

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

VETMULIN 125 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro prasata a nosnice

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml obsahuje:

Léčivá látka:

Tiamulini fumaras	125 mg
(odpovídá tiamulinum	101,2 mg)

Pomocné látky:

Methylparaben (E 218)	0,90 mg
Propylparaben	0,10 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro podání v pitné vodě.
Čirá, bezbarvá až mírně nažloutlá kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata, Kur domácí (nosnice).

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata:

- i) Léčba dyzenterie prasat vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae* citlivé k tiamulinu. Před použitím přípravku musí být potvrzeno onemocnění v chovu.
- ii) Léčba střevní spirochetózy prasat (spirochetální průjem nebo kolitida) vyvolané *Brachyspira pilosicoli* citlivé k tiamulinu. Před použitím přípravku musí být potvrzeno onemocnění v chovu.
- iii) Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitida) vyvolané *Lawsonia intracellularis* citlivé k tiamulinu.
Před použitím přípravku musí být potvrzeno onemocnění v chovu.
- iv) Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie vyvolané *Mycoplasma hyopneumoniae*, včetně infekcí komplikovaných *Pasteurella multocida* citlivými k tiamulinu.
Před použitím přípravku musí být potvrzeno onemocnění v chovu.

Nosnice:

- Léčba a metafylaxe chronické respirační nemoci vyvolané *Mycoplasma gallisepticum* a aerosakulitidy a infekční synovitidy vyvolané *Mycoplasma synoviae* citlivými k tiamulinu.
Před použitím přípravku musí být potvrzeno onemocnění v chovu.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat u zvířat, kterým mohly být podány přípravky obsahující monensin, narasin nebo salinomycin v průběhu nebo po dobu minimálně sedmi dnů před nebo po léčbě tiamulinem. Mohlo by dojít k vážným poruchám růstu nebo úhynu zvířat.

Nepoužívat u zvířat se známou přecitlivělostí na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

Informace o interakci mezi tiamulinem a ionofory naleznete v části 4.8

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Prasata se sníženým příjmem vody a/nebo oslabená zvířata by měla být léčena parenterálně.

Během podávání tiamulinu může u ptactva dojít ke snížení příjmu vody. Toto snížení příjmu vody se jeví jako závislé na koncentraci, kdy 500 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu (odpovídá 4 ml produktu) ve 4 litrech vody sníží příjem vody o přibližně 10 % a 500 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu (odpovídá 4 ml produktu) ve 2 litrech vody o 15 % u kura domácího. Podle všeho nemá žádný negativní účinek na celkový stav ptactva nebo účinek veterinárního léčivého přípravku, avšak příjem vody by měl být v pravidelných intervalech monitorován, zejména za horkého počasí.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Použití přípravku by mělo být založeno na základě výsledků testů citlivosti bakterií izolovaných ze zvířete. Není-li toto možné, měla by být léčba založena na lokálních epidemiologických informacích (regionálních nebo na úrovni farmy) o citlivosti cílových bakterií.

Použití přípravku, které je odlišné od pokynů uvedených v tomto souhrnu údajů o přípravku (SPC), může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních na tiamulin.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na tiamulin nebo parabeny by měli podávat veterinární léčivý přípravek obezřetně a zabránit kontaktu pokožky s medikovanou vodou.

Přípravek samotný i rozpuštěný v pitné vodě může při kontaktu způsobit alergické reakce. Zabraňte kontaktu s pokožkou. Při manipulaci s přípravkem a jeho míchání nekuřte, nejezte ani nepijte. Při manipulaci s přípravkem a jeho míchání noste ochranný oděv a ochranné rukavice a po použití si umyjte ruce. V případě náhodného kontaktu s kůží ji opláchněte velkým množstvím čisté vody. Kontaminovaný oděv svlékněte.

Zabraňte požití přípravku nebo medikované vody. V případě náhodného požití vypláchněte ústní dutinu velkým množstvím čisté vody a ihned vyhledejte lékařskou pomoc.

4.6 Nežádoucí účinky

Prasata: Ve velmi vzácných případech se u prasat může následkem užití tiamulinu objevit erytém nebo mírný edém kůže.

Kur domácí (nosnice): nejsou známy

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinek/účinky se projevil(y) u více než 1 z 10 ošetřených zvířat)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 ošetřených zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1 000 ošetřených zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10 000 ošetřených zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Březost a laktace

U prasat lze použít během březosti a laktace

Nosnice

Lze použít u nosnic

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Byla prokázána interakce tiamulinu s ionofory, jako jsou monensin, salinomycin a narasin, která může vyvolat příznaky nerozeznatelné od ionoforové toxikózy. Zvířatům by neměly být podávány přípravky obsahující monensin, salinomycin nebo narasin v průběhu nebo minimálně sedm dnů před nebo po léčbě tiamulinem. Mohlo by dojít k vážným poruchám růstu, ataxii, paralýze nebo úhynu zvířat. Jakmile se objeví příznaky interakce, ukončete okamžitě podávání pitné vody ošetřené tiamulinem i podávání krmiva kontaminovaného ionofory. Krmivo musí být zlikvidováno a nahrazeno čerstvým krmivem, které neobsahuje antikocidiální přípravky monensin, salinomycin nebo narasin. Současné použití tiamulinu a bivalentních ionoforových antikocidik lasalocidu a semduramicinu podle všeho nezpůsobuje žádnou interakce, nicméně současné podání maduramicinu může u kura domácího vést k mírnému až střednímu zpomalení růstu. Tento stav je přechodný a k zotavení dochází obvykle během 3 až 5 dnů po ukončení léčby tiamulinem.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Perorální podání v pitné vodě.

Návod k přípravě roztoku přípravku: Pro zajištění podání správné dávky by měla být co nejpřesněji stanovena živá hmotnost, aby se předešlo poddávkování. Příjem medikované vody závisí na klinickém stavu zvířat. Pro zjištění správné dávky musí být příslušným způsobem upravena koncentrace tiamulinu v podávaném roztoku.

Dávka přípravku, která má být přimíchána do vody, je by měla být stanovena na základě následujícího vzorce:

$$\frac{\dots \text{ ml přípravku na kg} \times \text{ živé hmotnosti a den}}{\text{příjem vody (litr/zvíře/den)}} = \text{pitné vody a den}$$

K odměření požadovaného množství přípravku použijte dostatečně přesný přístroj dostupný na trhu. Na přípravu medikované pitné vody používejte pouze čisté nádoby. Ošetřenou pitnou vodu míchejte alespoň 1 minutu po přípravě, aby byla zajištěna její homogenita.

Při podávání velkých objemů vody připravte nejprve koncentrovaný roztok, a ten pak nařed'te na požadovanou konečnou koncentraci. Maximální rozpustnost přípravku je 200 ml/l.

Medikovaná pitná voda by měla být obnovována nebo vyměněna každých 24 hodin.

Aby se zabránilo interakci mezi ionofory a tiamulinem, veterinární lékař a chovatel by měl zkontrolovat, že informace o krmivu neuvádí obsah salinomycinu, monensinu a narasinu v krmivu.

U kura domácího, v zájmu zamezení interakce mezi nekompatibilními ionofory monensinem, narasinem a salinomycinem a tiamulinem musí být dodavatel krmiva pro ptactvo informován o tom, že bude používán tiamulin a že tyto antikocidiální látky nesmí být přidány do krmiva a že krmivo jimi nesmí být kontaminováno.

Pokud existuje jakékoli podezření, že již mohlo dojít ke kontaminování krmiva, krmivo musí být před použitím testováno na obsah ionoforů.

Pokud dojde k interakci, ukončete okamžitě léčbu tiamulinem a vyměňte pitnou vodu za čistou. Co nejrychleji odstraňte kontaminované krmivo a nahraďte je krmivem, které neobsahuje ionofory nekompatibilní s tiamulinem.

Prasata

- i) Léčba dyzenterie prasat vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae*.
Dávkování je 8,8 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti (odpovídá 7 ml přípravku/100 kg živé hmotnosti) podávaného denně v pitné vodě prasat po dobu 3 až 5 po sobě následujících dní v závislosti na závažnosti infekce a/nebo trvání nemoci.
- ii) Léčba střevní spirochetózy prasat (kolitidy) vyvolané *Brachyspira pilosicoli*.
Dávkování je 8,8 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti (odpovídá 7 ml přípravku/100 kg živé hmotnosti) podávaného denně v pitné vodě prasat po dobu 3 až 5 po sobě následujících dní v závislosti na závažnosti infekce a/nebo trvání nemoci.
- iii) Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) vyvolané *Lawsonia intracellularis*.
Dávkování je 8,8 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti (odpovídá 7 ml přípravku/100 kg živé hmotnosti) podávaného denně v pitné vodě prasat po dobu 5 po sobě následujících dní.
- iv) Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie vyvolané *Mycoplasma hyopneumoniae*, včetně infekcí komplikovaných *Pasteurella multocida* citlivými na tiamulin.
Dávkování je 20 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti (odpovídá 16 ml produktu/100 kg živé hmotnosti) podávaného denně po dobu 5 po sobě následujících dní.

Kur domácí (nosnice)

Léčba a metafylaxe chronické respirační nemoci vyvolané bakteriemi *Mycoplasma gallisepticum* a aerosakulitidy a infekční synovitidy vyvolané bakteriemi *Mycoplasma synoviae*. Dávkování je 25 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti (odpovídá 20 ml přípravku/100 kg živé hmotnosti) podávaného denně po dobu 3 až 5 po sobě následujících dní.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

Prasata

Jednorázové perorální dávky 100 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti u prasat způsobily hyperpnoe a bolesti břicha. Při dávce 150 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti nebyly zaznamenány žádné účinky na nervový systém s výjimkou sedace. Při 55 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti podávaného denně po dobu 14 dní se vyskytlo přechodné slinění a mírné podráždění žaludku. Tiamulin-hydrogen-fumarát má u prasat vysoký terapeutický index a minimální letální dávka nebyla stanovena.

Slepice

Hodnota LD₅₀ je 1090 mg/kg živé hmotnosti pro kura domácího. Tiamulin-hydrogen-fumarát vykazuje relativně vysoký terapeutický index a pravděpodobnost předávkování se považuje za nízkou zejména při podání v pitné vodě, kdy je příjem tiamulin-hydrogen-fumarátu omezen i v případech, kdy dojde k podání abnormálně vysokých koncentrací. Klinické příznaky akutní toxicity u kura domácího jsou vokalizace, klonické křeče a laterální poloha.

Pokud se vyskytnou příznaky intoxikace, okamžitě odstraňte medikovanou vodu a nahraďte ji čerstvou neošetřenou vodou a použijte podpůrnou symptomatickou léčbu.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

Prasata:

Maso: 2 dny (8,8 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/ kg tělesné hmotnosti, odpovídá 7 ml produktu/100 kg tělesné hmotnosti)

Maso: 4 dny (20 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/ kg tělesné hmotnosti, odpovídá 16 ml produktu/100 kg tělesné hmotnosti)

Kur domácí (nosnice):

Maso: 2 dny

Vejce: Bez ochranných lhůt.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, pleuromutiliny, tiamulin.
ATCvet kód: QJ01XQ01.

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tiamulin je bakteriostatické polosyntetické antibiotikum patřící do skupiny pleuromutilinových antibiotik a působí na ribozomální úrovni inhibicí syntézy bakteriálních proteinů.

Tiamulin prokázal vysokou míru aktivity *in vitro* proti porcinním a aviárním druhům *mykoplasmat* a gram-pozitivním aerobním (streptokoky a stafylokoky), anaerobním (klostridie), gram-negativním anaerobním (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), a gram-negativním aerobním (*Pasteurella multocida*) bakteriím.

Byl prokázán účinek tiamulinu na úrovni ribozomu 70S a primární vazební místa na subjednotce ribozomu 50S. Chová se jako inhibitor produkce mikrobiálního proteinu tím, že vytváří biochemicky neaktivní iniciační komplexy, které brání prodlužování polypeptického řetězce.

V evropských izolátech bakterie *Brachyspira hyodysenteriae* získaných v letech 1990 až 2012 byla minimální inhibiční koncentrace (MIC) od $\geq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ do >16 $\mu\text{g/ml}$, s $\text{MIC}_{50} \geq 0,063$ $\mu\text{g/ml}$ do 4 $\mu\text{g/ml}$ a $\text{MIC}_{90} \geq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ do >16 $\mu\text{g/ml}$.

V evropských izolátech bakterie *Brachyspira pilosicoli* se MIC pohybovaly od (citace z let 2006, 2008, 2012) $\geq 0,008$ -64 $\mu\text{g/ml}$, s $\text{MIC}_{50} \geq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ až do 0,125 $\mu\text{g/ml}$ a MIC_{90} 0,25 $\mu\text{g/ml}$ až do 8 $\mu\text{g/ml}$.

Testování citlivosti bakterie *Lawsonia intracellularis* je náročné, jelikož se jedná o obligátní intracelulární organismus. Všechny hodnoty MIC tiamulinu stanovené pro kmeny *Lawsonia* dostupné v EU byly (citace z roku 2017) pod odhadovaným obsahem ileálního tiamulinu ve výši 0,63 $\mu\text{g/ml}$.

V evropských izolátech byl tiamulin vysoce aktivní proti bakterii *Mycoplasma hyopneumoniae*, s MIC_{50} 0,016 $\mu\text{g/ml}$, MIC_{90} 0,062 $\mu\text{g/ml}$ a rozsahem MIC 0,002-0,125 $\mu\text{g/ml}$ (citace z roku 2014).

V novějších evropských kmenech (2005-2013) a starších globálních izolátech (před 1997) byly rozsahy MIC pro bakterii *Mycoplasma gallisepticum* podobné, a sice od 0,001 do 0,037 $\mu\text{g/ml}$ s MIC_{50} 0,001 a 0,008 $\mu\text{g/ml}$ a MIC_{90} 0,025 a 0,031 $\mu\text{g/ml}$. Nebyly zjištěny žádné rezistentní kmeny. Pro bakterii *Mycoplasma synoviae* byly MIC v rozsahu od 0,05 do 0,5 $\mu\text{g/ml}$ s MIC_{50} 0,1 $\mu\text{g/ml}$ a MIC_{90} 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

5.2 Farmakokinetické údaje

Prasata

Tiamulin-hydrogen-fumarát je dobře absorbován u prasat (přes 90 %) po perorálním podání a dobře distribuován po celém těle. Po jednorázové perorální dávce 10 mg a 25 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti byla C_{max} v séru zjištěná mikrobiologickou analýzou 1,03 $\mu\text{g/ml}$ a 1,82 $\mu\text{g/ml}$ a T_{max} u obou dávek byl 2 hodiny. Bylo zjištěno koncentrování přípravku v plicích, polymorfonukleárních leukocytech a též v játrech, kde je přípravek metabolizován a vyloučen (70 až 85 %) ve žluči, zbytek je vyloučen prostřednictvím ledvin (15 až 30 %). Vazba na sérové proteiny je přibližně 30 %.

Tiamulin, který nebyl absorbován nebo metabolizován prochází z tenkého do tlustého střeva. Koncentrace tiamulinu v obsahu tlustého střeva byly odhadnuty na 3,41 $\mu\text{g/ml}$ po podání 8,8 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti.

Slepice (nosnice)

U kura domácího je tiamulin-hydrogen-fumarát po perorálním podání dobře absorbován (70 až 95 %) a vrcholných koncentrací dosahuje po 2 až 4 hodinách (T_{max} 2,85 hodin). Po jednorázové dávce 50 mg tiamulin-hydrogen-fumarátu/kg živé hmotnosti byla C_{max} zjištěna v séru mikrobiologickou analýzou 4,02 $\mu\text{g/ml}$ a po dávce 25 mg/kg to bylo 1,86 $\mu\text{g/ml}$. V pitné vodě zajistila koncentrace tiamulin-hydrogen-fumarátu 250 ppm (0,025 %) sérovou hladinu po dobu 48hodinové medikační periody 0,78 $\mu\text{g/ml}$ (rozsah od 1,4 do 0,45 $\mu\text{g/ml}$) a při 125 ppm (0,0125 %), 0,38 $\mu\text{g/ml}$ (rozsah 0,65 až 0,2 $\mu\text{g/ml}$) u osmítýdenních kuřat. Vazba na sérové proteiny dosahovala přibližně 45 %. Přípravek je rozsáhle distribuován po celém těle a bylo prokázáno jeho koncentrování v játrech a ledvinách (místa jeho exkrece) a v plicích (30násobek sérové hladiny). Exkrece probíhá především prostřednictvím žluči (55 až 65 %) a ledvin (15 až 30 %) zejména formou mikrobiologicky neaktivních metabolitů a je poměrně rychlá, a sice 99 % dávky v průběhu 48 hodin.

5.3 Environmentální vlastnosti

Tiamulin v půdě degraduje velmi pomalu a v průběhu let může docházet k jeho akumulaci.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methylparaben (E 218)
Propylparaben
Bezvodý hydrogenfosforečnan sodný
Ethanol 96%
Voda pro injekci

6.2 Hlavní inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 3 roky.
Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce.
Doba použitelnosti po rozpuštění v pitné vodě podle návodu: 24 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Přípravek je dodáván v:

- 1litrové láhvi z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE), uzavřené polypropylenovým šroubovacím víčkem a těsnicím uzávěrem z polyethylenu nízké hustoty (LDPE).
- 5litrovém kanystru z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE), uzavřeném žebrovaným víčkem se zajišťovacím kroužkem

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pochází z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antverpy
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/032/19-C

9. DATUM REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 9. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Září 2019

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Neuplatňuje se.

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.