

**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:

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

### Pomožne snovi:

<b>Kakovostna sestava pomožnih snovi in drugih sestavin</b>
---

laktoza monohidrat
--------------------

Drobna bela kristalinična zrnca.

## 3. KLINIČNI PODATKI

### 3.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči, kokoši (brojlerji, jarkice, nesnice in matične jate), purani (purani za pitanje in matične jate).

### 3.2 Indikacije za uporabo za vsako ciljno živalsko vrsto

#### 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*.

### 3.3 Kontraindikacije

Med zdravljenjem z zdravilom ter vsaj 7 dni pred in po zdravljenju, živali ne smejo jesti krme, ki vsebuje monenzin, narazin ali salinomicin, saj se lahko pojavi hud zastoj rasti ali pogin.

### 3.4 Posebna opozorila

Da bi preprečili medsebojno delovanje tiamulina in nekompatibilnih ionoforov, kot so monenzin, narazin in salinomicin, je potrebno veterinarja in rejca obvestiti, da omenjeni pripravki ne smejo biti dodani krmi niti je ne smejo onesnažiti.

Hkratna uporaba tiamulina in ionofornega kokcidiostatika maduramicina lahko povzroči blag do zmeren zastoj rasti pri piščancih. Stanje je prehodno in se običajno izboljša 3 do 5 dni po prenehanju zdravljenja s tiamulinom. Kaže, da se medsebojno delovanje ne pojavi med tiamulinom ter ionoforoma lasalocidom in semduramicinom.

### 3.5 Posebni previdnostni ukrepi pri uporabi

Posebni previdnostni ukrepi za varno uporabo pri ciljnih živalskih vrstah:

Zauživanje zdravila se pri živalih lahko spremeni zaradi bolezni. Če ne popijejo dovolj medicirane vode, je treba živali, če je to potrebno, zdraviti parenteralno.

Ko živali popijejo medicirano vodo, jim je potrebno zagotoviti svežo pitno vodo.

Uporaba zdravila mora temeljiti na identifikaciji in testiranju občutljivosti ciljnega(-ih) patogena(-ov) ter 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.

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 na zdravljenje, zdravljenje prekinemo ter ponovno preverimo diagnozo ter 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 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)
--	--

Kokoši, purani:

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 ptic ali učinkovitost zdravila, vendar je potrebno vnos vode pogosto nadzirati, še posebno v vročem vremenu.

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 pticah v obdobju nesnosti in vzrejnih pticah. Dokazano je bilo, da zdravilo pri kokoših in puranih nima neželenih učinkov na nesnost, plodnost in valjivost.

### 3.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Da se pri prašičih prepreči medsebojno delovanje tiamulina in nekompatibilnih ionoforov, kot so monenzin, narazin in salinomycin, se je potrebno prepričati, da te snovi niso bile dodane krmi, niti je niso onesnažile.

Da se pri kokoših in puranih prepreči medsebojno delovanje tiamulina in nekompatibilnih ionoforov, kot so monenzin, narazin in salinomycin, je potrebno 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, je potrebno nemudoma prenehati z uporabo medicirane vode za pitje s tiamulinom in jo nadomestiti s svežo vodo. Takoj odstranite onesnaženo krmo in jo zamenjajte s takšno, v kateri ni ionoforov, ki so nekompatibilni s tiamulinom.

### 3.9 Poti uporabe in odmerjanje

#### 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 prašičjega respiratornega kompleksa (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 pleuropnevmonije, 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 litrov 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 matične jate: 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 matičnih jatah 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	Litri vode 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*

Purani za pitanje (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.

Vzrejni purani (matične jate): 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*

Purani za pitanje (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.

### **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.

LD<sub>50</sub> 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.

### **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: 4 dni.

#### Kokoši

Meso in organi: 2 dni.

Jajca: Nič dni.

#### Purani

Meso in organi: 5 dni.

## 4. FARMAKOLOŠKI PODATKI

### 4.1 Oznaka ATC vet: QJ01XQ01

### 4.2 Farmakodinamika

Tiamulin je polsintezni bakteriostatični antibiotik iz skupine plevromutilinov, ki deluje na ravni ribosomov z inhibicijo sinteze beljakovin v celici.

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 <sub>50</sub> (µg/ml)	MIK <sub>90/90</sub> (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 tiamulin 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 proizvodnjo mikrobnih beljakovin zavira s proizvajanjem biokemično neaktivnih iniciacijskih kompleksov, ki preprečujejo podaljševanje polipeptidne verige.

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

### 4.3 Farmakokinetika

#### 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<sub>max</sub> pri mikrobiološkem preizkusu znašal 1,03 µg/ml ali 1,82 µg/ml, T<sub>max</sub> pa je bil v obeh primerih 2 uri. Dokazano je, da se tiamulin kopiči v pljučih, ciljnem 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 zaznave preizkusa

### 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.

### **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 zrn. Vreča je po polnjenju toplotno zavarjena.

Papir/Papir/HDPE vreča, ki vsebuje 1 kg, 5 kg ali 10 kg zrn. 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**

23.6.2023

**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>).