

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Denagard 450 mg/g granulat do podania w wodzie do picia dla świń, kur i indyków

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: Tiamuliny wodorofumaran 450 mg/g
(odpowiada 365 mg/g tiamuliny)

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do podania w wodzie do picia

Białe do bladożółtych granulki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie Kury
Indyki

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie

i) Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

ii) Leczenie spirochetozy jelitowej świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *Brachyspira pilosicoli* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

iii) Leczenie enteropatii proliferacyjnej świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez bakterie *Lawsonia intracellularis* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

iv) Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez bakterie *Pasteurella multocida* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

v) Leczenie pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

Kury

Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanych przez bakterie *Mycoplasma synoviae* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

Indyki Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanych przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

4.3 Przeciwwskazania

Podczas leczenia tiamuliną oraz na siedem dni przed i siedem dni po jej stosowaniu leczone świny i ptaki nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazynę lub salinomycynę. Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne spowolnienie wzrostu lub śmierć zwierzęcia.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na substancję pomocniczą.

Informacje dotyczące interakcji tiamuliny z jonoforami, patrz punkt 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

W przypadku zmniejszonego poboru wody i/lub osłabienia zwierzę należy leczyć pozajelitowo.

Podczas stosowania tiamuliny u ptaków może nastąpić obniżenie ilości wypijanej wody. Wydaje się, że jest to zależne od stężenia roztworu, przy czym stężenie wodorofumaranu tiamuliny wynoszące 500 mg (co odpowiada 1,11 g produktu) na 4 litry wody może wywołać spadek poboru wody średnio o 10%, a stężenie wodorofumaranu tiamuliny wynoszące 500 mg (co odpowiada 1,11 g produktu) na 2 litry wody - o 15% u kur. Nie wydaje się, by wpływało to niekorzystnie na leczone ptaki ani na skuteczność produktu, jednak spożycie wody, szczególnie w upalne dni, powinno być kontrolowane w krótkich odstępach czasu. U indyków spadek spożycia wody jest bardziej znaczący – spadek o około 20% – i dlatego zaleca się nie przekraczać stężenia 500 mg wodorofumaranu tiamuliny na 2 litry wody pitnej.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Produkt powinien być stosowany na podstawie wykonanych badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie należy prowadzić zgodnie z miejscowymi (regionalnymi lub pochodzącymi z danego gospodarstwa) danymi epidemiologicznymi dotyczącymi wrażliwości bakterii patogennych.

Niewłaściwe stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tiamulinę.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Aby uniknąć dostania się produktu do oczu oraz na powierzchnię skóry, podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy używać osobistej odzieży i sprzętu ochronnego, na które składają się okulary lub gogle ochronne oraz rękawice. Ze względu na właściwości drażniące zaleca się także stosowanie maski przeciwpyłowej dla ograniczenia narażenia poprzez wdychanie.

Po narażeniu lub przypadkowym rozlaniu na skórę, zanieczyszczone miejsce należy przemyć wodą z mydłem. Po przypadkowym dostaniu się produktu do oczu, otwarte oczy należy przepłukać wodą.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi opakowanie produktu.

Osoby o znanej nadwrażliwości na tiamulinę powinny stosować produkt leczniczy weterynaryjny z zachowaniem ostrożności.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podczas stosowania tiamuliny u świń w bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić rumień i nieznaczny obrzęk skóry.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Może być stosowany u świń w ciąży i w okresie laktacji.

Ptaki nieśne:

Może być stosowany u kur nieśnych oraz u kur i indyków hodowlanych.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że tiamulina wykazuje interakcje z jonoforami, takimi jak monenzyna, salinomycyna czy narazyna, i może powodować powstanie objawów identycznych z zatruciem jonoforami. Podczas leczenia tiamuliną oraz na co najmniej 7 dni przed i 7 dni po jej stosowaniu leczone zwierzęta nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazynę lub salinomycynę. Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne spowolnienie wzrostu, ataksję, paraliż lub śmierć zwierzęcia.

W przypadku wystąpienia objawów interakcji, przerwać niezwłocznie podawanie zarówno roztworu leczniczego tiamuliny, jak i paszy zawierającej jonofony. Paszę należy usunąć i zastąpić świeżą paszą niezawierającą kokcydiostatyków - monenzyny, salinomycyny lub narazyny.

Jednoczesne stosowanie tiamuliny z dwuwartościowym jonoforowym kokcydiostatykiem - lazalocydem i semduramycyną nie wydaje się powodować żadnych interakcji. Jednak jednoczesne stosowanie

maduramycyny może powodować u kur spowolnienie wzrostu (łagodne do umiarkowanego). Stan taki jest przejściowy, a powrót do normy następuje w ciągu 3–5 dni po zaprzestaniu podawania tiamuliny.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Zalecenia dotyczące przygotowywania roztworu produktu

W przypadku przygotowywania dużych objętości wody zawierającej produkt leczniczy należy najpierw przygotować roztwór stężony, a następnie rozcieńczyć go wodą do wymaganego stężenia końcowego.

Codziennie należy przygotowywać świeżą wodę zawierającą produkt leczniczy - tiamulinę.

Aby wyznaczyć prawidłową dawkę i uniknąć podania zbyt małej dawki, należy jak najdokładniej określić masę ciała. Ilość pobieranej przez zwierzęta wody z dodatkiem produktu zależy od stanu ich zdrowia. W celu uzyskania prawidłowej dawki należy odpowiednio dostosować stężenie tiamuliny.

W celu uniknięcia interakcji pomiędzy jonoforami a tiamuliną, lekarz weterynarii oraz właściciel zwierząt powinni sprawdzić etykietę znajdującą się na opakowaniu paszy i upewnić się, że pasza nie zawiera salinomycyny, monenzyny czy narazyny.

W przypadku kur i indyków, w celu uniknięcia interakcji pomiędzy niekompatybilnymi jonoforami monenzyną, narazyną, salinomycyną a tiamuliną, należy powiadomić mieszalnię pasz dostarczającą paszę dla ptaków o zamiarze zastosowania tiamuliny co oznacza, że pasza nie może zawierać ani być zanieczyszczona tymi kokcydiostatykami.

W przypadku jakiegokolwiek podejrzenia zanieczyszczenia paszy, przed zastosowaniem należy ją przebadać pod kątem obecności jonoforów.

W przypadku wystąpienia interakcji, przerwać niezwłocznie podawanie wody zawierającej tiamulinę i zastąpić go świeżą wodą do picia. Usunąć jak najszybciej zanieczyszczoną paszę i zastąpić ją paszą niezawierającą jonoforów niekompatybilnych z tiamuliną.

Do obliczenia prawidłowej dawki i zawartości produktu w wodzie należy wykorzystać następujący wzór:

Dawka (w mg produktu na kg	Średnia masa ciała (kg)	masa ciała dziennie
zwierząt		X
----- mg produktu na litr Średnie dzienne spożycie wody (w litrach) na zwierzę na		
dobę wody do picia		

Świnie

i) Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 3 do 5 kolejnych dni w zależności od stopnia nasilenia infekcji i/lub czasu trwania choroby.

ii) Leczenie spirochetozы jelitowej świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *Brachyspira pilosicoli*. Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 3 do 5 kolejnych dni w zależności od stopnia nasilenia infekcji i/lub czasu trwania choroby.

iii) Leczenie enteropatii proliferacyjnej świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez bakterie *Lawsonia intracellularis*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świniom w wodzie do picia przez 5 kolejnych dni.

iv) Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez bakterie *Pasteurella multocida* podatne na tiamulinę. Dawka wynosi 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 5 kolejnych dni.

v) Leczenie pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* podatne na tiamulinę.

Dawka wynosi 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 5 kolejnych dni.

Kury

Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanych przez bakterie *Mycoplasma synoviae*.

Dawka wynosi 25 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 55,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 3 do 5 kolejnych dni.

Indyki

Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanych przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis*.

Dawka wynosi 40 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 88,9 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 3 do 5 kolejnych dni.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Podawanie pojedynczych dawek 100 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała wywołało u świń przyspieszony oddech i objawy dyskomfortu ze strony jamy brzusznej. Przy dawce 150 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała nie zanotowano objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego z wyjątkiem uspokojenia. Przy podawaniu przez 14 dni dawki 55 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała/dzień pojawiło się przejściowe ślinienie się i lekkie podrażnienie żołądka. Uważa się, iż w przypadku świń tiamuliny wodorofumaranu ma odpowiedni indeks terapeutyczny i nie ustalono minimalnej dawki letalnej.

W przypadku drobiu, tiamuliny wodorofumaranu ma stosunkowo wysoki indeks terapeutyczny. Prawdopodobieństwo przedawkowania jest niewielkie, ponieważ podwyższone stężenie wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia powoduje zmniejszenie ilości przyjmowanej wody, a tym samym zawartego w niej leku. LD₅ dla kur wynosi 1090 mg/kg masy ciała, zaś dla indyków – 840 mg/kg masy ciała.

Kliniczne objawy ostrego zatrucia u kur to wokalizacja, skurcze kloniczne i zaleganie w pozycji bocznej, a u indyków: skurcze kloniczne, pozycja boczna lub grzbietowa, ślinienie się i opadanie powiek.

W razie wystąpienia objawów zatrucia natychmiast usunąć wodę zawierającą produkt i zastąpić ją czystą wodą do picia.

4.11 Okres(-y) karencji

Świnie

Tkanki jadalne: 2 dni (8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu)/kg masy ciała)

Tkanki jadalne: 4 dni (20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu)/kg masy ciała)

Kury

Tkanki jadalne: 2 dni

Jaja: zero dni

Indyki

Tkanki jadalne: 6 dni

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego / Pleuromutyliny / tiamulina

Kod ATCvet: QJ 01 XQ 01

Tiamulina jest półsyntetycznym antybiotykiem bakteriostatycznym, należącym do grupy pleuromutyliny. Działa na poziomie rybosomów, hamując syntezę białek u bakterii.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* tiamulina wykazuje wysoką aktywność w stosunku do występujących u świń i ptaków gatunków mykoplazm, a także gram-dodatnich tlenowców (paciorkowców i gronkowców) i beztlenowców (*Clostridia*), gram-ujemnych beztlenowców (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) i gramujemnych tlenowców (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

Wykazano, że tiamulina działa na poziomie rybosomów 70S, a podstawowe miejsce jej wiązania znajduje się w podjednostce 50S. Wydaje się, że hamuje ona produkcję białek bakteryjnych poprzez tworzenie biochemicznie nieaktywnych kompleksów inicjujących, które przeciwdziałają wydłużaniu się łańcucha polipeptydowego.

Stężenie o działaniu bakteriobójczym jest możliwe do osiągnięcia, ale zależy od rodzaju bakterii. Może wynosić jedynie dwukrotność minimalnego stężenia hamującego (MIC) w przypadku *Brachyspira hyodysenteriae* i *Actionobacillus pleuropneumoniae*, ale może być nawet 50–100-krotnie wyższe niż stężenie bakteriostatyczne w przypadku *Staphylococcus aureus*. MIC tiamuliny wobec *Brachyspira hyodysenteriae* jest dwumodalne, co sugeruje zmniejszoną wrażliwość niektórych szczepów na tiamulinę. Ze względu na ograniczenia natury technicznej, trudno określić w badaniach *in vitro* wrażliwość *Lawsonia intracellularis*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Świnie

Po podaniu doustnym tiamuliny wodorofumaran jest u świń dobrze wchłaniany (ponad 90%) i rozprowadzany po całym organizmie. Po pojedynczej dawce doustnej 10 mg i 25 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg m.c., wartość C_{max} w surowicy w teście mikrobiologicznym wyniosła odpowiednio

1,03 µg/ml i 1,82 µg/ml, a czas $T_{\max}$ w obu przypadkach wyniósł 2 godziny. Wykazano, że tiamulina gromadzi się w płucach, w granulocytach, a także w wątrobie, w której jest metabolizowana, a następnie wydalana z żółcią (70–85%). Pozostała część leku wydalana jest przez nerki (15–30%). Wiązanie tiamuliny z białkami osocza wynosi około 30%. Tiamulina, która nie została wchłonięta lub zmetabolizowana, przechodzi jelitami do okrężnicy. Stężenie tiamuliny w zawartości okrężnicy szacuje się na 3,41 µg/ml po podaniu tiamuliny wodorofumaranu w dawce 8,8 mg/kg masy ciała.

Kury U kur tiamuliny wodorofumaranu jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym (70–95%) i osiąga najwyższą koncentrację w ciągu 2–4 godzin ($T_{\max}$ 2,85 godz.). Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg m.c., wartość $C_{\max}$ w surowicy w teście mikrobiologicznym wyniosła 4,02 µg/ml, a po podaniu dawki 25 mg/kg wyniosła 1,86 µg/ml. U kurcząt ośmiotygodniowych po podaniu 250 ppm (0,025%) roztworu tiamuliny wodorofumaranu w wodzie do picia w ciągu 48-godzinnego podawania stężenie produktu w surowicy osiągnęło poziom 0,78 µg/ml (zakres 1,4–0,45 µg/ml), a po podaniu roztworu 125 ppm (0,0125%) osiągnęło poziom 0,38 µg/ml (zakres 0,65–0,2 µg/ml). Wiązanie tiamuliny z białkami osocza wynosiło około 45%. Tiamulina jest dobrze rozprowadzana po organizmie. Wykazano, że najwyższe stężenia osiąga w wątrobie i w nerkach (miejsca wydalania) oraz w płucach (stężenie 30 razy wyższe niż w surowicy). Wydalanie następuje głównie przez drogi żółciowe (55–65%) i nerki (15–30%), w większości w postaci mikrobiologicznie nieaktywnych metabolitów, i jest bardzo szybkie – 99% dawki jest wydalana w ciągu 48 godzin.

Indyki U indyków poziom stężenia tiamuliny wodorofumaranu w surowicy jest niższy. Przy pojedynczej dawce 50 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała $C_{\max}$ w surowicy wynosi 3,02 µg/ml, a przy dawce 25 mg/kg – 1,46 µg/ml. Poziom ten jest osiągany po około 2–4 godzinach od podania. W stadach rodzicielskich, którym podano 0,025% roztwór wodorofumaranu tiamuliny średni jego poziom w surowicy wyniósł 0,36 µg/ml (zakres 0,22–0,5 µg/ml). Wiązanie tiamuliny z białkami osocza wynosiło około 50%.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące

Okres ważności po rozcieńczeniu lub rozpuszczeniu zgodnie z instrukcją: roztwór pozostaje stabilny przez 24 godziny

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Formowana torba foliowa zawierająca 1112 g i 5000 g produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str.4
27472 Cuxhaven Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

491/98

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

07/07/2017

**10 DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy