# Denagard 20 mg/g-Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

***Wirkstoff:***

Tiamulin Hydrogenfumarat - 20,0 mg/g

***Sonstige Bestandteile:***

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Zieltierart/en

Schwein.

Geflügel,

– Hühner (Broiler, Junghennen, Legehennen/Zuchttiere),
– Puten/Jungtiere (Mast) und Zuchttiere).

Kaninchen.

### 4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierart/en

***Schwein:***

Zur Behandlung und Prävention der Schweinedysenterie, verursacht durch Brachyspira hyodysenteriae.

Zur Behandlung der Colitis, verursacht durch Brachyspira pilosicoli.

Zur Behandlung der Ileitis, verursacht durch Lawsonia intracellularis.

Zur Behandlung der Enzootischen Pneumonie, verursacht durch Mycoplasma hyopneumoniae.

***Hühner:***

Zur Behandlung und Prävention der Chronic Respiratory Disease (CRD) und Luftsackentzündung, verursacht durch Mycoplasma gallisepticum und Mycoplasma synoviae.

***Puten:***

Zur Behandlung und Prävention der infektiösen Sinusitis und der Luftsackentzündung, verursacht durch Mycoplasma gallisepticum, Mycoplasma meleagridis und Mycoplasma synoviae.

***Kaninchen:***

Zur Behandlung und Prävention der Epizootischen Kaninchen Enterocolitis (ERE).

### 4.3 Gegenanzeigen

Die Tiere sollten im Zeitraum 7 Tage vor, während und 7 Tage nach der Behandlung mit Tiamulin kein Produkt erhalten, dass die Ionophore Monensin, Salinomycin oder Narasin enthält. Schwere Wachstumsdepression oder Tod können die Folge sein.

Siehe auch Absatz 4.8 zur Wechselwirkung von Tiamulin und Ionophoren.

### 4.4 Besondere Warnhinweise (für jede Zieltierart)

Im Fall einer reduzierten Futteraufnahme müssen evt. die Einmischverhältnisse im Futter erhöht werden, um die vorgegebene Dosierung zu erreichen. Akute Fälle und schwer kranke Tiere mit reduzierter Futteraufnahme sollten mit einer geeigneten Formulierung, wie z.B. einer Injektionslösung oder über das Wasser, behandelt werden.

### 4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren***

Es entspricht guter veterinärmedizinischer Praxis, die Behandlung auf eine Empfindlichkeitsprüfung der Bakterien zu stützen. Wenn dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, Betriebsebene) epidemiologischen Informationen über die Sensitivität der Zielbakterien beruhen.

Siehe auch Absatz 4.8 für Informationen zur Wechselwirkung von Tiamulin und Ionophoren.

***Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender***

Bei der Einmischung und Handhabung des Fütterungsarzneimittels sollte der direkte Kontakt zu Augen, Haut und Schleimhäuten vermieden werden. Persönliche Schutzausrüstung sollte bei der Einmischung des Produktes und bei der Handhabung des Fütterungsarzneimittels getragen werden:

Overall, Schutzhandschuhe und entweder eine einmal verwendbare Atemschutz-Halbmaske (Europäischer Standard EN149) oder eine mehrfach nutzbare Maske (Europäischer Standard EN140), mit einem Filter gemäß Europäischer Standard EN143. Waschen Sie die kontaminierte Haut.

Suchen Sie im Fall einer versehentlichen Aufnahme umgehend einen Arzt auf und legen Sie ihm die Packungsbeilage vor.

Menschen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tiamulin sollten das Produkt mit Vorsicht anwenden.

### 4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

Bei Schweinen wurden in seltenen Fällen Erytheme oder milde Ödeme nach der Anwendung von

Tiamulin beobachtet.

### 4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Schwein: Kann während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.
Hühner, Puten: Kann bei Legehennen und Zuchttieren angewendet werden.
Kaninchen: Kann während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.

### 4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Tiamulin zeigt eine Wechselwirkung mit Ionophoren wie Monensin, Salinomycin und Narasin, was zu Symptomen einer Ionophoren-Intoxikation führt. Tiere sollten kein Futter erhalten, das 7 Tage vor, während und 7 Tage nach der Behandlung Monensin, Salinomycin oder Narasin enthält. Schwere Wachstumsdepression, Ataxien, Lähmungen oder Tod können die Folge sein.
Bei Auftreten von Symptomen einer Wechselwirkung ist die Verabreichung des betroffenen Futters sofort abzusetzen. Das Futter ist schnellstmöglich mit frischem Futter zu ersetzen, das keine Antikokzidia wie Monensin, Salinomycin oder Narasin enthält.

### 4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Die korrekte Dosierung bzw. Einmischrate ist wie folgt zu berechnen:
Einmischrate (ppm) = Dosis (mg/kg KGW) x Körpergewicht (kg)/tägl. Futteraufnahme (kg).
Das Körpergewicht sollte so genau wie möglich bestimmt werden, um die korrekte Dosierung zu erzielen und somit eine Unterdosierung zu vermeiden.
Die Aufnahme des Fütterungsarzneimittels ist abhängig von der klinischen Verfassung der Tiere. Um die korrekte Dosierung zu erhalten, ist die Einmischrate von Tiamulin-hydrogenfumarat entsprechend anzupassen.

***Schwein***

Behandlung der Schweinedysenterie, verursacht durch B. hyodysenteriae, Behandlung der Porcinen Colon Spirochaetose (Colitis), verursacht durch B. pilosicoli:
Dosierung: 5 – 10 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht täglich an 7 – 10 aufeinander folgenden Tagen. Unter der Voraussetzung, dass die Futteraufnahme nicht eingeschränkt ist, wird dies normalerweise durch eine Einmischrate von 100 – 200 ppm Tiamulinhydrogenfumarat im Fertigfutter erreicht.

| Menge Tiamulinhydrogenfumarat (mg/g) in der Arzneimittelvormischung | Menge Arzneimittelvormischung pro Tonne Futter |
|---|---|
| 20,0 | 5,0 – 10,0 kg |

***Prävention der Schweinedysenterie, verursacht durch B. hyodysenteriae:***

***Dosierung:*** 2,0 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht täglich. Unter der Voraussetzung, dass die Futteraufnahme nicht eingeschränkt ist, wird dies normalerweise durch eine Einmischrate von 40 ppm Tiamulinhydrogenfumarat im Fertigfutter erreicht. Die präventive Verabreichung von Tiamulin sollte 2 – 4 Wochen lang erfolgen.
Eine Prävention mit Tiamulin sollte nur nach einer bestätigten Infektion mit B. hyodysenteriae erfolgen und dann als Teil eines Programms, das Maßnahmen zur Eradikation oder Kontrolle der Infektion im Bestand beinhaltet.

| Menge Tiamulinhydrogenfumarat (mg/g) in der Arzneimittelvormischung | Menge Arzneimittelvormischung pro Tonne Futter |
|---|---|
| 20,0 | 2,0 kg |

***Behandlung der Porcinen Proliferativen Enteropathie (Ileitis), verursacht durch L. intracellularis:***

***Dosierung:*** 7,5 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht täglich über 10 – 14 aufeinander folgenden Tagen. Unter der Voraussetzung, dass die Futteraufnahme nicht eingeschränkt ist, wird dies normalerweise durch eine Einmischrate von 150 ppm Tiamulinhydrogenfumarat im Fertigfutter erreicht.

| Menge Tiamulinhydrogenfumarat (mg/g) in der Arzneimittelvormischung | Menge Arzneimittelvormischung pro Tonne Futter |
|---|---|
| 20,0 | 7,5 kg |

***Behandlung der Enzootischen Pneumonie, verursacht durch M. hyopneumoniae:***

***Dosierung:*** 5,0 – 10,0 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht täglich über 7 – 10 aufeinander folgenden Tagen. Unter der Voraussetzung, dass die Futteraufnahme nicht eingeschränkt ist, wird dies normalerweise durch eine Einmischrate von 100 – 200 ppm Tiamulinhydrogenfumarat im Fertigfutter erreicht.
Sekundärinfektionen z.B. mit Pasteurella multocida und Actinobacillus pleuropneumoniae können die enzootische Pneumonie erschweren und erfordern eine spezifische Behandlung.

| Menge Tiamulinhydrogenfumarat (mg/g) in der | Menge Arzneimittelvormischung pro Tonne |
|---|---|

| | |
|---|---|
| Arzneimittelvormischung<br>20,0 | Futter<br>5,0 – 10,0 kg |

***Hühner (Broiler, Jungtiere, Lege- und Zuchthennen)***
Behandlung und Prävention der Chronischen Respiratory Disease (CRD), verursacht durch M. gallisepticum und von Luftsackentzündung und infektiöser Synovitis, verursacht durch M. synoviae.
***Dosierung - Behandlung und Prävention:*** 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinander folgenden Tagen. Unter der Voraussetzung, dass die Futteraufnahme nicht eingeschränkt ist, wird dies normalerweise durch eine Einmischrate von 250 – 500 ppm Tiamulinhydrogenfumarat im Fertigfutter erreicht. In den meisten Fällen sind Einmischraten im oberen Bereich nötig, um eine Unterdosierung zu vermeiden. Bei schnell wachsenden Tieren, wie z.B. Broilerküken in den ersten 2 – 4 Lebenswochen, mögen die niedrigen Einmischraten ausreichend sein.

| | |
|---|---|
| Menge Tiamulinhydrogenfumarat (mg/g) in der Arzneimittelvormischung<br>20,0 | Menge Arzneimittelvormischung pro Tonne Futter<br>12,5 – 25,0 kg |

***Puten (Jungtiere und Zuchttiere)***
Behandlung und Prävention der infektiösen Sinusitis und Luftsackentzündung, verursacht durch M. gallisepticum, M. synoviae und M. meleagridis.
***Dosierung - Behandlung und Prävention:*** 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinander folgenden Tagen. Unter der Voraussetzung, dass die Futteraufnahme nicht eingeschränkt ist, wird dies normalerweise durch Einmischraten von 250 – 500 ppm Tiamulinhydrogenfumarat im Fertigfutter erreicht. In den meisten Fällen sind Einmischraten im oberen Bereich nötig, um eine Unterdosierung zu vermeiden. Bei schnell wachsenden Tieren, wie z.B. Putenküken in den ersten 2 – 4 Lebenswochen, mögen die niedrigen Einmischraten ausreichend sein.

| | |
|---|---|
| Menge Tiamulinhydrogenfumarat (mg/g) in der Arzneimittelvormischung<br>20,0 | Menge Arzneimittelvormischung pro Tonne Futter<br>12,5 – 25,0 kg |

Die präventive Gabe von Tiamulin sollte nur nach einer bestätigten Infektion mit M. gallisepticum. M. synoviae oder M. meleagridis erfolgen. Sie sollte ein Hilfsmittel in der Präventionsstrategie sein, um die klinischen Symptome und die Mortalität durch Atemwegserkrankungen in Beständen zu reduzieren, in denen Infektionen im Ei aufgrund der Erkrankung der Elterntiere wahrscheinlich sind. Die Präventionsstrategie sollte Maßnahmen beinhalten, die die Infektion der Elterntiere eliminieren.
***Kaninchen***
Behandlung der Epizootischen Rabbit Enterocolitis (ERE) und Prävention der ERE in Betrieben mit klinischen Symptomen der ERE in der vergangenen Mastphase, als Teil eines Eradikationsprogramms oder zur Kontrolle der Infektion.
***Dosierung:*** 3 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht täglich. Unter der Voraussetzung, dass die Futteraufnahme nicht eingeschränkt ist, wird die Dosierung normalerweise durch eine Einmischrate von 40 ppm Tiamulinhydrogenfumarat im Fertigfutter erreicht. Die Behandlung sollte 2 – 3 Tage nach Abklingen der klinischen Symptome beendet werden. Die Prävention sollte in der ersten Woche nach dem Absetzen beginnen und 3 – 4 Wochen andauern.

| | |
|---|---|
| Menge Tiamulinhydrogenfumarat (mg/g) in der Arzneimittelvormischung<br>20,0 | Menge Arzneimittelvormischung pro Tonne Futter<br>2,0 kg |

**4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich**
***Schweine:*** Einzelne orale Dosen von 100 mg/kg Körpergewicht führten zu verstärkter Atmung und abdominalen Beschwerden. Bei 150 mg/kg wurden mit Ausnahme von Sedation keine ZNS-Wirkungen beobachtet. Bei 55 mg/kg 14 Tage lang verabreicht, traten vorübergehendes Speicheln und leichte Magenreizung auf. Die minimale letale Dosis wurde beim Schwein nicht ermittelt.
***Geflügel:*** Die $LD_5$ beträgt bei Hühner 1290 mg/kg und bei Puten 840 mg/kg Körpergewicht.
Die klinischen Symptome einer Überdosierung sind bei Hühnern Lautäußerungen, klonische Krämpfe und Seitenlage. Bei Puten treten klonische Krämpfe, Rücken- oder Seitenlage, Speicheln und Ptosis auf.
Sollten Anzeichen einer Intoxikation beobachtet werden, ist das Fütterungsarzneimittel umgehend zu entfernen und durch frisches nicht medikiertes Futter zu ersetzen. Eine unterstützende, symptomatische Therapie ist einzuleiten.

**4.11 Wartezeit/en**
***Schweine***
Prävention (bei 2,0 mg/KGW): 1 Tag
Behandlung (bei 5 – 10 mg/kg KGW): 6 Tage
***Hühner***

| | |
|---|---|
| Essbare Gewebe: | 1 Tage |
| Eier: | 0 Tage |
| ***Puten*** | |
| Essbare Gewebe: | 4 Tage |
| ***Kaninchen*** | |
| Essbare Gewebe: | 0 Tage |

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung,
ATCvet-Code: QJ 01 XQ 01

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tiamulin ist ein bakteriostatisches semisynthetisches Antibiotikum der Pleuromutillin Gruppe. Es wirkt auf der Ebene der Ribosomen durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese.
Tiamulin ist in-vitro gegen ein breites Spektrum von Bakterien wirksam wie z.B. Brachyspira hyodysenteriae, Brachyspira pilosicolli, Lawsonia intracellularis und Mycoplasma spp. Tiamulin ist in therapeutischen Dosierungen bakteriostatisch. Es wirkt an der 70S-Untereinheit der Ribosomen. Die primäre Bindung erfolgt an der 50S Untereinheit und möglicherweise an einer sekundären Stelle, an der sich die 50S- und 30S-Untereinheit verbinden. Offenbar wird die mikrobielle Proteinproduktion durch die Bildung von biochemisch inaktiven Initiationskomplexen gehemmt, welche die Verlängerung der Polypeptidketten verhindern.
Mechanismen, die für die Resistenzentwicklung bei Brachyspira spp. gegen Antibiotika der Pleuromutilinklasse verantwortlich sind, werden auf Mutationen der ribosomalen Angriffstelle zurückgeführt. Eine klinisch relevante Resistenz gegenüber Tiamulin erfordert eine Kombination von Mutationen im Bereich der Tiamulin-Bindungasstelle. Eine Resistenz gegenüber Tiamulin kann mit einer verringerten Empfindlichkeit gegen andere Pleuromutiline assoziiert sein.

### 5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

***Schwein***

Bei Schweinen wird oral verabreichtes Tiamulin gut resobiert (über 90%) und im Körper gut verteilt. Nach oraler Einzeldosis von 10 mg und 25 mg Tiamulin/kg KGW lag die $C_{max}$ bei 1,03 µg/ml bzw. nach 1,82 µg/ml im mikrobiologischen Assay und die $T_{max}$ bei 2 Stunden bei beiden Dosierungen. Tiamulin konzentriert sich im Zielgewebe Lunge und Leber, in der es metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird (70 – 85%). Der Rest wird über die Niere ausgeschieden (15 – 30%). Tiamulin, das nicht absorbiert oder metabolisiert wird, wandert vom Darmtrakt zum Colon und konzentriert sich dort.

***Hühner***

Bei Hühnern wird oral verabreichtes Tiamulin gut resorbiert (70 – 95%). Tiamulin verteilt sich gut im Körper und konzentriert sich in der Leber und der Niere und in der Lunge (30fache Serumkonzentration). Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Galle (55 – 65%) und die Niere (15 bis 30%), meist in Form von mikrobiell inaktiven Metaboliten. Die Exkretion ist sehr schnell und erfolgt zu 99% innerhalb von 48 Stunden.

***Puten***

Die Serumkonzentrationen von Puten sind ähnlich wie bei Hühnern. Zuchttiere hatten bei Gabe von 0,025% Tiamulin eine durchschnittliche Serumkonzentration von 0,36 µg/ml (Bereich von 0,22 – 0,5 µg/ml).

***Kaninchen***

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten für Kaninchen vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Gelatine
***Futtermittelanteil:*** Maisstärke ad 1000 g

### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

***Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis:*** 2 Jahre.
***Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses:*** 3 Monate.
***Haltbarkeit nach Einmischen in Futter oder pelletiertes Futter:*** 8 Wochen.

### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25° C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Blockbodenbeutel mit KARDOFOIL (Polyethylen)-Innenbeschichtung zu 1 kg, 5 kg und 25 kg.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle**

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Novartis Tiergesundheit GmbH, Zielstattstr. 40, D-81379 München

**8. Zulassungsnummer**

16.850

**9. Datum der Erteilung der Erstzulassung/Verlängerung der Zulassung**

23. Dezember 1980

**10. Stand der Information**

September 2014

**Verbot des Verkaufs, der Abgabe und/oder der Anwendung**

Die Vorschriften über das Einmischen von Arzneimittel-Vormischungen in Futtermittel sind zu befolgen.

**Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.