

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

MUTILAN 125 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje:

Léčivá látka:

Tiamulini hydrogenofumaras125,0 mg
(odpovídá 101,4 mg tiamulinum)

Pomocné látky:

Propylparaben (E 216).....0,1 mg
Methylparaben (E 218).....0,9 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prase (všechny kategorie)

Kur domácí (brojleři, kuřice, nosnice a chovné jedinci)

Krůty (ve výkrmu a chovné jedinci)

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata

- i) Léčba dyzentérie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae* a komplikované *Fusobacterium* spp. a *Bacteroides* spp.
- ii) Léčba porcinního respiračního komplexu (PRDC) způsobeného *M. hyopneumoniae*, viry PRRS a viru chřipky prasat komplikované *P. multocida* a *A. pleuropneumoniae*.
- iii) Léčba pleuropneumonie způsobené *A. pleuropneumonie*

Kur domácí

Léčba a prevence chronické respirační choroby (CRD) a aerosakulitidy způsobené *M. gallisepticum* a *M. synoviae*.

Krůty

Léčba a prevence infekční sinusitidy a aerosakulitidy způsobené *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*.

4.3 Kontraindikace

Prasata a drůbež by neměli dostávat přípravky obsahující monensin, narasin ani salinomycin během léčby tiamulinem a sedm dní před a po léčbě tiamulinem. Mohlo by dojít k vážné růstové depresi nebo k úhynu. Interakce s tiamulinem a ionofory viz také bod 4.8.

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku či jakoukoliv z pomocných látek.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Aby nedošlo k interakci tiamulinu s inkompatibilními ionofory monensinem, narasinem a salinomycinem u prasat, ujistěte se, že tyto účinné látky nebyly obsaženy v krmivu a nemohlo ani dojít ke kontaminaci krmiva těmito látkami.

Souběžné používání tiamulinu a ionoforového antikokcidika maduramicinu může vést k mírné až střední růstové depresi u kuřat. Tento stav je přechodný a za normálních podmínek dojde k remisi v průběhu 3-5 dnů od ukončení léčby tiamulinem. K tomuto jevu pravděpodobně nedochází u ionoforů lasalocidu nebo semduramicinu.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Po vypití medikované pitné vody je nutné poskytnout zvířatům čerstvou pitnou vodu.

Použití přípravku by mělo být vždy, když je to možné, založeno na výsledku testu citlivosti a zohlednit informace (regionální, na úrovni farmy) o aktuální epizootologické situaci.

Použití přípravku, které je odlišné od pokynů uvedených v tomto souhrnu údajů o přípravku (SPC), může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k tiamulinu.

Nedojde-li v průběhu pětidenní léčby přípravkem ke zlepšení klinického stavu, je nutno léčbu přerušit a přehodnotit diagnózu.

Použití přípravku by se mělo kombinovat se správnou chovatelskou praxí, např. dobrou zoohygienou, náležitou ventilací, zamezením ustájení nadměrného počtu kusů.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Zabraňte přímému kontaktu přípravku s pokožkou, očima a sliznicemi. Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranných brýlí a gumových či latexových rukavic.

V případě zasažení pokožky či sliznice opláchněte exponovanou část ihned velkým množstvím vody a odstraňte kontaminovaný oděv, který je v přímém kontaktu s pokožkou.

V případě zasažení očí vypláchněte ihned zasažené oko velkým množstvím čisté vody. Dojde-li k podráždění, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Lidé se známou přecitlivělostí na tiamulin by měli podávat přípravek obezřetně.

Po použití si umyjte ruce.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Ve zřídka případech může u prasat po použití tiamulinu dojít k zarudnutí nebo k mírnému otoku kůže.

Během podávání tiamulinu se u drůbeže může projevit snížený příjem vody. Zdá se, že existuje závislost na koncentraci tiamulinu; koncentrace tiamulinu 0,025 % sníží příjem vody přibližně o 15 %. Nezdá se, že by snížený příjem měl nepříznivý vliv na celkovou kondici drůbeže ani na účinnost přípravku, nicméně příjem vody by měl být často kontrolován, především v horkém počasí.

Jestliže zaznamenáte jakýkoliv z nežádoucích účinků a to i takové, které nejsou uvedeny v tomto souhrnu údajů o přípravku, oznamte to, prosím, Vašemu veterinárnímu lékaři.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Tiamulin lze použít u prasat během březosti a laktace.

Tiamulin lze použít u nosnic i chovné drůbeže, nebyly prokázány žádné negativní účinky na snášku, plodnost a líhivost u kurů a krůt.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Aby u kurů a krůt nedošlo k interakci mezi tiamulinem a nekompatibilními ionofory monensinem, narasinem a salinomycinem, je nutné upozornit míchárenu krmiva na použití tiamulinu, aby tyto přípravky nebyly přidávány do krmiva ani krmivo nekontaminovalo.

Krmivo by mělo být testováno na přítomnost ionoforů před použitím, jestliže je podezření, že mohlo dojít ke kontaminaci krmiva.

Jestliže dojde k interakci, okamžitě přerušete podávání medikované vody a vyměňte ji za vodu čerstvou. Odstraňte co nejdříve kontaminované krmivo a nahraďte jej krmivem, které neobsahuje ionofory nekompatibilní s tiamulinem.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Prasata

i) Léčba dyzentérie prasat

Dávka 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu/ kg ž.hm. a den je podávána prasatům v pitné vodě po dobu 3-5 po sobě následujících dnů. Této dávky je obvykle dosaženo při koncentraci 0,006 % tiamulin hydrogenfumarátu (60 mg/1 litr) v pitné vodě.

ii) Léčba PRDC způsobené *M. hyopneumoniae* a různými viry a komplikované *P. multocida* a *A. pleuropneumonie*.

Dávka 15,0-20,0 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž.hm. a den je podávána po dobu 5-10 po sobě následujících dnů. Dávky je obvykle dosaženo při koncentraci 0,012-0,018 % tiamulin hydrogenfumarátu (120-180 mg/1 litr) v pitné vodě.

iii) Léčba pleuropneumonie způsobené *A. pleuropneumoniae*

Dávka 20,0 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž.hm. a den je podávána po dobu 5 po sobě následujících dnů; dávky je obvykle dosaženo při koncentraci 0,018 % tiamulin hydrogenfumarátu (180 mg/ 1 litr) v pitné vodě.

Kur domácí

i) Léčba a prevence chronické respirační choroby (CRD) a aerosakulitidy způsobených *M. gallisepticum* a *M. synoviae* u brojlerů, kuřic, nosnic a chovných slepic: dávkování je 25 – 30 mg/kg ž.hm. a den po dobu 3-5 po sobě následujících dnů. Dávky je dosaženo namícháním roztoku o koncentracích odpovídajících 0,020 - 0,025% tiamulin hydrogenfumarátu (200-250 mg / 1 litr).

Tiamulin hydrogenfumarát v koncentraci 0,025% v pitné vodě zajistí následující dávky podle stáří zvířat:

4-týdenní brojler: 30 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž. hm.

10-týdenní kuřice: 30 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž. hm.

Nosnice: 25 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž. hm.

Krůty

i) Prevence infekční sinusitidy a aerosakulitidy způsobené *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*.

Mladé krůty (brojleři): 0,025% tiamulin hydrogenfumarátu (250 mg / 1 litr) v pitné vodě po dobu 3 dnů během prvního týdne života, a potom 1-3 dny každých 4-6 týdnů podle rizika vzniku onemocnění.

Chovné krůty: 0,025% tiamulin hydrogenfumarátu (250 mg / 1 litr) v pitné vodě po dobu 3-5 dnů každé 4 týdny podle rizika vzniku onemocnění.

ii) Léčba infekční sinusitidy a aerosakulitidy, způsobené *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*.

Tiamulin hydrogenfumarát v koncentraci 0,025% (250 mg/ 1 litr) v pitné vodě po dobu 3-5 po sobě následujících dnů.

Tiamulin hydrogenfumarát v koncentraci 0,025% (0,050%, tj. 500 mg/1 litr, pro mladé 20-týdenní krocany) v pitné vodě zajistí následující dávky podle stáří krůt pro obě výše uvedené indikace:

1-týdenní krůťata: 70 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž. hm.

4-týdenní krůťata: 50 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž. hm.

8-týdenní krůťata: 25-30 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž. hm.

20-týdenní krůťata: 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu/kg ž. hm.

Pro vybrané kategorie cílových druhů zvířat a indikace, lze uplatnit ředění dle specifikace dávky v mg/kg živé hmotnosti.

Pokud přidáváte přípravek do velkého objemu vody, připravte nejprve koncentrovaný roztok a potom jej zřeďte na požadovanou konečnou koncentraci.

Přidáním 1ml přípravku:

do 2,1 litru vody připravíte roztok o koncentraci 0,006 % tiamulin hydrogenfumarátu

do 1,0 litru vody připravíte roztok o koncentraci 0,012 % tiamulin hydrogenfumarátu

do 0,7 litru vody připravíte roztok o koncentraci 0,018 % tiamulin hydrogenfumarátu

Přidáním 50 ml přípravku:

Do 31,3 litrů vody připravíte roztok o koncentraci 0,020 % tiamulin hydrogenfumarátu

do 25,0 litrů vody připravíte roztok o koncentraci 0,025 % tiamulin hydrogenfumarátu

do 12,5 litru vody připravíte roztok o koncentraci 0,050 % tiamulin hydrogenfumarátu

Primárně se vychází z dávky uvedené v mg/kg živé hmotnosti. Dávku je potřebné upravit dle aktuálního příjmu vody zvířaty a stanovit co možná nejpřesněji živou hmotnost zvířat, aby se předešlo poddávkování.

Každý den je nutné připravit čerstvou medikovanou vodu s tiamulinem.
Napájecí zařízení by mělo být před použitím přípravku zkontrolováno a vyčištěno.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Jednorázově perorálně podaná dávka 100 mg/kg ž.hm. způsobila u prasat hyperpnoe a abdominální diskomfort. Při dávce 150 mg/kg nebyl zaznamenán žádný vliv na CNS kromě zklidnění. Při podávání 55 mg/kg po dobu 14 dnů se vyskytlo přechodné slinění a mírné podráždění žaludku. Tiamulin je pokládán u prasat za látku se širokým terapeutickým indexem a minimální letální dávka nebyla stanovena.

Tiamulin má relativně široký terapeutický index, s nízkým rizikem předávkování, zejména kvůli tomu, že abnormálně vysoká koncentrace vede k poklesu příjmu vody a tím i ke snížení spotřeby tiamulinu. LD₅₀ je pro kura domácího 1290 mg/kg ž.hm. a pro krůty 840 mg/kg živé hmotnosti.

Klinické příznaky akutní toxicity jsou u kura domácího – vokalizace, klonické křeče a laterální poloha, u krůt – klonické křeče, laterální nebo hřbetní poloha, slinění a deprese.

Pokud se objeví příznaky intoxikace, okamžitě odstraňte medikovanou vodu a nahraďte ji čerstvou vodou.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata:

Maso: 4 dny

Kur domácí:

Maso: 2 dny

Vejce: Bez ochranných lhůt.

Krůty:

Maso: 5 dnů

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, pleuromutiliny.
ATCvet kód: QJ01XQ01.

Tiamulin je bakteriostatické semisyntetické antibiotikum patřící do pleuromutilinové skupiny antibiotik a působí na ribosomální úrovni tak, že inhibuje syntézu proteinů bakterií.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tiamulin prokázal vysokou úroveň in-vitro aktivity proti mykoplazmatům prasat a ptáků a také proti grampozitivním aerobním bakteriím (streptokokům a stafylokokům) a anaerobním bakteriím (klostridiím) a gramnegativním anaerobním bakteriím (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Bacteroides* spp. a *Fusobacterium* spp.) a gramnegativním aerobním bakteriím (*Actinobacillus pleuropneumoniae*). Tiamulin není účinný na zástupce čeledi *Enterobacteriaceae*, např. salmonely nebo *Escherichia coli*.

Antimikrobiální citlivost k tiamulinu:

Citlivost cílových izolátů z prasat k tiamulinu:

Druh (počet izolátů)	Rozmezí MIC (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
<i>B. hyodysenteriae</i> (92) ¹	≤0,008-64	0,25	4,0
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,25-1,0	-	-
<i>F. necrophorum</i>	0,39	-	-
<i>A. pleuropneumoniae</i> (129) ²	0,25 – 16,0	8,0	8,0
<i>P. multocida</i> (332) ³	8 – 32	16	32
<i>M. hyopneumoniae</i> (43) ⁴	≤0,004 – 0,062	0,016	0,031
<i>M. hyosynoviae</i> (18) ⁵	0,0025 – 0,1	0,005	0,025

Data: ¹ 2008 (DE,ES,UK, IE); ² 2009 (BE,DK,FR,DE,NL,PL,ES,UK); ³ 2007-2011(CZ);

⁴ 2008 (ES,UK); ⁵ 1997 (FR,DE, DK)

Citlivost cílových izolátů z kura domácího a krůt k tiamulinu:

Druh (počet izolátů)	Rozmezí MIC (μg/ml)	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
<i>M. gallisepticum</i> (32) ⁶	≤0,004 – >256	0,008	1,0
<i>M. synoviae</i> (21) ⁷	≤0,004 – 0,5	0,125	0,25
<i>M. meleagridis</i> ⁸	0,0025 – 3,13	0,1	0,25

Data: ⁶ 2008 (NL,ES,UK); ⁷ 2008 (NL,UK); ⁸ 2002

Bylo prokázáno, že tiamulin působí na úrovni ribozomu 70S a primární vazebné místo je na podjednotce 50S a sekundární vazebné místo na místě spojení podjednotek 50S a 30S. Inhibuje tvorbu mikrobiálních proteinů tvorbou biochemicky neaktivních iniciačních komplexů, které brání prodloužení polypeptidového řetězce.

Je možné dosáhnout baktericidní koncentrace, která však představuje 50 – 100 násobek bakteriostatické koncentrace.

Mechanismy odpovědné za rozvoj rezistence *Brachyspira* spp. na pleuromutiliny jsou založeny na mutacích na ribozomálním cílovém místě.

Klinicky významná rezistence na tiamulin vyžaduje kombinace mutací okolo místa vazby tiamulinu. Rezistence vůči tiamulinu může být spojena se sníženou citlivostí k jiným pleuromutilinům.

5.2 Farmakokinetické údaje

Prasata

Po perorálním podání u prasat se tiamulin velmi dobře vstřebává (více než 90 %) a rychle se distribuuje do celého těla. Po jednorázově podané perorální dávce 10 mg a 25 mg tiamulinu na kg ž.hm. byly, podle výsledků mikrobiologických testů, hodnoty 1,03 µg/ml a 1,82 µg/ml a T_{max} 2 hodiny pro obě dávky. Byla prokázáno, že se tiamulin koncentruje v plicích, které jsou cílový orgán, a rovněž v játrech, kde se metabolizuje a vylučuje do žluči (70-85 %), zbytek je vylučován ledvinami (15-30 %). Neabsorbovaný a nemetabolizovaný tiamulin prochází střevem do kolonu, kde se koncentruje.

Koncentrace ve vodě	Vypočítaná denní dávka tiamulinu v mg/kg ž.hm.	Tiamulin (µg/ml)		
		<i>plíce</i>	<i>tonsily</i>	<i>střevní obsah</i>
60 ppm	6,2	1,11	a	2,16
120 ppm	13,2	4,26	a	5,59
180 ppm	20,9	8,5	2,5	18,58

a = pod limitem citlivosti metody

Kur domácí

Po perorálním podání se tiamulin velmi dobře vstřebává (70-95 %) a maximální koncentrace dosahuje během 2-4 hodin (T_{max} 2,85 hodiny). Po jednorázovém perorálním podání dávky 50 mg/kg ž.hm. byla zjištěna mikrobiologickými metodami hodnota C_{max} 4,02 µg/ml, a po podání dávky 25 mg/kg ž.hm. byla zjištěna hodnota 1,86 µg/ml. U osmitýdenních kuřat, koncentrace tiamulinu 0,025 % v pitné vodě navodila průměrnou koncentraci v séru 0,78 µg/ml během 48hodinové doby medikace (rozmezí 1,4-0,45 µg/ml) a při koncentraci 0,0125 % byla zjištěna průměrná koncentrace v séru 0,38 µg/ml (rozmezí 0,65-0,2 µg/ml). Vazba bílkovin byla okolo 50 % (rozmezí 45-52 %).

Tiamulin je distribuován do celého těla a koncentrace byla sledována v játrech a ledvinách (místa vylučování) a plicích (30ti násobek koncentrace v séru) a vejcích. K vylučování dochází zejména žlučí (55-65 %) a ledvinami (15-30 %) a to převážně ve formě mikrobiologicky neaktivních metabolitů, dochází relativně rychle: 99 % dávky během 48 hodin.

Krůta

Koncentrace tiamulinu v séru jsou po jednorázovém perorálním podání dávky 50 mg/kg ž.hm. nižší, maximální koncentrace v séru byla 3,02 µg/ml; po podání 25 mg/kg ž.hm. byla koncentrace v séru 1,46 µg/ml. Tyto hladiny byly dosaženy asi 2-4 hodiny po podání. Pro chovné krůty při dávce 0,025 % tiamulinu, byla průměrná koncentrace v séru 0,36 µg/ml (rozmezí 0,22-0,5 µg/ml). Tiamulin se koncentruje ve vejcích podobně jako u kura domácího.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylparaben (E 216)
Methylparaben (E 218)
Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Ethanol 96 % (V/V)
Čištěná voda

6.2 Hlavní inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 6 měsíců.

Doba použitelnosti po naředění podle návodu: 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento veterinární léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Bílá HDPE lahev o obsahu 1 litr nebo 5 litrů. Lahev je uzavřena polyethylenovým šroubovacím uzávěrem s těsnicí vložkou. Každá lahev je dodávána společně s odměrkou umožňující měření objemů v rozmezí 10 až 75 ml.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, musí být likvidován podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Polígono Industrial La Borda
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

96/024/10-C

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

29.4.2010/26.3.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

Květen 2018

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.