

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Entemulin 450 mg/g zrnca za dajanje v vodo za pitje za prašiče, kokoši in purane

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak gram vsebuje:

Učinkovina:

tiamulinijev hidrogenfumarat ... 450 mg (ustreza 365 mg tiamulinske baze)

Pomožne snovi:

Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin

laktoza monohidrat

Drobna bela kristalinična zrnca.

3. KLINIČNI PODATKI

3.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči, kokoši in purani.

3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

Prašiči

i) Zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča na tiamulin občutljiva *Brachyspira hyodysenteriae*, Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

ii) Zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča na tiamulin občutljiva *Brachyspira pilosicoli*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

iii) Zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa) pri prašičih, ki jo povzroča na tiamulin občutljiva *Lawsonia intracellularis*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

iv) Zdravljenje in metafilaksa enzooske pljučnice, ki jo povzroča na tiamulin občutljiva *Mycoplasma hyopneumoniae*, vključno z zapleti, ki jih povzroča na tiamulin občutljiva *Pasteurella multocida*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

v) Zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča na tiamulin občutljiv *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

Kokoši

Zdravljenje in metafilaksa kronične bolezni dihal (CRD), ki jo povzroča *Mycoplasma gallisepticum*, ter vnetja zračnih vreč in infekciозnega sinovitisa, ki ju povzroča na tiamulin občutljiva *Mycoplasma synoviae*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v jati.

Purani

Zdravljenje in metafilaksa infekciозnega sinusitisa in vnetja zračnih vreč, ki ju povzročajo na tiamulin občutljive *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*. Pred uporabo zdravila je treba dokazati prisotnost bolezni v jati.

3.3 Kontraindikacije

Ne uporabite pri živalih, ki bi lahko med zdravljenjem s tem zdravilo ali vsaj sedem dni pred ali po zdravljenju prejemale zdravila, ki vsebujejo monenzin, narazin ali salinomycin. Lahko pride do hudega zaostajanja v rasti ali pogina.

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

Živali, ki premalo pijejo (zmanjšan vnos vode) in/ali oslABLJENE živali je treba zdraviti parenteralno. Količina popite vode je lahko pri pticah med zdravljenjem s tiamulinom zmanjšana. Kaže, da je zmanjšanje popite vode pri kokoših odvisno od koncentracije, in sicer 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 1,11 g zdravila) v 4 litrih vode zmanjša vnos za približno 10 %, 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 1,11 g zdravila) v 2 litrih vode pa za 15 %. Ni bilo opaženo, da bi to imelo neželene učinke na splošno stanje ptic ali učinkovitost zdravila, vendar je treba vnos vode spremljati v pogostih intervalih, zlasti ob vročem vremenu. Pri puranih je pojav izrazitejši – vnos vode se zmanjša za približno 20 %, zato je priporočljivo, da se ne preseže odmerka 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata v 2 litrih vode za pitje.

3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnega(-ih) patogena(-ov). Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na epidemioloških informacijah in poznavanju občutljivosti ciljnih patogenov na ravni kmetije ali na lokalni/regionalni ravni. Uporaba zdravila naj bo v skladu z uradnimi, nacionalnimi in regionalnimi doktrinami protimikrobnega zdravljenja.

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

Potrebno se je izogibati neupravičeni in ponavljajoči se oz. daljši uporabi zdravila. Za izboljšanje zdravstvenega statusa črede/jate je treba slediti dobrim upravljaljskim praksam, kot so dobra higiena, ustrezna ventilacija in izogibanje preveliki naseljenosti.

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

Pri mešanju se izogibamo neposrednemu stiku zdravila s kožo, očmi in sluznicami.

Pri ravnanju z zdravilom nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz zaščitnih očal, maske (z respiratorjem za enkratno uporabo, skladnim z evropskim standardom EN 149, ali z respiratorjem za večkratno uporabo, skladnim z evropskim standardom EN 140, ki ima nameščen filter, skladen z evropskim standardom EN 143) ter rokavice iz gume ali lateksa.

V primeru nenamernega stika s kožo ali sluznico, prizadete dele takoj temeljito izperemo z vodo in slečemo kontaminirano obleko, ki je bila v neposrednem stiku s kožo.

V primeru nenamernega stika z očmi, jih takoj temeljito izperemo z obilo čiste vode. Če pride do draženja, se posvetujte z zdravnikom in mu pokažite navodila za uporabo ali ovojnino.

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

Osebe z znano preobčutljivostjo za tiamulin naj zdravilo dajejo previdno.

Po uporabi si temeljito umijte roke z milom in vodo.

Posebni previdnostni ukrepi za varovanje okolja:

Ni smiselno.

3.6 Neželeni dogodki

Prašiči:

Redki (1 do 10 živali / 10.000 zdravljenih živali):	Spremembe na koži: eritem, kožni edem (blag)
--	--

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, bodisi pristojnemu nacionalnemu organu prek nacionalnega sistema za poročanje. Glejte navodilo za uporabo za ustrezne kontaktne podatke.

3.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Lahko se uporablja v obdobju brejosti in laktacije.

Ptice v obdobju nesnosti:

Lahko se uporablja pri kokoših v obdobju nesnosti ter pri matičnih jatah kokoši in puranov.

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 jih ni mogoče ločiti od zastrupitve z ionofori. Živali med zdravljenjem s tiamulinom in vsaj 7 dni pred, oziroma 7 dni po zdravljenju ne smejo prejemati zdravil, ki vsebujejo monenzin, salinomycin ali narazin. Lahko namreč pride do hudega zastoja v rasti, ataksije, paralize ali pogina.

Če se pojavijo znaki medsebojnega delovanja, je treba takoj prenehati z dajanjem vode za pitje, ki vsebuje tiamulin, kot tudi krme, kontaminirano z ionofori. Krmo je treba odstraniti in jo zamenjati s svežo krmo, ki ne vsebuje kokcidiostatikov monenzina, salinomicina in narazina.

Ni videti, da bi sočasna uporaba tiamulina in divalentnih kokcidiostatičnih ionoforov lasalocida in semduramicina povzročala kakršno koli medsebojno delovanje, medtem ko sočasna uporaba z maduramicinom pri kokoših lahko vodi do blagega ali zmernega zaostajanja v rasti. Pojav je prehodni in do okrevanja običajno pride v 3–5 dneh po prenehanju dajanja tiamulina.

3.9 Poti uporabe in odmerjanje

Dajanje v vodo za pitje.

Navodila za pripravo raztopine zdravila:

Kadar potrebujete velike količine zdravilne vode, najprej pripravite koncentrirano raztopino (maksimalna koncentracija je od 50 do 60 g zdravila na liter vode), ki jo nato redčite, da dobite potrebno končno koncentracijo.

Vsak dan pripravite svežo raztopino vode za pitje z dodanim tiamulinom.

Zagotoviti je treba, da v času, ko živali prejemajo vodo z zdravilo, nimajo dostopa do vode brez primešanega zdravila.

Po končanem zdravljenju je treba ves napajalni sistem ustrezno očistiti, da se prepreči vnos subterapevtskih količin učinkovine.

Da bi zagotovili pravi odmerek, je treba čim bolj natančno določiti telesno maso živali.

Količina zaužite zdravilne vode je odvisna od kliničnega stanja živali. Da bi lahko zagotovili pravilno odmerjanje, bo morda treba koncentracijo tiamulina ustrezno prilagoditi.

Da bi se izognili medsebojnemu delovanju med ionofori in tiamulinom, morata veterinar in kmet preveriti deklaracijo na krmi, da le-ta ne vsebuje salinomicina, monenzina in narazina.

Da bi se izognili medsebojnemu delovanju med nezdržljivimi ionofori monenzinom, narazinom in salinomicinom ter tiamulinom pri kokoših in puranih, je treba obrate za pripravo ptičje krme obvestiti, da bo uporabljen tiamulin in, da zato učinkovine za zdravljenje kokcidioze ne smejo biti vključeni v krmo ali jo kontaminirati.

V primeru kakršnega koli suma na kontaminacijo krme, je treba krmo pred uporabo testirati na vsebnost ionoforov.

Če pride do medsebojnega delovanja, takoj prenehajte z dajanjem tiamulina in vodo z dodanim tiamulina zamenjajte s svežo vodo za pitje. Čim je to mogoče, odstranite kontaminirano krmo in jo zamenjajte s krmo, ki ne vsebuje s tiamulinom nezdržljivih ionoforov.

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

$$\frac{\text{x mg zdravila/ kg telesne mase na dan} \times \text{povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{povprečna dnevna poraba vode (l/žival)}} = \text{x mg zdravila na liter vode za pitje}$$

Prašiči

i) Za zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*: 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/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.

ii) Za zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*: 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/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.

iii) Za zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*: 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje 5 zaporednih dni.

iv) Za zdravljenje in metafilakso enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, vključno z zapleti, ki jih povzroča *Pasteurella multocida*: 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, 5 dni zaporednih dni.

v) Za zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, 5 dni zaporednih dni.

Kokoši

Za zdravljenje in metafilakso kronične bolezni dihal, ki jo povzroča *M. gallisepticum*, ter vnetja zračnih vreč in i infekciозnega sinovitisa, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*: 25 mg

tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 55,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, od 3 do 5 zaporednih dni.

Purani

Za zdravljenje in metafilakso infektivnega sinusitisa in vnetja zračnih vreč, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*: 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 88,9 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, od 3 do 5 zaporednih dni.

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

Pri prašičih je enkratni peroralni odmerek 100 mg/kg telesne mase povzročili hiperpnejo in nelagodje v trebuhu. Pri odmerku 150 mg/kg telesne mase niso opazili nobenih vplivov na delovanje osrednjega živčevja razen zaspanosti. Pri 14-dnevnem zdravljenju z odmerkom 55 mg/kg telesne mase se je pojavilo pretirano slinjenje in blago draženje želodca. Tiamulin ima pri prašičih razmeroma visok terapevtski indeks. Minimalni smrtni odmerek za prašiče ni bil določen.

Pri perutnini ima tiamulin visok terapevtski indeks. Verjetnost prevelikega odmerjanja je zmanjšana, ker je vnos vode omejen. Vnos tiamulina se zmanjša tudi, če so dodane nenavadno velike koncentracije zdravila.

LD₅₀ pri kokoših je 1090 mg/kg telesne mase, pri puranih pa 840 mg/kg telesne mase.

Klinični znaki akutne toksičnosti pri kokoših so oglašanje, klonični krči in ležanje na boku. Pri puranih se ob akutni toksičnosti pojavijo klonični krči, ležanje na boku ali hrbtu, slinjenje in zaspanost.

Če se pojavijo znaki akutne zastrupitve, takoj odstranimo medicirano vodo za pitje in jo nadomestimo s svežo vodo brez zdravila.

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 (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase).

Meso in organi: 4 dni (20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase).

Kokoši

Meso in organi: 2 dni.

Jajca: Nič dni.

Purani

Meso in organi: 6 dni.

4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

4.1 Oznaka ATC vet: QJ01XQ01

4.2 Farmakodinamika

Tiamulin ima visoko aktivnost *in vitro* proti prašičjim in ptičjim vrstam *Mycoplasma* spp., po Gramu pozitivnim aerobom (streptokokom in stafilokokom), anaerobom (klostridijem), po Gramu negativnim anaerobom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) in po Gramu negativnim aerobom (*Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*).

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

Baktericidne koncentracije se lahko dosežejo, vendar so odvisne od vrste bakterije. Ta koncentracija je lahko tako malo kot samo dvakratna vrednost MIK, in sicer pri bakterijah *Brachyspira hyodysenteriae* in *Actinobacillus pleuropneumoniae*, pri *Staphylococcus aureus* pa je od 50- do 100-krat večja od bakteriostatske. Porazdelitev MIK za tiamulin proti bakteriji *Brachyspira hyodysenteriae* je bimodalna, kar kaže na zmanjšano občutljivost nekaterih sevov za tiamulin. Zaradi tehničnih omejitev je težko izvesti *in vitro* testiranje občutljivosti za bakterijo *Lawsonia intracellularis*.

4.3 Farmakokinetika

Prašiči

Tiamulinijev hidrogenfumarat se pri prašičih po peroralnem vnosu dobro absorbira (več kot 90 %) in se porazdeli po vsem telesu. Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg in 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase sta bili vrednosti C_{max} , določeni z mikrobiološkim testom, 1,03 µg/ml oziroma 1,82 µg/ml, čas t_{max} pa je bil v obeh primerih 2 uri. Dokazano se koncentrira v pljučih, polimorfonuklearnih levkocitih in tudi v jetrih, kjer se presnovi in izloči (70–85 %) z žolčem, preostanek pa se izloči skozi ledvice (15–30 %). Stopnja vezave na serumske beljakovine je približno 30 %. Neabsorbirani ali nepresnovljeni tiamulin prehaja skozi prebavila v debelo črevo in se tam koncentrira. Ocenjena koncentracija tiamulina v vsebini debelega črevesa je 3,41 µg/ml po dajanju tiamulinijevega hidrogenfumarata v odmerku 8,8 mg/kg telesne mase.

Kokoši

Pri kokoših se tiamulin po peroralni uporabi dobro absorbira (70–95 %) in doseže maksimalno koncentracijo po 2 do 4 urah (T_{max} 2,85 ure). Po enkratnem peroralnem odmerku po 50 mg na kg telesne mase je C_{max} 4,02 µg/ml v serumu in 1,86 µg/ml po enkratnem peroralnem odmerku po 25 mg/kg telesne mase. V serumu pri 8 tednov starih piščancih je po 48-urnem zdravljenju z 0,025 % tiamulinom v vodi za pitje izmerjena serumska koncentracija 0,78 µg/ml (1,4–0,45 µg/ml), po zdravljenju z 0,0125 % tiamulinom pa 0,38 µg/ml.

Na beljakovine se veže približno 45 % tiamulina.

Tiamulin se porazdeli po celem telesu. Dokazano je, da se nabira v jetrih in ledvicah (mesta izločanja) ter v pljučih (30-kratna serumska raven). Izločanje v obliki mikrobiološko neaktivnih metabolitov poteka predvsem prek žolča (55–65%) in ledvic (15–30%) in je precej hitro (v 48 urah se izloči 99 % odmerka).

Purani

Pri puranih so serumske ravni tiamulina po enkratnem odmerku po 50 mg in 25 mg/kg telesne mase nižje. Največje serumske koncentracije so bile 3,02 µg/ml in 1,46 µg/ml. Izmerjene vrednosti so bile največje 2 do 4 ure po dajanju. Pri puranih za vzrejo, ki so prejeli 0,025 % tiamulin, je povprečna serumska raven znašala 0,36 µg/ml (0,22–0,5 µg/ml). Na beljakovine se veže približno 50 % tiamulina.

Okoljski podatki

Tiamulin je obstojen v prsti.

5. FARMACEVTSKI PODATKI

5.1 Glavne inkompatibilnosti

Niso znane.

5.2 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 4 mesece.

Rok uporabnosti po raztapljanju ali rekonstituciji v skladu z navodili: 24 ur.

5.3 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

5.4 Vrsta in sestava stične ovojnine

PET/AL/LDPE vreča, ki vsebuje 1 kg, 5 kg ali 10 kg zrnč. Vreča je po polnjenju toplotno zavarjena.

Papir/Papir/HDPE vreča, ki vsebuje 1 kg, 5 kg ali 10 kg zrnč. Vreča je po polnjenju zašita.

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

KRKA, d.d., Novo mesto

7. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

DC/V/0383/001

8. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 24.01.2012

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

13.09.2024

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>).