts avec de l'eau.

En cas d'ingestion accidentelle, demander immédiatement conseil à un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquetage du produit.

Les personnes présentant une hypersensibilité connue à la tiamuline doivent manipuler le médicament vétérinaire avec précaution.

#### **4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)**

Dans de rares cas, un érythème ou un léger œdème de la peau peut survenir chez le porc après avoir utilisé la tiamuline.

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'1 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 le porc pendant la gestation et la lactation.

##### Oiseaux pondeurs:

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

#### **4.8 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction**

La tiamuline s'est montrée interagir avec les ionophores tels que le monensin, la salinomycine et le narasin. Ce qui peut entraîner des signes indifférenciables d'une toxicose aux ionophores. Les animaux ne doivent pas recevoir de produits contenant du monensin, de la salinomycine ou du narasin pendant le traitement par la tiamuline ou pendant au moins sept jours avant ou après le traitement par la tiamuline. Une réduction sévère de la croissance, de l'ataxie, une paralysie ou la mort peuvent survenir.

En cas d'apparition de signes d'une interaction, arrêter immédiatement d'administrer tout à la fois l'eau de boisson contenant la tiamuline et les aliments contaminés par les ionophores. L'aliment doit être retiré et remplacé par un nouvel aliment ne contenant pas les anticoccidiens monensin, salinomycine ou narasin.

L'utilisation concomitante de la tiamuline et des anticoccidiens ionophores divalents lasalocid et semduramicine ne semble pas causer d'interaction ; par contre, l'utilisation concomitante de la maduramicine peut provoquer une réduction légère à modérée de la croissance chez le poulet. La situation est transitoire et l'animal se remet normalement d'ici 3 à 5 jours après avoir retiré le traitement par la tiamuline.

#### **4.9 Posologie et voie d'administration**

##### Directives pour préparer les solutions de produit :

Lorsqu'il s'agit d'ajouter le médicament à de grands volumes d'eau, préparer tout d'abord une solution concentrée, puis la diluer jusqu'à obtention de la concentration définitive requise.

Il convient de préparer des solutions fraîches d'eau de boisson contenant la tiamuline au jour le jour.

Pour garantir une posologie correcte, le poids doit être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter tout sous-dosage. La consommation d'aliment médicamenteux dépend de l'état clinique des animaux. Afin d'obtenir la posologie adéquate, la concentration de tiamuline doit être ajustée en conséquence.

Afin d'éviter les interactions entre les ionophores et la tiamuline, le vétérinaire et l'éleveur doivent vérifier que l'étiquette des aliments ne mentionne pas qu'ils contiennent de la salinomycine, du monensin ou du narasin.

Dans le cas du poulet et de la dinde, afin d'éviter les interactions entre les ionophores incompatibles monensin, narasin et salinomycine et la tiamuline, la fabrique fournissant les aliments pour les oiseaux doit savoir que la tiamuline sera utilisée et que ces anticoccidiens ne doivent pas être inclus dans les aliments ou les contaminer.

Les aliments doivent être testés pour détecter la présence éventuelle d'ionophores avant de les utiliser si l'on pense que les aliments sont susceptibles d'avoir été contaminés.

Si une interaction se produit, arrêter immédiatement le médicament à base de tiamuline et remplacer avec de l'eau de boisson fraîche. Enlever les aliments contaminés le plus vite possible et les remplacer avec d'autres aliments ne contenant pas les ionophores incompatibles avec la tiamuline.

La posologie du produit à incorporer doit être déterminée selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Dose (mg de produit par kg de poids vif par jour)} \times \text{Poids vif moyen (kg) des animaux à traiter}}{\text{Consommation quotidienne moyenne d'eau (en litres) par animal par jour}} = \text{___ mg de produit par litre d'eau de boisson}$$

#### Porcs

i) Pour le traitement de la dysenterie porcine due à *Brachyspira hyodysenteriae*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours dans l'eau de boisson des porcs pendant 3 à 5 jours consécutifs, en fonction de la sévérité de l'infection et/ou de la durée de la maladie.

ii) Pour le traitement de la spirochétose du côlon du porc (colite) due à *Brachyspira pilosicoli*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours dans l'eau de boisson des porcs pendant 3 à 5 jours consécutifs, en fonction de la sévérité de l'infection et/ou de la durée de la maladie.

iii) Pour le traitement de l'entéropathie proliférative du porc (iléite) due à *Lawsonia intracellularis*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours dans l'eau de boisson des porcs pendant 5 jours consécutifs.

iv) Pour le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*, ainsi que des infections à complications dues à *Pasteurella multocida* sensible à la tiamuline.

La posologie est de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 44,4 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 5 jours consécutifs.

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

La posologie est de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 44,4 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 5 jours consécutifs.

#### Poulets

Pour le traitement et la métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique due à *Mycoplasma gallisepticum* et de l'aérosacculite et de la synovite infectieuse dues à *Mycoplasma synoviae*.

La posologie est de 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 55,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 3 à 5 jours consécutifs.

### Dindes

Pour le traitement et la métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aéro-sacculite dues à *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* et *Mycoplasma meleagridis*.

La posologie est de 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 88,9 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 3 à 5 jours consécutifs.

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

Des doses orales uniques d'hydrogénofumarate de tiamuline à raison de 100 mg/kg de poids vif chez le porc ont entraîné une hyperpnée et une gêne abdominale. Avec la dose de 150 mg/kg d'hydrogénofumarate de tiamuline, aucun effet sur le SNC n'a été observé, en dehors d'une sédation. A la dose de 55 mg/kg d'hydrogénofumarate de tiamuline administrée pendant 14 jours, une salivation transitoire et une légère irritation gastrique ont été observées. Il est considéré que l'hydrogénofumarate de tiamuline a un indice thérapeutique adéquat chez le porc et une dose minimale létale n'a pas été établie.

En ce qui concerne les oiseaux, l'indice thérapeutique avec l'hydrogénofumarate de tiamuline est relativement élevé et l'on considère que le risque de surdosage est faible, d'autant plus que la consommation d'eau, et par conséquent d'hydrogénofumarate de tiamuline, est réduite si des concentrations anormalement élevées sont administrées. La DL<sub>5</sub> est de 1090 mg/kg de poids vif pour le poulet et de 840 mg/kg de poids vif pour la dinde.

Les signes cliniques d'une toxicité aiguë chez le poulet sont : vocalisation, crampes cloniques et l'adoption d'une position couchée sur le côté et, chez la dinde – crampes cloniques, position couchée sur le côté ou le dos, salivation et ptose.

En cas d'apparition de signes d'intoxication, retirer immédiatement l'eau contenant le médicament et la remplacer par de l'eau fraîche.

#### **4.11 Temps d'attente**

##### Porcs

Viande et abats : 2 jours (8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif)

Viande et abats : 4 jours (20 mg d'hydrogénofumarae de tiamuline (équivalent à 44,4 mg de produit)/kg de poids vif)

##### Poulets

Viande et abats : 2 jours

Oeufs : zéro jour

##### Dindes

Viande et abats : 6 jours

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

Groupe pharmacothérapeutique : antibactérien pour usage systémique / pleuromutilines / tiamuline

Code ATC vet : QJ 01 XQ 01

La tiamuline est un antibiotique bactériostatique semi-synthétique qui appartient à la classe des pleuromutilines, agissant au niveau ribosomal par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes.



## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

La tiamuline a montré un haut degré d'activité *in vitro* contre les espèces de bactéries porcines et aviaires *Mycoplasma*, ainsi que contre les germes aérobies Gram-positif (streptocoques et staphylocoques), anaérobies (*Clostridia*), anaérobies Gram négatif (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), et aérobies Gram négatif (*Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida*).

La tiamuline s'est montrée agir au niveau du ribosome 70S et les sites de liaison primaire se situent 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'élongation de la chaîne polypeptidique.

Il est possible d'atteindre des concentrations bactéricides mais celles-ci 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 le taux bactériostatique pour *Staphylococcus aureus*. La distribution de la CMI pour la tiamuline contre *Brachyspira hyodysenteriae* est bimodale, ce qui suggère que certaines souches ont une sensibilité réduite à la tiamuline. En raison de contraintes techniques, il est difficile de tester *in vitro* la sensibilité de *Lawsonia intracellularis*.

## 5.2 Caractéristiques pharmacocinétiques

### Porcs

L'hydrogénofumarate de tiamuline est bien absorbé chez le porc (plus de 90 %) après administration orale et largement distribué dans l'organisme. Après administration orale d'une dose unique de 10 mg et de 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif, la  $C_{max}$  sérique atteint 1,03 µg/ml et 1,82 µg/ml respectivement, par dosage microbiologique, et le  $T_{max}$  est atteint en 2 heures pour les deux doses. Il a été montré qu'il se concentre dans les poumons, les leucocytes polymorphonucléaires et le foie, où il est métabolisé et excrété (70-85 %) par voie biliaire, et les résidus le sont par voie rénale (15-30 %). La liaison aux protéines sériques est de l'ordre de 30 %. La tiamuline qui n'a pas été absorbée ou métabolisée passe dans les intestins pour arriver jusqu'au côlon. Il a été estimé que la teneur du côlon en tiamuline atteint 3,41 µg/ml après l'administration d'hydrogénofumarate de tiamuline à la dose de 8,8 mg/kg de poids vif.

### Poulets

L'hydrogénofumarate de tiamuline est bien absorbé chez le poulet (70 – 95 %) après administration orale et il atteint des concentrations maximales en 2 à 4 heures ( $T_{max}$  2,85 heures). Après administration d'une dose unique de 50 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline/kg de poids vif, la  $C_{max}$  sérique était de 4,02 µg/ml par dosage microbiologique, et après une dose de 25 mg/kg, elle atteignait 1,86 µg/ml. Dans l'eau de boisson, la concentration d'hydrogénofumarate de tiamuline de 250 ppm (0,025 %) a apporté un taux sérique continu sur une période sous médicament de 48 heures de 0,78 µg/ml (limites : 1,4 – 0,45 µg/ml) et à la concentration de 125 ppm (0,0125 %), ce taux était de 0,38 µg/ml (limite : 0,65 – 0,2 µg/ml) chez des poulets de huit semaines. La liaison aux protéines sériques était de l'ordre de 45 %. Il est largement distribué dans l'organisme et il a été montré qu'il se concentre dans le foie et le rein (sites d'excrétion) et dans le poumon (30 fois le taux sérique). L'excrétion se fait principalement par voie biliaire (55 – 65 %) et par voie rénale (15 – 30 %) et donne en grande partie des métabolites microbiologiquement inactifs ; elle est relativement rapide, 99 % de la dose étant éliminés en 48 heures.

### Dindes

Chez la dinde, les taux sériques d'hydrogénofumarate de tiamuline sont plus faibles avec une seule dose d'hydrogénofumarate de tiamuline de 50 mg/kg de poids vif, qui donne une  $C_{max}$  sérique de 3,02 µg/ml, et 25 mg/kg donnant 1,46 µg/ml. Ces valeurs ont été obtenues environ 2 à 4 heures après l'administration. Chez les dindes reproductrices recevant 0,025 % d'hydrogénofumarate de tiamuline, le taux sérique moyen était de 0,36 µg/ml (limites : 0,22 – 0,5 µg/ml). La liaison aux protéines sériques était de l'ordre de 50 %.

## **6. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose

### **6.2 Principales incompatibilités**

Aucune connue.

### **6.3 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 : 3 mois.

Durée de conservation après dilution ou reconstitution conforme aux instructions : la solution reste stable pendant 24 heures.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

### **6.5 Nature et composition du conditionnement primaire**

Sachets en feuille d'aluminium de 55,6 g et 111,2 g.

Poche en aluminium préformée de 1112 g et 5000 g

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **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**

Tous médicaments vétérinaires non utilisés ou déchets dérivés de ces médicaments doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*À compléter en fonction du pays.*

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

*À compléter en fonction du pays.*

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

*À compléter en fonction du pays.*

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

*À compléter en fonction du pays.*

**INTERDICTION DE VENTE, DELIVRANCE ET/OU D'UTILISATION**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ASSOCIATION ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE – ASSOCIATION ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

**SAC EN LAMINÉ DE FEUILLE D'ALUMINIUM**

**1. Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent**

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

*À compléter en fonction du pays.*

Fabricant de la libération des lots :

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

**2. Dénomination du médicament vétérinaire**

Denagard 450 mg/g, granulés à utiliser dans l'eau de boisson des porcs, poulets et dindes  
Hydrogénofumarate de tiamuline

**3. Liste de la(des) substance(s) active(s) et autre(s) ingrédient(s)**

Chaque g contient :  
450 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline

**4. Forme pharmaceutique**

Granulés à utiliser dans l'eau de boisson  
Granulés blancs à jaune pâle

**5. Taille du conditionnement**

55,6 g  
111,2 g  
1112 g  
5000 g

**6. Indication(s)**

Porcs

- Pour le traitement de la dysenterie porcine due à *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

- Traitement de la spirochétose du côlon du porc (colite) due à *Brachyspira pilosicoli* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.
- Traitement de l'entéropathie proliférative du porc (iléite) due à *Lawsonia intracellularis* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit
- Traitement et métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*, ainsi que des infections à complications dues à *Pasteurella multocida* sensibles à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.
- Traitement de la pleuropneumonie due à *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

#### Poulets

- Traitement et métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique due à *Mycoplasma gallisepticum* et de l'aéro-sacculite et la synovite infectieuse dues à *Mycoplasma synoviae* sensible à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans le troupeau avant d'utiliser le produit.

#### Dindes

- Traitement et métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aéro-sacculite dues à *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* et *Mycoplasma meleagridis* sensibles à la tiamuline. Il convient d'établir la présence de la maladie dans la volée avant d'utiliser le produit.

### **7. Contre-indications**

Ne pas utiliser chez les porcs et les oiseaux qui pourraient recevoir des produits contenant du monensin, du narasin ou de la salinomycine pendant le traitement par la tiamuline ou au moins pendant les sept jours avant ou après le traitement par la tiamuline. Un ralentissement sévère de la croissance ou la mort peuvent s'ensuivre.

Ne pas utiliser dans des cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'excipient.

### **8. Effets indésirables**

Dans de rares cas, un érythème ou un léger œdème de la peau peut survenir chez le porc après avoir utilisé la tiamuline.

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).

Si vous constatez des effets secondaires, même ceux ne figurant pas sur cette notice ou si vous pensez que le médicament n'a été pas efficace, veuillez en informer votre vétérinaire.

<b>9. Espèces cibles</b>
--------------------------

Porcs  
Poulets  
Dindes

## 10. Posologie pour chaque espèce, voie(s) et mode d'administration

À utiliser dans l'eau de boisson.

### Directives pour préparer les solutions de produit :

Lorsqu'il s'agit d'ajouter le médicament à de grands volumes d'eau, préparer tout d'abord une solution concentrée, puis la diluer jusqu'à obtention de la concentration définitive requise.

Il convient de préparer des solutions fraîches d'eau de boisson contenant la tiamuline au jour le jour.

Pour garantir une posologie correcte, le poids doit être déterminé aussi précisément que possible afin d'éviter tout sous-dosage. La consommation d'aliment médicamenteux dépend de l'état clinique des animaux. Afin d'obtenir la posologie adéquate, la concentration de tiamuline doit être ajustée en conséquence.

La posologie du produit à incorporer doit être déterminée selon la formule suivante :

$$\frac{\text{Dose (mg de produit par kg de poids vif par jour)} \times \text{Poids vif moyen (kg) des animaux à traiter}}{\text{Consommation quotidienne moyenne d'eau (en litres) par animal par jour}} = \text{mg de produit par litre d'eau de boisson}$$

### Porcs

i) Pour le traitement de la dysenterie porcine due à *Brachyspira hyodysenteriae*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours dans l'eau de boisson des porcs pendant 3 à 5 jours consécutifs, en fonction de la sévérité de l'infection et/ou de la durée de la maladie.

ii) Pour le traitement de la spirochètose du côlon du porc (colite) due à *Brachyspira pilosicoli*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours dans l'eau de boisson des porcs pendant 3 à 5 jours consécutifs, en fonction de la sévérité de l'infection et/ou de la durée de la maladie.

iii) Pour le traitement de l'entéropathie proliférative du porc (iléite) due à *Lawsonia intracellularis*.

La posologie est de 8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours dans l'eau de boisson des porcs pendant 5 jours consécutifs.

iv) Pour le traitement et la métaphylaxie de la pneumonie enzootique due à *Mycoplasma hyopneumoniae*, ainsi que des infections à complications dues à *Pasteurella multocida* sensible à la tiamuline. La posologie est de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 44,4 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 5 jours consécutifs.

v) Pour le traitement de la pleuropneumonie due à *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible à la tiamuline. La posologie est de 20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 44,4 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 5 jours consécutifs.

### Poulets

Pour le traitement et la métaphylaxie de la maladie respiratoire chronique due à *Mycoplasma gallisepticum* et de l'aérosacculite et de la synovite infectieuse causées par *Mycoplasma synoviae*.

La posologie est de 25 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 55,6 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 3 à 5 jours consécutifs.



### Dindes

Pour le traitement et la métaphylaxie de la sinusite infectieuse et de l'aéro-sacculite dues à *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* et *Mycoplasma meleagridis*.

La posologie est de 40 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 88,9 mg de produit)/kg de poids vif, administrés tous les jours pendant 3 à 5 jours consécutifs.

## **11. Conseils pour une administration correcte**

Afin d'éviter les interactions entre les ionophores et la tiamuline, le vétérinaire et l'éleveur doivent vérifier que l'étiquette des aliments mentionne qu'ils ne contiennent pas de la salinomycine, du monensin et du narasin.

Dans le cas du poulet et de la dinde, afin d'éviter les interactions entre les ionophores incompatibles monensin, narasin et salinomycine et la tiamuline, la fabrique fournissant les aliments pour les oiseaux doit savoir que la tiamuline sera utilisée et que ces anticoccidiens ne doivent pas être inclus dans les aliments ou les contaminer.

Les aliments doivent être testés pour détecter la présence éventuelle d'ionophores avant de les utiliser si l'on pense que les aliments sont susceptibles d'avoir été contaminés.

Si une interaction se produit, arrêter immédiatement le médicament à base de tiamuline et remplacer avec de l'eau de boisson fraîche. Enlever les aliments contaminés le plus vite possible et les remplacer avec d'autres aliments ne contenant pas les ionophores incompatibles avec la tiamuline.

## **12. Temps d'attente**

### Porcs

Viande et abats : 2 jours (8,8 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 19,6 mg de produit)/kg de poids vif)

Viande et abats : 4 jours (20 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 44,4 mg de produit)/kg de poids vif)

### Poulets

Viande et abats : 2 jours

Oeufs : zéro jour

### Dindes

Viande et abats : 6 jours

## **13. Précautions particulières de conservation**

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Ne pas utiliser ce médicament vétérinaire après la date de péremption figurant sur l'étiquette après EXP.

#### **14. Mise(s) en garde particulière(s)**

##### Mises en garde particulières pour chaque espèce cible :

Les animaux dont la consommation d'eau est réduite et/ou qui sont dans un état affaibli doivent être traités par voie parentérale.

Chez les oiseaux, la consommation d'eau pourrait être réduite durant l'administration de la tiamuline. Cela semble dépendre de la concentration : avec 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 1,11 g de produit) dans 4 litres d'eau, la consommation d'eau est réduite d'environ 10 %, et avec 500 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 1,11 g de produit) dans 2 litres d'eau, elle est réduite de 15 % chez le poulet. Cela ne semble pas avoir un effet néfaste sur la performance générale des oiseaux ou sur l'efficacité du médicament vétérinaire mais il convient de surveiller la consommation d'eau à intervalles fréquents, en particulier lorsqu'il fait chaud. Chez la dinde, cette réduction est plus prononcée, de l'ordre de 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.

##### Précautions particulières d'utilisation chez l'animal :

L'utilisation du produit doit reposer sur des tests de sensibilité de la bactérie isolée à partir de l'animal. Si cela n'est pas possible, le traitement devra être basé sur des informations épidémiologiques locales concernant la sensibilité de la bactérie cible.

L'utilisation inappropriée du médicament vétérinaire pourrait augmenter la prévalence des bactéries résistantes à la tiamuline.

##### Précautions particulières à prendre par la personne administrant le médicament vétérinaire aux animaux.

Un équipement de protection personnel constituant en des lunettes de sécurité ou des lunettes et des gants doivent être portés lors de la manipulation du médicament vétérinaire pour éviter la contamination des yeux de l'utilisateur et l'exposition locale de la peau. En raison des propriétés irritantes du produit, il est également recommandé de porter un masque anti-poussières pour minimiser l'exposition par inhalation.

En cas d'exposition ou de déversement accidentel sur la peau, laver la zone affectée avec de l'eau et du savon. En cas d'éclaboussures accidentelles dans les yeux, rincer les yeux ouverts avec de l'eau.

En cas d'ingestion accidentelle, demander immédiatement conseil à un médecin et lui montrer la notice ou l'étiquetage du produit.

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

##### Gestation et lactation :

Peut être utilisé chez le porc durant la gestation et la lactation.

##### Oiseaux pondeurs :

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

##### Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions :

La tiamuline s'est montrée interagir avec les ionophores tels que le monensin, la salinomycine et le narasin. Ce qui peut entraîner des signes indifférenciables d'une toxicose aux ionophores. Les animaux ne doivent pas recevoir de produits contenant du monensin, de la salinomycine ou du narasin pendant le traitement par la tiamuline ou pendant au moins sept jours avant ou après le traitement par la tiamuline. Une réduction sévère de la croissance, de l'ataxie, une paralysie ou la mort peuvent survenir.

En cas d'apparition de signes d'une interaction, arrêter immédiatement d'administrer tout à la fois l'eau de boisson contenant la tiamuline et les aliments contaminés par les ionophores. L'aliment doit être retiré et remplacé par un nouvel aliment ne contenant pas les anticoccidiens monensin, salinomycine ou narasin.

L'utilisation concomitante de la tiamuline et des anticoccidiens ionophores divalents lasalocid et semduramicine ne semble pas causer d'interaction ; par contre, l'utilisation concomitante de la maduramicine peut provoquer une réduction légère à modérée de la croissance chez le poulet. La situation est transitoire et l'animal se remet normalement d'ici 3 à 5 jours après avoir retiré le traitement par la tiamuline.

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

Des doses orales uniques d'hydrogénofumarate de tiamuline à raison de 100 mg/kg de poids vif chez le porc ont entraîné une hyperpnée et une gêne abdominale. Avec la dose de 150 mg/kg d'hydrogénofumarate de tiamuline, aucun effet sur le SNC n'a été observé, en dehors d'une sédation. A la dose de 55 mg/kg d'hydrogénofumarate de tiamuline administrée pendant 14 jours, une salivation transitoire et une légère irritation gastrique ont été observées. Il est considéré que l'hydrogénofumarate de tiamuline a un indice thérapeutique adéquat chez le porc et une dose minimale létale n'a pas été établie.

En ce qui concerne les oiseaux, l'indice thérapeutique avec l'hydrogénofumarate de tiamuline est relativement élevé et l'on considère que le risque de surdosage est faible, d'autant plus que la consommation d'eau, et, par conséquent, d'hydrogénofumarate de tiamuline, est réduite si des concentrations anormalement élevées sont administrées. La DL<sub>5</sub> est de 1090 mg/kg de poids vif pour le poulet et de 840 mg/kg de poids vif pour la dinde.

Les signes cliniques d'une toxicité aiguë chez le poulet sont : vocalisation, crampes cloniques et l'adoption d'une position couchée sur le côté et, chez la dinde – crampes cloniques, position couchée sur le côté ou le dos, salivation et ptose.

En cas d'apparition de signes d'intoxication, retirer immédiatement l'eau contenant le médicament et la remplacer par de l'eau fraîche.

Incompatibilités :

Aucune connue.

**15. Précautions particulières à prendre lors de l'élimination de médicaments vétérinaires non utilisés ou de déchets dérivés de l'utilisation de ces médicaments, le cas échéant**

Les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

**16. Date de la dernière étiquette approuvée**

*À compléter en fonction du pays.*

**17. Informations supplémentaires**

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament vétérinaire, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**18. La mention « À usage vétérinaire » et conditions ou restrictions concernant la délivrance et l'utilisation, le cas échéant**

À usage vétérinaire. Médicament vétérinaire soumis à prescription.

**19. La mention « Tenir hors de la portée et de la vue des enfants »**

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

**20. Date de péremption**

EXP {mois/année}

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

Durée de conservation après dilution ou reconstitution conforme aux instructions : la solution reste stable pendant 24 heures.

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

*À compléter en fonction du pays.*

**22. Numéro du lot de fabrication**

Lot {numéro}