

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

VETMULIN 125 mg/ml raztopina za dajanje v vodo za pitje za prašiče in kokoši

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml vsebuje:

Učinkovina:

tiamulinijev hidrogenfumarat 125 mg
(kar ustreza 101,2 mg tiamulina)

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin	Količinska sestava, če je ta podatek bistven za pravilno dajanje zdravila
metilparahidroksibenzoat (E218)	0,90 mg
propilparahidroksibenzoat	0,10 mg
natrijev hidrogenfosfat, brezvodni	
etanol, 96-odstotni	
voda za injekcije	

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena tekočina.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči in kokoši (nesnice).

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Prašiči:

- Zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva na tiamulin. Pred uporabo tega zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.
- Zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (spirohetozna diareja ali kolitis) pri prašičih, ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*, občutljiva na tiamulin. Pred uporabo tega zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.
- Zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*, občutljiva na tiamulin. Pred uporabo tega zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.
- Zdravljenje in metafilaksa enzootske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, vključno z zapleti, ki se pojavijo zaradi okužb z bakterijo *Pasteurella multocida*, občutljivo na tiamulin. Pred uporabo tega zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.

Kokoši (nesnice):

Zdravljenje in metafilaksa kronične bolezni dihal, ki jo povzroča *Mycoplasma gallisepticum* ter vnetja zračnih vrečk in infekcijskega sinovitis, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*, občutljiva na tiamulin. Pred uporabo tega zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v jati.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite pri živalih, ki bi lahko med zdravljenjem s tiamulinom, najmanj sedem dni pred oziroma po zdravljenju, prejemale pripravke, ki vsebujejo monenzin, narazin ali salinomicin. Lahko se pojavi hudo zaostajanje v rasti ali pogin.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Za informacije o medsebojnem delovanju tiamulina in ionoforov, glejte poglavje 3.8.

3.4 Posebna opozorila

Prašiče z zmanjšanim vnosom vode in/ali poslabšanim splošnim zdravstvenim stanjem, je treba zdraviti parenteralno.

Vnos vode pri pticah je med dajanjem tiamulina lahko zmanjšan. Kaže, da je to odvisno od koncentracije, in sicer pri piščancih 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 4 ml zdravila) v 4 litrih vode, zmanjša vnos vode za približno 10 %, 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 4 ml zdravila) v 2 litrih vode pa za približno 15 %. Ni videti, da bi to imelo neželene učinke na splošno rejno stanje ptic ali učinkovitost zdravila, vendar je treba vnos vode kljub temu pogosto spremljati, zlasti v vročem vremenu.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, je treba pri zdravljenju upoštevati lokalne (regionalne, na ravni kmetije) epidemiološke podatke o občutljivosti ciljnih bakterij.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča razširjenost bakterij, ki so odporne proti tiamulinu.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Osebe z znano preobčutljivostjo za tiamulin ali parabene naj zdravilo dajejo previdno.

Tako zdravilo kot tudi razredčeno zdravilo v vodi za pitje, lahko ob stiku povzroči preobčutljivostne reakcije. Izogibajte se stiku s kožo. Med mešanjem in rokovanjem z zdravilom ne kadite, ne jejte in ne pijte. Pri ravnanju z zdravilom nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz zaščitnih oblačil in rokavic. Po uporabi si umijte roke. V primeru nenamernega razlitja po koži, takoj sperite z obilo čiste vode. Kontaminirana oblačila odstranite.

Preprečiti je treba zaužitje zdravila ali vode z dodanim zdravilom. V primeru nenamernega zaužitja, sperite usta z obilo čiste vode.

V primeru nenamernega zaužitja ali razlitja po koži se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Prašiči:

Zelo redki (< 1 žival / 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri):	Eritem, kožni edem
---	--------------------

Kokoši (nesnice):

Niso znani.

Poročanje o neželenih dogodkih je pomembno, saj omogoča stalno spremljanje varnosti zdravila. Poročila je treba poslati, po možnosti preko veterinarja, bodisi imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ali njegovemu lokalnemu predstavništvu, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodila za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Lahko se uporablja pri prašičih v obdobju brejosti in laktacije.

Ptice v obdobju nesnosti:

Lahko se uporablja pri kokoših v obdobju nesnosti.

3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tiamulin dokazano medsebojno deluje z ionofori, kot so monenzin, salinomycin in narazin, kar lahko povzroči znake, ki se ne razlikujejo od znakov zastrupitve z ionofori. Živali med zdravljenjem ali vsaj 7 dni pred oziroma po zdravljenju s tiamulinom, ne smejo prejemati pripravkov, ki vsebujejo monenzin, salinomycin ali narazin. Lahko pride do hudega zaostajanja v rasti, ataksije, paralize ali pogina. Če se pojavijo znaki medsebojnega delovanja, takoj prenehajte dajati vodo za pitje, ki vsebuje tiamulin, kot tudi krmo, onesnaženo z ionofori. Krmo je treba odstraniti in jo nadomestiti s svežo krmo, ki ne vsebuje kokcidostatikov monenzina, salinomicina ali narazina. Ni podatkov, da bi sočasna uporaba tiamulina in dvovalentnih ionofornih kokcidostatikov, lasalocida in semduramicina, povzročala kakršno koli medsebojno delovanje, medtem ko sočasna uporaba z maduramicinom pri kokoših lahko privede do blagega ali zmernega zaostajanja v rasti. Gre za prehodno stanje, ki se običajno popravi v 3–5 dneh po prekinitvi zdravljenja s tiamulinom.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Dajanje v vodo za pitje.

Navodila za pripravo raztopine zdravila:

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba čim natančneje določiti telesno maso živali. Količina popite zdravilne vode je odvisna od kliničnega stanja živali. Da bi zagotovili pravilno odmerjanje, bo morda treba koncentracijo tiamulina ustrezno prilagoditi.

Na podlagi priporočenega odmerka ter števila in telesne mase zdravljenih živali je treba izračunati natančno dnevno koncentracijo zdravila v skladu z naslednjo formulo:

$$\frac{\text{ml zdravila na kg telesne mase na dan} \times \text{povprečna telesna masa (kg) živali, ki jih je treba zdraviti}}{\text{povprečen dnevni vnos vode (liter/žival)}} = \text{ml zdravila na liter vode za pitje}$$

Za merjenje zahtevane količine zdravila uporabite dovolj natančno merilno napravo. Za pripravo zdravilne vode za pitje uporabite samo čiste vsebnike. Da bi zagotovili homogenost, mešajte zdravilno vodo za pitje vsaj 1 minuto po pripravi.

Pri pripravi večje količine zdravilne vode najprej pripravite koncentrirano raztopino in jo nato razredčite do zahtevane končne koncentracije. Maksimalna topnost zdravila je 200 ml/l.

Zdravilno vodo za pitje je treba osvežiti ali zamenjati vsakih 24 ur.

Da bi se izognili medsebojnemu delovanju med ionofori in tiamulinom, morata veterinar in rejec preveriti, da oznaka na krmi ne navaja vsebnosti salinomycina, monenzina ali narazina.

Da bi se pri piščancih izognili medsebojnemu delovanju tiamulina z nezdružljivimi ionofori, monenzinom, narazinom ali salinomycinom, je treba mešalnice, ki pripravljajo krmo za ptice, obvestiti, da se bo uporabljal tiamulin in da se zato ti kokcidostatiki ne smejo dajati v krmo ali je kontaminirati.

Krmo je treba pred uporabo preveriti na vsebnost ionoforjev, če obstaja sum, da je prišlo do kontaminacije krme.

Če pride do medsebojnega delovanja, takoj prenehajte zdravljenje s tiamulinom in ga nadomestite s svežo vodo za pitje. Takoj, ko je mogoče, odstranite kontaminirano krmo in jo nadomestite s krmo, ki ne vsebuje s tiamulinom nezdružljivih ionoforov.

Prašiči

- Za zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*. Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase (kar ustreza 7 ml zdravila/100 kg telesne mase) na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje od 3 do 5 zaporednih dni, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.
- Za zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitis) pri prašičih, ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*. Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase (kar ustreza 7 ml zdravila/100 kg telesne mase) na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje od 3 do 5 zaporednih dni, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.
- Za zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*. Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase (kar ustreza 7 ml zdravila/100 kg telesne mase) na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje, 5 zaporednih dni.
- Za zdravljenje in metafilakso enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, vključno z zapleti, ki se pojavijo zaradi okužbe z bakterijo *Pasteurella multocida*, občutljivo na tiamulin. Odmerek je 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase (kar ustreza 16 ml zdravila/100 kg telesne mase) na dan, 5 zaporednih dni.

Piščanci (kokoši nesnice)

Za zdravljenje in metafilakso kronične bolezni dihal, ki jo povzroča *Mycoplasma gallisepticum* ter vnetja zračnih vrečk in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*. Odmerek je 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase (kar ustreza 20 ml zdravila/100 kg telesne mase) na dan, 3 do 5 zaporednih dni.

3.10 Simptomi prevelikega odmerjanja (ter morebitni ustrezni nujni ukrepi in protistrupi)

Prašiči

Enkratni peroralni odmerki po 100 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase so pri prašičih povzročili hiperpnejo in neugodje v trebuhu. Pri odmerku 150 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase ni bilo opaziti nobenih učinkov na centralni živčni sistem, razen sedacije. Pri 14-dnevnu dajanju odmerkov po 55 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, je prišlo do prehodnega slinjenja in blagega draženja želodca. Terapevtski indeks tiamulinijevega hidrogenfumarata pri prašičih velja za ustreznega, najmanjši smrtni odmerek ni bil določen.

Kokoši

LD₅₀ pri kokoših je 1090 mg/kg telesne mase. Velja, da je terapevtski indeks tiamulinijevega hidrogenfumarata sorazmerno visok in verjetnost prevelikega odmerjanja majhna, saj se pri dajanju nenormalno visokih koncentracij, zmanjša vnos vode in s tem tudi vnos tiamulinijevega hidrogenfumarata. Klinični znaki akutne toksičnosti pri kokoših so oglašanje, klonični krči in ležanje na boku.

Če se pojavijo znaki zastrupitve, takoj odstranite zdravilno vodo in jo nadomestite s svežo vodo brez zdravila ter uvedite podporno, simptomatsko terapijo.

3.11 Posebne omejitve uporabe in posebni pogoji uporabe, vključno z omejitvami glede uporabe protimikrobnih zdravil in antiparazitikov, da se omeji tveganje za razvoj odpornosti

Ni smiselno.

3.12 Karenca

Prašiči:

Meso in organi: 2 dni (8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, kar ustreza 7 ml zdravila/100 kg telesne mase).

Meso in organi: 4 dni (20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, kar ustreza 16 ml zdravila/100 kg telesne mase).

Kokoši (nesnice):

Meso in organi: 2 dni.

Jajca: Nič dni.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet:

QJ01XQ01

4.2 Farmakodinamika

Tiamulin je polsintetični bakteriostatični antibiotik, ki spada v skupino plevromutilinskih antibiotikov in zavira sintezo bakterijskih beljakovin na ravni ribosomov.

Tiamulin je pokazal visoko stopnjo aktivnosti *in vitro* proti prašičjim in ptičjim vrstam *Mycoplasma*, kot tudi proti grampozitivnim aerobom (streptokokom in stafilokokom), anaerobom (klostridijem), gramnegativnim anaerobom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ter gramnegativnim aerobom (*Pasteurella multocida*).

Tiamulin dokazano deluje na ribosomni podenoti 70S, primarna mesta vezave pa so na podenoti 50S. Kaže, da zavira tvorbo mikrobnih beljakovin tako, da proizvaja biokemično neaktivne iniciacijske komplekse, ki preprečujejo podaljševanje polipeptidne verige.

Pri evropskih izolatih *Brachyspira hyodysenteriae*, zbranih med letoma 1990 in 2012, je bila minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) v razponu med $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ in >16 $\mu\text{g/ml}$, MIK_{50} v razponu med $\leq 0,063$ $\mu\text{g/ml}$ in 4 $\mu\text{g/ml}$ in MIK_{90} v razponu med $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ in >16 $\mu\text{g/ml}$.

Pri evropskih izolatih *Brachyspira pilosicoli* je bila MIK v razponu med (citirano iz 2006–2008–2012) $\leq 0,008$ – 64 $\mu\text{g/ml}$, MIK_{50} v razponu med $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ in $0,125$ $\mu\text{g/ml}$ in MIK_{90} v razponu med $0,25$ $\mu\text{g/ml}$ in 8 $\mu\text{g/ml}$.

Testiranje občutljivosti *Lawsonia intracellularis* je težavno, saj gre za obligatorni znotrajcelični organizem. Podatki o MIK za tiamulin, ugotovljeni za razpoložljive seve rodu *Lawsonia* v EU (citirano iz 2017), so vsi pod ocenjeno vsebnostjo tiamulina v ileumu, ki je $0,63$ $\mu\text{g/ml}$.

Pri evropskih izolatih je bil tiamulin zelo učinkovit proti bakteriji *Mycoplasma hyopneumoniae*, z MIK_{50} $0,016$ $\mu\text{g/ml}$, MIK_{90} $0,062$ $\mu\text{g/ml}$ in razponom MIK med $0,002$ in $0,125$ $\mu\text{g/ml}$ (citirano iz 2014).

Pri novejših evropskih sevih (2005–2013) in starejših globalnih izolatih (pred l. 1997) mikoplazme *Mycoplasma gallisepticum* so bili razponi MIK podobni, in sicer med 0,001 in 0,037 µg/ml, z MIK_{50S} 0,001 in 0,008 µg/ml in MIK_{90S} 0,025 in 0,031 µg/ml. Odpornih sevov niso našli. MIK za mikoplazmo *Mycoplasma synoviae* so bile v razponu med 0,05 in 0,5 µg/ml z MIK_{50S} 0,1 µg/ml in MIK₉₀ 0,25 µg/ml.

4.3 Farmakokinetika

Prašiči

Tiamulinijev hidrogenfumarat se pri prašičih po peroralnem dajanju dobro absorbira (več kot 90 %) in se porazdeli po celem telesu. Po enkratnem peroralnem dajanju 10 mg in 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase sta bili vrednosti C_{max} v serumu pri mikrobiološkem poskusu, 1,03 µg/ml in 1,82 µg/ml, čas T_{max} pa je bil v obeh primerih 2 uri. Dokazano se kopiči v pljučih, polimorfonuklearnih levkocitih in tudi v jetrih, kjer se presnovi in izloči (70–85 %) z žolčem, preostanek pa se izloči prek ledvic (15–30 %). Vezava na serumske beljakovine je približno 30 %. Neabsorbirani ali nepresnovljeni tiamulin prehaja preko črevesja v debelo črevo. Ocenjena koncentracija tiamulina v vsebini debelega črevesa, po dajanju tiamulinijevega hidrogenfumarata v odmerku 8,8 mg/kg telesne mase, je 3,41 µg/ml.

Kokoši (nesnice)

Tiamulinijev hidrogenfumarat se pri kokoših po peroralnem dajanju dobro absorbira (70–95 %) in doseže največje koncentracije po 2–4 urah (T_{max} 2,85 ure). Po enkratnem dajanju odmerka 50 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase je bila vrednost C_{max} v serumu, določena s pomočjo mikrobiološkega poskusa, 4,02 µg/ml, po odmerku 25 mg/kg pa 1,86 µg/ml. V serumu pri 8 tednov starih piščancih je po 48-urnem zdravljenju s tiamulinijevim hidrogenfumaratom v koncentraciji 250 ppm (0,025 %) v vodi za pitje, izmerjena serumska koncentracija 0,78 µg/ml (razpon 1,4 - 0,45 µg/ml), po zdravljenju s koncentracijo 125 ppm (0,0125 %) pa 0,38 µg/ml (razpon 0,65–0,2 µg/ml). Vezava na serumske beljakovine je bila približno 45 %. Porazdeli se po celem telesu in se dokazano kopiči v jetrih, ledvicah (mesti izločanja) in v pljučih (30-kratna serumska raven). Izločanje poteka predvsem preko žolča (55–65 %) in ledvic (15–30 %), v glavnem v obliki mikrobiološko neaktivnih presnovkov, in sicer precej hitro, saj se 99 % odmerka izloči v 48 urah.

Okoljski podatki

Tiamulin v prsti razpada počasi in se lahko z leti kopiči.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 3 mesece.

Rok uporabnosti po raztapljanju v vodi za pitje v skladu z navodili: 24 ur.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem vsebniku, da se zaščiti pred svetlobo.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

Zdravilo je na voljo v naslednjih pakiranjih:

- 1-litrska plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprta z navojno zaporko iz polipropilena (PP) in tesnilnim ploščkom iz polietilena nizke gostote (LDPE).

- 5-litrska posoda iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprta z rebrasto zaporko iz polietilena visoke gostote (HDPE) z obročem, ki ga ni mogoče odpreti brez vidnih poškodb.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

5.5 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Ne odvrzite zdravila v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke.

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo pri uporabi tega zdravila, je treba odstraniti po sistemu vračanja zdravil v skladu z lokalnimi zahtevami oziroma morebitnimi nacionalnimi sistemi zbiranja, ki se uporabljajo za zadevno zdravilo.

6. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Huvepharma NV

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(A) ZA PROMET

DC/V/0651/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 4.2.2019

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

23.10.2024

10. RAZVRSTITEV ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Na veterinarski recept.

Podrobne informacije o tem zdravilu so na voljo v zbirki podatkov Unije o zdravilih (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>).