

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Tialin 250 mg/ml solução para administração na água de bebida para suínos, frangos e perus

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém:

Substância ativa:

Fumarato hidrogenado de tiamulina 250,0 mg
equivalente a 202,4 mg de tiamulina

Excipientes:

Etanol 96% 200,0 mg

Para a lista completa de excipientes, ver a secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para administração na água de bebida.

Solução transparente, incolor a ligeiramente amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Suínos, frangos (frangas com menos de 1 ano, galinhas reprodutoras, poedeiras) e perus (peruas reprodutoras e poedeiras).

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Suínos

- Tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensível à tiamulina.
- Tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli* sensível à tiamulina.
- Tratamento da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* sensível à tiamulina.
- Tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluindo infeções complicadas causadas por *Pasteurella multocida* sensível à tiamulina.
- Tratamento da pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à tiamulina.

A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

Frangos

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e aerossaculite e sinovite infecciosa causadas por *Mycoplasma synoviae* sensível à tiamulina.

A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

Perus

Tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e da aerossaculite causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensíveis à tiamulina.

A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

4.3 Contraindicações

Não administrar a suínos e aves que possam ter tomado medicamentos veterinários contendo monensina, narasina ou salinomocina durante ou pelo menos 7 dias antes ou depois do tratamento com tiamulina. Pode ocorrer uma diminuição acentuada do crescimento ou morte.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou ao excipiente.

Ver secção 4.8 para informação sobre interações entre a tiamulina e ionóforos.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Suínos com ingestão reduzida de água e/ou em condição debilitada devem ser tratados parentericamente.

A ingestão da água pelas aves deve ser monitorizada a intervalos frequentes durante o tratamento, especialmente com tempo quente, porque a ingestão da água pode diminuir durante a administração de tiamulina. Isto parece ser um efeito dependente da concentração e não parece ter qualquer efeito adverso no desempenho global das aves ou na eficácia do medicamento veterinário. Em frangos, 500 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina em 4 litros de água pode reduzir a ingestão aproximadamente em 10% e 500 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina em 2 litros de água em 15%. Nos perus este efeito é mais marcado, sendo observada uma redução de aproximadamente 20% e, portanto, é recomendado não exceder a concentração de 500 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina em 2 litros da água de bebida.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve ser baseada em testes de sensibilidade das bactérias isoladas do animal. Se tal não for possível, a terapêutica deve basear-se na informação epidemiológica local (regional, ao nível da exploração) sobre a sensibilidade da bactéria alvo. Em algumas regiões europeias, uma proporção crescente de isolados de *Brachyspira hyodysenteriae* de casos clínicos demonstram uma redução significativa *in vitro* da sensibilidade à tiamulina.

A administração inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tiamulina.

Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Este medicamento veterinário pode causar irritação da pele e dos olhos. Ao preparar a mistura, evitar o contacto direto com a pele e os olhos, usando luvas impermeáveis de borracha e óculos de segurança.

Em caso de contacto accidental com os olhos, lavar de imediato com abundante água limpa corrente. Procurar aconselhamento médico se a irritação persistir.

O vestuário contaminado deve ser removido e quaisquer salpicos na pele devem ser imediatamente lavados.

Lavar as mãos depois da administração.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Em ocasiões muito raras pode ocorrer nos suínos um eritema ou edema ligeiro da pele após a utilização do fumarato hidrogenado de tiamulina. Pode ocorrer apatia e morte.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas)

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Gestação e lactação:

Pode ser administrado a suínos durante a gestação e a lactação.

Aves poedeiras:

Pode ser administrado a galinhas poedeiras e reprodutoras e a perus.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi demonstrado que a tiamulina interage com ionóforos como a monensina, salinomicina e narasina e isso pode resultar em sinais indistinguíveis de uma toxicose por ionóforos. Os animais não devem ser tratados com medicamentos veterinários contendo monensina, salinomicina ou narasina durante ou pelo menos 7 dias antes ou depois do tratamento com tiamulina. Pode ocorrer uma diminuição acentuada do crescimento, ataxia, paralisia ou morte. Se ocorrerem sinais de interação, suspender imediatamente tanto a administração da água de bebida medicada com tiamulina como a administração de alimentos contaminados com ionóforos. O alimento deve ser removido e substituído por alimentos novos que não contenham os anticoccidianos monensina, salinomicina ou narasina.

O uso concomitante de tiamulina e dos ionóforos divalentes anticoccidianos lasalocida e semduramicina não parece causar qualquer interação, contudo o uso concomitante de maduramicina pode conduzir a uma diminuição ligeira a moderada do crescimento em frangos. A situação é transitória e a recuperação ocorre normalmente dentro de 3-5 dias após a interrupção do tratamento com tiamulina.

4.9 Posologia e via de administração

Administração na água de bebida.

O medicamento veterinário deve ser administrado utilizando equipamento apropriadamente calibrado.

Orientações para preparar as soluções do medicamento veterinário:

Ao medicar grandes volumes de água, preparar primeiro uma solução concentrada e depois diluir até à concentração final necessária.

O medicamento veterinário é solúvel e estável desde baixa concentração até à concentração máxima de 500 ml/l (1:1 diluição) em água a pelo menos 4° C.

Devem ser preparadas soluções novas de água medicada com tiamulina todos os dias. Deve ser eliminada qualquer água de bebida medicada que reste do dia anterior.

Para assegurar a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar a subdosagem. A ingestão da água medicada depende da condição clínica dos animais. Para obter a dosagem correta, a concentração de tiamulina tem de ser ajustada em conformidade.

Certifique-se de que os animais não têm acesso a água não medicada durante o período em que lhes é fornecida água medicada.

No final do período de medicação o sistema de fornecimento de água deve ser limpo de forma apropriada para evitar a ingestão de quantidades subterapêuticas da substância ativa.

Para evitar interações entre os ionóforos e a tiamulina, o médico veterinário e o produtor devem verificar se a rotulagem dos alimentos para animais não indica que contenham salinomicina, monensina e narasina na sua composição.

Para frangos e perus, a fim de evitar interações entre os ionóforos incompatíveis monensina, narasina e salinomicina e a tiamulina, a fábrica que fornece o alimento para aves deve ser notificada de que será usada tiamulina e que estes anticoccidianos não devem ser incluídos nos alimentos nem contaminar os alimentos.

Os alimentos devem ser testados para a presença de ionóforos antes do seu uso se houver alguma suspeita de que possam estar contaminados.

Se ocorrer uma interação, interrompa a medicação com tiamulina e substitua-a por água de bebida nova. Remover o alimento contaminado o mais rapidamente possível e substituí-lo por um alimento que não contenha ionóforos incompatíveis com tiamulina.

A dosagem do medicamento veterinário a incorporar deve ser estabelecida de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Dose (ml do medicamento veterinário por kg do peso corporal por dia)} \times \text{Peso corporal médio dos animais (kg) a tratar}}{\text{Consumo médio diário de água (litro) por animal por dia}} = \text{___ ml do medicamento veterinário por litro de água de bebida}$$

Suínos

i) Para o tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

A dosagem é de 8,8 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,035 ml de solução)/kg de peso corporal administrado diariamente na água de bebida dos suínos durante 3 a 5 dias consecutivos, dependendo da gravidade da infeção e/ou da duração da doença.

ii) Para o tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli*.

A dosagem é de 8,8 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,035 ml de solução)/kg de peso corporal administrado diariamente na água de bebida dos suínos durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da gravidade da infeção e/ou da duração da doença.

iii) Para o tratamento da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis*.

A dosagem é de 8,8 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,035 ml de solução)/kg de peso corporal administrado diariamente na água de bebida dos suínos durante 5 dias consecutivos.

iv) Para o tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluindo infeções complicadas causadas por *Pasteurella multocida* sensível à tiamulina.

A dosagem é de 20 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,08 ml de solução)/kg de peso corporal administrado diariamente durante 5 dias consecutivos.

v) Para o tratamento da pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à tiamulina.

A dosagem é de 20 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,08 ml de solução)/kg de peso corporal administrado diariamente durante 5 dias consecutivos.

Frangos

Para o tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e da aerossaculite e sinovite infecciosa causadas por *Mycoplasma synoviae*.

A dosagem é de 25 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,1 ml de solução)/kg de peso corporal administrado diariamente por um período de 3 a 5 dias consecutivos.

Perus

Para o tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e aerossaculite causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis*.

A dosagem é de 40 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,16 ml de solução)/kg de peso corporal administrado diariamente por um período de 3 a 5 dias consecutivos.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), se necessário

Doses orais únicas de 100 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina/kg de peso corporal em suínos causaram hiperpneia e desconforto abdominal. Com a dose de 150 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina/kg de peso corporal não foram observados efeitos no sistema nervoso central, exceto um aumento de tranquilidade. A dose de 55 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina/kg de peso corporal

administrada diariamente durante 14 dias causou salivação temporária e ligeira irritação gástrica. Considera-se que o fumarato hidrogenado de tiamulina tem um adequado índice terapêutico em suínos e não foi estabelecida uma dose letal mínima.

No que se refere às aves, o fumarato hidrogenado de tiamulina tem um índice terapêutico relativamente elevado e a probabilidade de sobredosagem é considerada remota, especialmente se administrada na água de bebida, uma vez que o consumo de água e conseqüentemente a ingestão de hidrogeno fumarato de tiamulina é reduzida se forem administradas doses anormalmente elevadas. O DL50 é de 1090 mg/kg de peso corporal para frangos e 840 mg/kg de peso corporal para perus.

Os sinais clínicos de toxicidade aguda em frangos são vocalização, espasmos clónicos e jazer numa posição lateral e em perus são espasmos clónicos, posição dorsal ou lateral, salivação e ptose. Se ocorrerem sinais de intoxicação, remover rapidamente a água medicada e substituí-la por água nova.

4.11 Intervalos de segurança

Suínos

Carne e vísceras: 2 dias (8,8 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,035 ml de solução)/kg de peso corporal)

Carne e vísceras: 4 dias (20 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina (equivalente a 0,08 ml de solução)/kg de peso corporal)

Frangos

Carne e vísceras: 2 dias

Ovos: Zero dias

Perus

Carne e vísceras: 6 dias

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacteriano para uso sistémico, pleuromutilinas, tiamulina.

ATC código vet: QJ01XQ01.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A tiamulina é um antibiótico semissintético bacteriostático pertencente ao grupo de antibióticos das pleuromutilinas e atua ao nível ribossomal inibindo a síntese proteica bacteriana.

A tiamulina mostrou um elevado nível de atividade *in vitro* contra as espécies de *Mycoplasma* porcina e aviária e também contra anaeróbios Gram-negativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) e aeróbios Gram-negativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida*).

Foi mostrado que a tiamulina atua ao nível dos ribossomas 70S e o sítio primário da ligação reside na subunidade 50S. Parece inibir a produção da proteína microbiana originando complexos de iniciação bioquimicamente inativos, o que impede o alongamento da cadeia polipeptídica.

Podem atingir-se concentrações bactericidas, mas variam de acordo com a bactéria. Pode ser tão baixa como duas vezes o valor da CIM para a *Brachyspira hyodysenteriae* e *Actinobacillus*

pleuropneumoniae, mas tão alta como 50 - 100 vezes o nível bacteriostático para *Staphylococcus aureus*. A distribuição da CIM para a tiamulina contra *Brachyspira hyodysenteriae* é bimodal, sugerindo uma suscetibilidade reduzida de algumas estirpes à tiamulina. Devido a restrições técnicas, a suscetibilidade de *Lawsonia intracellularis* é difícil de testar *in vitro*.

A resistência resulta de mutações cromossómicas no rRNA 23 e nos genes *rplC*. Estas mutações cromossómicas aparecem de forma relativamente lenta e de maneira faseada e não são transferidas horizontalmente. Além disso, podem existir genes de resistência localizados em plasmídeos ou em transposões, como o gene *vga* e o gene *cfr*. Este tipo de resistência é transferível entre bactérias e espécies bacterianas. O mecanismo de resistência antimicrobiana varia de acordo com a espécie bacteriana. Mutações na proteína ribossomal do gene L3 e no gene do RNA ribossomal 23S que afetam o centro da peptidil-transferase estão associadas a uma reduzida suscetibilidade à tiamulina nas espécies de *Brachyspira*. Mutações no gene do RNA ribossomal 23S estão também associadas com a resistência à tiamulina nas espécies de *Mycoplasma*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Suínos

O fumarato hidrogenado de tiamulina é bem absorvido pelos animais (mais de 90%) após administração oral e distribui-se generalizadamente por todo o corpo. Depois de uma dose oral única de 10 mg e 25 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina /kg de peso corporal o valor da $C_{máx}$ no plasma foi de 1,03 µg/ml e 1,82 µg/ml, respetivamente, determinado por ensaio microbiológico e o $T_{máx}$ foi de 2 horas para ambos. Mostrou-se que se concentra nos pulmões, leucócitos polimorfonucleares e também no fígado, onde é metabolizado e excretado (70-85%) pela bÍlis, sendo o restante excretado via rins (15-30%). A ligação à proteína do soro é de aproximadamente 30%. A tiamulina que não tenha sido absorvida ou metabolizada passa dos intestinos para o cólon. A concentração de tiamulina nos conteúdos do cólon foi calculada ser de 3,41 µg/ml depois da administração de fumarato hidrogenado de tiamulina a 8,8 mg/kg de peso corporal.

Frangos

O fumarato hidrogenado de tiamulina é bem absorvido nos frangos (70-95%) depois de administração oral e atinge uma concentração máxima em 2-4 horas ($T_{máx}$ 2,85 horas). Após administração de uma dose única de 50 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina /kg de peso corporal o valor da $C_{máx}$ foi de 4,02 µg/ml no soro, determinado por ensaio microbiológico, e foi de 1,86 µg/ml após uma dose de 25 mg/kg. Na água de bebida, uma concentração de 250 ppm (0,025%) de fumarato hidrogenado de tiamulina originou um nível sérico circulante num período de medicação de 48 horas de 0,78 µg/ml (variação 1,4-0,45 µg/ml) e a 125 ppm (0,0125%), 0,38 µg/ml (variação 0,65-0,2 µg/ml) em frangos de oito semanas. A ligação à proteína do soro é de aproximadamente 45%. Distribui-se generalizadamente por todo o corpo e foi mostrado que se concentra no fígado e rins (sítios de excreção) e nos pulmões (30 vezes o nível sérico). A excreção faz-se principalmente via bÍlis (55-65%) e rins (15-30%), sobretudo na forma de metabolitos microbiologicamente inativos e é muito rápida, 99% da dose dentro de 48 horas.

Perus

Nos perus, os níveis séricos do fumarato hidrogenado de tiamulina são mais baixos e uma dose única de 50 mg de fumarato hidrogenado de tiamulina/kg de peso corporal origina uma $C_{máx}$ de 3,02 $\mu\text{g/ml}$ no soro, e de 25 mg/kg o valor de 1,46 $\mu\text{g/ml}$. Estes valores foram obtidos cerca de 2 horas depois da administração. Em reprodutores, com uma aplicação de 0,025% de fumarato hidrogenado de tiamulina o nível sérico médio foi de 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (variação 0,22-0,5 $\mu\text{g/ml}$). A ligação à proteína do soro foi de aproximadamente 50%.

5.3 Impacto ambiental

A tiamulina é muito persistente nos solos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Etanol 96%
Ácido cítrico monidratado
Fosfato dissódico di-hidratado
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros medicamentos veterinários.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 2 anos.
Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses.
Prazo de validade após diluição ou reconstituição de acordo com as instruções: 24 horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Garrafa de 1 litro de polietileno de alta densidade, branco opaco, com uma escala graduada transparente, selada por uma tampa de rosca, branca e opaca, de polietileno de alta densidade. Recipiente de 5 litros de polietileno de alta densidade, branco opaco, selado por uma tampa de rosca, de polietileno de alta densidade, branca e opaca.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos veterinários

Os medicamentos veterinários não utilizados ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Dechra Regulatory B.V.
Handelsweg 25
5531 AE Bladel
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1191/02/18DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 19 de abril de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Fevereiro 2022.

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO