

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Entemulin 450 mg/g zrnca za uporabo v pitni vodi za prašiče, kokoši in purane

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En gram vsebuje:

Zdravilna učinkovina:

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

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca za uporabo v pitni vodi.
Drobna bela kristalinična zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči, kokoši (brojlerji, jarkice, nesnice in kokoši za vzrejo), purani (purani za vzrejo in mlade purice).

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Prašiči

- i) Zdravljenje dizenterije prašičev, ki jo povzročajo občutljivi sevi *Brachyspira hyodysenteriae*, ter dodatnih zapletov, ki jih povzročata *Fusobacterium* spp. in *Bacteroides* spp.
- ii) Zdravljenje prašičjega respiratornega kompleksa (PRDC), ki ga povzročajo *M. hyopneumoniae* in virusi, na primer PRRS in prašičje influence, ter dodatnih zapletov zaradi okužbe s *P. multocida* in *A. pleuropneumoniae*.
- iii) Zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča okužba z *A. pleuropneumoniae*.

Kokoši

Preprečevanje in zdravljenje kronične respiratorne bolezni (CRD) in aerosakulitisa, ki ju povzročata *M. gallisepticum* in *M. synoviae*.

Purani

Preprečevanje in zdravljenje infekcijskega sinuzitisa in aerosakulitisa, ki ju povzročajo *M. gallisepticum*, *M. synoviae* in *M. meleagridis*.

4.3 Kontraindikacije

Med zdravljenjem z zdravilom ter vsaj 7 dni pred zdravljenjem ali po zdravljenju živali ne smejo jesti krme, ki vsebuje monenzin, narazin ali salinomycin, saj lahko povzroči hud zastoj rasti ali smrt.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Preprečiti moramo medsebojno delovanje tiamulina in nekompatibilnih ionoforov, kot so monenzin, narazin in salinomycin, zato moramo obvestiti veterinarja in rejca, da omenjeni pripravki ne smejo biti dodani krmi niti je ne smejo onesnažiti.

Hkratna uporaba tiamulina in ionofornega kokcidiostatika maduramicina lahko povzroči blag ali zmeren zastoj rasti pri piščancih. Stanje je prehodno in se običajno izboljša 3 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s tiamulinom. Kaže, da tiamulin ter ionofora lasalocid ali semduramicin medsebojno ne učinkujejo.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Zaužitje zdravila se pri živalih lahko spremeni zaradi bolezni. Če ne popijejo dovolj medicirane vode, jih moramo, če je možno, zdraviti parenteralno.

Ko živali popijejo medicirano vodo, jim damo svežo.

Zdravilo uporabljamo na podlagi testa občutljivosti bakterij za antibiotike in upoštevamo uradno nacionalno in regionalno politiko uporabe antibiotikov.

Drugačna uporaba zdravila, kot je predpisana v povzetku glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča prevalenco bakterij, odpornih na tiamulin.

Izogibati se moramo neupravičeni in ponavljajoči se oz. daljši uporabi zdravila. Ob tem moramo slediti dobri upravljalni praksi, ki prispeva k boljšemu zdravstvenemu statusu črede/jate (npr. dobra higiena, pravilna ventilacija in izogibanje preveliki naseljenosti v hlevu).

Če v 5 dneh ni kliničnega odziva, zdravljenje prekinemo ter preverimo diagnozo in terapijo.

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 pripravi zdravila nosimo osebno zaščitno opremo, ki jo sestavljajo zaščitna očala, maska (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 s čisto vodo.

Če pride do draženja, se posvetujemo z zdravnikom in mu pokažemo priložena navodila za uporabo ali ovojnino.

V primeru nenamernega zaužitja, se takoj posvetujemo z zdravnikom in mu pokažemo priložena navodila za uporabo ali ovojnino.

Osebe z znano preobčutljivostjo na tiamulin naj bodo pri delu z zdravilom previdne.

Po uporabi roke temeljito umijemo z milom in izperemo s čisto vodo.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

V redkih primerih se lahko pri prašičih, ki se zdravijo s tiamulinijevim hidrogenfumaratom, pojavi eritem ali blag edem kože.

Med uporabo tiamulinijevega hidrogenfumarata lahko ptice manj pijejo. Kaže, da je to odvisno od koncentracije zdravila: 0,025 % tiamulinijev hidrogenfumarat zmanjša vnos za približno 15 %, 0,0125 % tiamulinijev hidrogenfumarat pa za 10 %. Kaže, da nima neželenih učinkov na splošno stanje perjadi ali učinkovitost zdravila, vendar moramo vnos vode pogosto nadzirati, še posebno v vročem vremenu.

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Prašiči: Zdravilo se lahko uporablja v obdobju brejosti in laktacije.

Kokoši in purani: Zdravilo se lahko uporablja v obdobju nesnosti in vzreje. Dokazano je, da nima neželenih učinkov na nesnost, plodnost in valjivost pri kokoših in puranih.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri prašičih moramo preprečiti medsebojno delovanje tiamulina in nekompatibilnih ionoforov, kot so monenzin, narazin in salinomycin, zato se moramo prepričati, da snovi niso bile dodane krmi niti je niso onesnažile.

Pri vzreji kokoši in puranov moramo preprečiti medsebojno delovanje tiamulina in nekompatibilnih ionoforov, kot so monenzin, narazin in salinomycin, zato moramo proizvajalca krmil obvestiti, da bo uporabljen tiamulin in da omenjeni nekompatibilni pripravki ne smejo biti dodani krmi niti je ne smejo onesnažiti. Krmilo mora biti pred uporabo testirano glede vsebnosti ionoforov, če obstaja sum, da bi lahko bilo onesnaženo. Če se pojavi medsebojno delovanje, nemudoma prenehamo pripravljati medicirano vodo za pitje s tiamulinom in jo nadomestimo s svežo vodo. Takoj odstranimo onesnaženo krmo in jo zamenjamo s takšno, v kateri ni ionoforov, ki so nekompatibilni s tiamulinom.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Prašiči

i) Zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, ter dodatnih zapletov, ki jih povzročata *Fusobacterium* spp. in *Bacteroides* spp.

Prašičem dajemo v vodo za pitje po 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan, 3 do 5 dni zapored, odvisno od resnosti in trajanja okužbe. Odmerek običajno dosežemo z dodajanjem 0,006 % tiamulinijevega hidrogenfumarata.

ii) Dopolnilno zdravljenje PRDC, ki ga povzročajo *M. hyopneumoniae* in virusi, ter dodatnih zapletov zaradi okužbe s *P. multocida* in *A. pleuropneumoniae*

Prašičem dajemo po 15 do 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan, 5 do 10 dni zapored. Odmerek običajno dosežemo z dodajanjem 0,012 % do 0,018 % tiamulinijevega hidrogenfumarata v vodo za pitje.

iii) Zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča okužba z *A. pleuropneumoniae*

Prašičem dajemo po 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan, 5 dni zapored. Odmerek običajno dosežemo z dodajanjem 0,018 % tiamulinijevega hidrogenfumarata v vodo za pitje.

Za 0,006 % raztopino tiamulinijevega hidrogenfumarata odmerimo 1 g zdravila v 7,5 litra vode. Za 0,012 % raztopino tiamulinijevega hidrogenfumarata odmerimo 1 g zdravila v 3,75 litra vode. Za 0,018 % raztopino tiamulinijevega hidrogenfumarata odmerimo 1 g zdravila v 2,5 litra vode.

Kadar potrebujemo velike količine medicirane vode, najprej pripravimo koncentrirano raztopino (maksimalna koncentracija je od 50 do 60 g zdravila na liter vode), ki jo nato redčimo tako, da dobimo končno koncentracijo. Vsak dan pripravimo svežo raztopino medicirane vode za pitje s tiamulinom.

Kokoši

i) Za preprečevanje kronične respiratorne bolezni (CRD) in aerosakulitisa, ki ju povzročata *M. gallisepticum* in *M. synoviae*

Brojlerji: 0,0125% - 0,025% tiamulinijevega hidrogenfumarata dajemo v vodo za pitje 3 dni zaporedoma v prvem tednu življenja, nato en ali dva dneva vsake 3-4 tedne glede na stopnjo ogroženosti.

Nadomestne mlade kokoši nesnice: 0,0125% - 0,025% tiamulinijevega hidrogenfumarata dajemo v vodo za pitje 3 dni zaporedoma v prvem tednu življenja, nato en ali dva dneva vsake 4-6 tednov glede na stopnjo ogroženosti.

Kokoši nesnice in kokoši za vzrejo: 0,0125% tiamulinijevega hidrogenfumarata dajemo v vodo za pitje 3 dni zaporedoma vsake 4 tedne od začetka nesne sezone glede na stopnjo ogroženosti.

ii) Zdravljenje kronične respiratorne bolezni (CRD) in aerosakulitisa, ki jih pri nadomestnih brojlerjih, kokoših nesnicah in kokoših za vzrejo povzročata *M. gallisepticum* in *M. synoviae*. Tiamulinijev hidrogenfumarat v koncentraciji 0,025% dajemo v vodo za pitje 3-5 dni.

Odmerki 0,025 % tiamulinijevega hidrogenfumarata v vodi za pitje, glede na starost živali:

- brojlerji, stari 4 tedne 30 mg/kg telesne mase
- nadomestne mlade kokoši nesnice, stare 10 tednov 30 mg/kg telesne mase
- kokoši nesnice 25 mg/kg telesne mase

V tabeli je informativni pregled vrednosti za preprečevanje in zdravljenje bolezni pri perutnini.

Koncentracija tiamulina v vodi za pitje	Voda v litrih na 100 g zdravila	Zdravilo v gramih na 100 litrov vode za pitje
0,025 %	180	55,6
0,0125 %	360	27,8

	Starost ptic (v tednih)	Količina vode za pitje na dan (v litrih)	Zdravilo (v gramih)	Končna koncentracija (v %)
Preprečevanje	1	18	5	0,0125
	4	60	27,5	0,02
	6	80	35	0,02
	9	110	50,6	0,02
Zdravljenje	4	60	33,3	0,025
	6	80	44,4	
	8	100	55,6	
	10	120	66,7	
	12	140	77,8	
	14	160	88,9	
	16	180	100	
	18	200	111,1	
	20	220	122,2	
	23	250	138,9	

Purani

i) Za preprečevanje infekcijskega sinuzitisa in aerosakulitisa, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma meleagridis* in *Mycoplasma synoviae*

Pitani purani (brojlerji): 0,025% tiamulin dajemo v vodo za pitje 3 dni v prvem tednu življenja, nato 1-3 dni v 4-6 tedenskih presledkih, odvisno od ogroženosti.

Purani za vzrejo: 0,025% tiamulin dajemo v vodo za pitje 3-5 dni v 4 tedenskih presledkih, odvisno od ogroženosti.

ii) Za zdravljenje infekcijskega sinuzitisa in aerosakulitisa, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma meleagridis* in *Mycoplasma synoviae*

Pitani purani (brojlerji): 0,025 % tiamulin dajemo v vodo za pitje 3 do 5 dni.

Odmerki 0,025 % tiamulinijevega hidrogenfumarata v vodi za pitje, glede na starost živali:

- 1 teden stari purani 70 mg/kg

– 4 tedne stari purani	50 mg/kg
– 8 tednov stari purani	25–30 mg/kg
– 20 tednov stari purani	20 mg/kg

Za pripravo 0,025 % raztopine tiamulinijevega hidrogenfumarata v 2 litra vode dodamo 1,1 g zdravila. Za pripravo 0,0125 % raztopine tiamulinijevega hidrogenfumarata v 4 litre vode dodamo 1,1 g zdravila.

Kadar potrebujemo velike količine medicirane vode, najprej pripravimo koncentrirano raztopino (maksimalna koncentracija je od 50 do 60 g zdravila na liter vode), ki jo nato redčimo tako, da dobimo končno koncentracijo. Vsak dan pripravimo svežo raztopino medicirane vode za pitje s tiamulinom.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Pri prašičih so enkratni peroralni odmerki po 100 mg/kg telesne mase povzročili hiperpnejo in neugodje v trebuhu. Pri odmerku po 150 mg/kg telesne mase razen zaspanosti niso opazili nobenih vplivov na delovanje osrednjega živčevja. Pri 14-dnevem zdravljenju z odmerki po 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 prašiča ni znan.

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

LD₅₀ pri kokoših je 1290 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.

4.11 Karenca

Prašiči

Meso in organi: 4 dni.

Kokoši

Meso in organi: 2 dni.

Jajca: 0 dni.

Purani

Meso in organi: 5 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: antibiotiki za sistemsko uporabo, plevromutilini.

Oznaka ATCvet: QJ01XQ01.

Tiamulin je polsintetični bakteriostatični antibiotik, ki spada v plevromutilinsko skupino antibiotikov, deluje pa tako, da zavira sintezo bakterijskih beljakovin na ribosomih.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Dokazano je bilo, da tiamulin *in vitro* deluje proti mikoplazmam pri prašičih in ptičih, proti grampozitivnim aerobom (stafilokokom in streptokokom) in anaerobom (*Clostridia*), gramnegativnim

anaerobom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Bacteroides* spp. in *Fusobacterium* spp.) ter proti gramnegativnim aerobnim bakterijam (*Actinobacillus pleuropneumoniae*). Tiamulin ni učinkovit proti mikroorganizmom iz družine *Enterobacteriaceae*, npr. proti bakterijam *Salmonella* ali *Escherichia coli*.

Spekter protimikrobnega delovanja tiamulina

Organizem	MIK (µg/ml)	MIK ₅₀ (µg/ml)	MIK ₉₀₋₉₀ (µg/ml)
<i>B. hyodysenteriae</i>	0,3–3,8	0,3	1,7
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,25–1,0	-	-
<i>F. necrophorum</i>	0,39	-	-
<i>A. pleuropneumoniae</i>	3,0–10,0	5,0	6,0
<i>P. multocida</i>	1,9–31,2	-	-
<i>M. hyopneumoniae</i>	0,08–0,34	0,06	0,20
<i>M. gallisepticum</i>	0,0005–0,25	0,001	0,025
<i>M. synoviae</i>	0,05–0,5	0,1	0,25
<i>M. meleagridis</i>	0,025–3,13	0,1	0,25

Dokazano je, da deluje na ribosomni podenoti 70S, primarno vezno mesto pa je na podenoti 50S in morda na sekundarnem mestu, kjer se stikata podenoti 50S in 30S. Kaže, da proizvodnja mikrobnih beljakovin zavira s proizvodnjem biokemično neaktivnih iniciacijskih kompleksov, ki preprečujejo podaljševanje polipeptidne verige.

Baktericidne koncentracije lahko doseže pri vrednostih, ki za 50- do 100-krat presegajo bakteriostatično raven.

5.2 Farmakokinetični podatki

Prašiči

Pri prašičih se tiamulin po peroralni uporabi dobro absorbira (nad 90 %) in porazdeli po celem telesu. Po enkratnem peroralnem odmerku po 10 mg ali 25 mg tiamulina na kg telesne mase je C_{max} pri mikrobiološkem preizkusu znašal 1,03 µg/ml ali 1,82 µg/ml, T_{max} pa je bil v obeh primerih 2 uri. Dokazano je, da se tiamulin kopiči v pljučih, ciljnim tkivu in tudi v jetrih, kjer se presnavlja in izloča (70–85 %) z žolčem, preostanek pa se izloči prek ledvic (15–30 %). Tiamulin, ki se ne absorbira ali presnovi, se po črevesju prenese v debelo črevo, kjer se nabira.

Koncentracija v vodi za pitje	Dnevni odmerek tiamulina (mg/kg telesne mase)	Učinkovanje tiamulina (µg/ml)		
		Pljuča	Mandlji	Črevesna vsebina
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 mejo dovzetnosti za preizkus

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 50 % (45–52 %) 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). Tiamulin se v jajcih kopiči podobno kot pri kokoših.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Laktoza monohidrat.

6.2 Inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju vsebnika: 4 mesece.

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

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PET/AL/LDPE-vreče po 1 kg, 5 kg ali 10 kg zrn so po polnjenju toplotno zavarjene.

Papirne/Papir/HDPE-vrečke po 1 kg, 5 kg ali 10 kg zrn so po polnjenju zašite.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

DC/V/0383/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 24.01.2012

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 21.12.2016

10 DATUM REVIZIJE BESEDILA

17.10.2018

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

