

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

DISENTIN 125 mg/ml roztwór doustny

DISENTIN 125 mg/ml Oral solution (CZ, HU, PL, RO, SK, EL)

MAYMULINA 125 mg/ml Oral solution (ES, PT)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiera:

Substancja czynna:

Tiamuliny wodorofumaran 125,0 mg

Substancje pomocnicze:

Propylu parahydroksybenzoesan..... 0,1 mg

Metylu parahydroksybenzoesan (E-218) 0,9 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Roztwór przejrzysty i bezbarwny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Docelowe gatunki zwierząt

Świnie (wszystkie grupy hodowlane)

Kury (brojlery, młode kury, nioski i ptaki hodowlane)

Indyki (brojlery indyckie i indyki hodowlane)

4.2. Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie

i) Leczenie dyzenterii świń wywołanej szczepem *Brachyspira hyodysenteriae* i powikłania wywołanego przez szczepy *Fusobacterium spp.* oraz *Bacteroides spp.*

ii) Leczenie zespołu oddechowego u świń (ang. PRDC) wywołanego przez bakterie *M. hyopneumoniae* i wirusy, takie jak wirus zespołu rozrodczo-oddechowego świń (PRRS) oraz grypy u świń w powikłaniu wywołanym przez bakterie *P. multocida* oraz *A. pleuropneumoniae*.

iii) Leczenie zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *A. pleuropneumoniae*.

Kury

Leczenie i zapobieganie przewlekłym chorobom układu oddechowego oraz zapaleniu worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum* oraz *M. synoviae*.

Indyki

Leczenie i zapobieganie zakaźnemu zapaleniu zatok oraz zapaleniu worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* oraz *M. meleagridis*.

4.3. Przeciwwskazania

Nie stosować monenzyny, narazyny ani salinomycyny w trakcie lub przynajmniej przez siedem dni przed lub po leczeniu tiamuliną. Może to spowodować poważne zahamowanie wzrostu lub śmierć.

4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Aby zapobiec interakcjom z niekompatybilnymi antybiotykami jonoforowymi – monenzyną, narazyną i salinomycyną – u świń, należy dopilnować, by te substancje czynne nie były obecne w paszy i by pasza nie była skażona tymi środkami.

Jednoczesne stosowanie tiamuliny i kokcydiostatyku jonoforowego – maduramycyny – może spowodować łagodne do umiarkowanego zahamowanie wzrostu u kur. Sytuacja taka ma charakter tymczasowy i w normalnych warunkach ustępuje samoistnie w ciągu 3-5 dni od odstawienia terapii tiamuliną. Wydaje się, że nie ma to miejsca w przypadku lazalocydu czy semduramycyny – antybiotyków jonoforowych.

4.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Codziennie należy przygotowywać świeżą wodę z produktem leczniczym. Sprzęt do pojenia należy sprawdzić i wyczyścić przed dodaniem produktu.

Jeśli to tylko możliwe, stosowanie produktu powinno się opierać na wynikach testów wrażliwości drobnoustrojów, jak również powinno uwzględniać dane epidemiologiczne na temat oporności drobnoustrojów (na poziomie regionu, gospodarstwa) oraz lokalną politykę stosowania produktów przeciwbakteryjnych.

Stosowanie produktu, niezgodne z zaleceniami zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego może powodować wzrost ilości drobnoustrojów opornych na tiamulinę.

Jeśli reakcja na leczenie nie nastąpi w ciągu 5 dni, należy zweryfikować rozpoznanie.

Stosowanie produktu powinno iść w parze z zachowaniem dobrej praktyki hodowlanej, obejmującej warunki zoohigieniczne, odpowiednią wentylację, unikanie nadmiernego stłoczenia zwierząt.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt lecznicze weterynaryjny zwierzętom

Unikać kontaktu ze skórą, oczami i błonami śluzowymi.

Podczas stosowania tego produktu leczniczego weterynaryjnego należy używać środków ochrony osobistej, na które składają się okulary ochronne i rękawice z gumy lub lateksu. Po przypadkowym kontakcie ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast zmyć zanieczyszczony obszar dużą ilością wody oraz zdjąć zanieczyszczoną odzież, mającą bezpośredni kontakt ze skórą. Po przypadkowym kontakcie z oczami, należy je niezwłocznie przepłukać dużą ilością wody. W przypadku

wystąpienia podrażnienia należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę informacyjną lub opakowanie.

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

Po zakończeniu stosowania produktu należy umyć ręce.

4.6. Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

U świń sporadycznie może występować rumień i inne reakcje nadwrażliwości.

W tych przypadkach zaleca się leczenie objawowe.

Podczas podawania tiamuliny, u drobiu może zmniejszyć się spożycie wody. Zależy to od stężenia: stężenie tiamuliny wynoszące 0,0125% może spowodować zmniejszenie spożycia wody o 10%, natomiast stężenie 0,025% może zmniejszyć spożycie o 15%. Nie należy oczekiwać negatywnych skutków dla ogólnego stanu drobiu lub ogólnej skuteczności produktu; jednakże należy często monitorować spożycie wody, zwłaszcza podczas upałów.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Produkt może być stosowany u świń w czasie ciąży i laktacji.

Tiamulina nadaje się do stosowania u kur niosek i ptaków hodowlanych, nie wykazano negatywnych skutków dla wytwarzania jaj, płodności czy wykluwalności jaj u kur lub indyków.

4.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aby zapobiec interakcjom z niekompatybilnymi antybiotykami jonoforowymi – monenzyną, narazyną i salinomycyną – u świń, należy dopilnować, by te substancje czynne nie były obecne w paszy i by pasza nie była skażona tymi środkami.

W celu uniknięcia interakcji z niekompatybilnymi antybiotykami jonoforowymi – monenzyną, narazyną i salinomycyną – u kur i indyków, wytwórnię pasz dostarczającą paszę dla ptaków należy powiadomić, że będzie stosowana tiamulina i że produkty te nie powinny być dodawane do paszy ani nie powinna ona być nimi skażona.

Paszę należy przebadać pod kątem antybiotyków jonoforowych przed użyciem, jeśli zachodzi podejrzenie wystąpienia skażenia paszy.

Jeśli dojdzie do interakcji, należy niezwłocznie odstawić tiamulinę podawaną w wodzie i zastąpić ją świeżą wodą. Skażoną paszę należy jak najszybciej usunąć i zamienić na paszę nie zawierającą antybiotyków jonoforowych niekompatybilnych z tiamuliną.

4.9. Dawkowanie i droga(i) podawania

Świnie

- i) Leczenie dyzenterii u świń

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny na kg masy ciała dziennie, podawana w wodzie do picia świniom przez 3 do 5 kolejnych dni. Dawkę tę uzyskuje się zwykle przy stężeniu wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia wynoszącym 0,006% (60 mg/1 litr).

ii) Wspomaganie leczenia zespołu oddechowego u świń wywołanego przez *M. hyopneumoniae* i różne wirusy i jego powikłaniach przez *P. multocida* oraz *A. pleuropneumoniae*.

Dawka wynosi 15,0-20,0 mg wodorofumaranu tiamuliny na kg masy ciała dziennie, podawana przez 5 do 10 kolejnych dni; dawkę tę uzyskuje się zwykle przy stężeniu wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia wynoszącym 0,012-0,018% (120-180 mg/1 litr).

iii) Leczenie zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *A. pleuropneumoniae*.

Dawka wynosi 20,0 mg wodorofumaranu tiamuliny na kg masy ciała dziennie, podawana przez 5 kolejnych dni; dawkę tę uzyskuje się zwykle przy stężeniu wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia wynoszącym 0,018% (180 mg/1 litr).

Kury

i) Profilaktyka przewlekłych chorób układu oddechowego oraz zapalenia worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum* oraz *M. synoviae*.

Brojlery: Stężenie wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia 0,0125-0,025% (125 mg-250 mg/1 litr) przez 3 dni w pierwszym tygodniu życia, a następnie przez 1-2 dni co 3-4 tygodnie, stosownie do ryzyka.

Młode kury wchodzące w okres nieśności: Stężenie wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia 0,0125-0,025% (125 mg-250 mg/1 litr) przez 3 dni w pierwszym tygodniu życia, a następnie przez 1-2 dni co 4-6 tygodni, stosownie do ryzyka.

Kury niosące się i hodowlane: Stężenie wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia 0,0125-0,025% (125 mg-250 mg/1 litr) przez 3 dni co 4 tygodnie od rozpoczęcia okresu nieśności, stosownie do poziomu ryzyka.

ii)
Leczenie przewlekłych chorób układu oddechowego oraz zapalenia worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum* oraz *M. synoviae* u brojlerów, młodych kur wchodzących w okres nieśności, niosek i kur hodowlanych: 0,025 % wodorofumaranu tiamuliny (250 mg/1 litr) w wodzie do picia przez 3-5 dni.

Wodorofumaran tiamuliny w stężeniu 0,025% w wodzie do picia dostarcza następujące dawki w zależności od wieku zwierząt:

4-tygodniowy brojler:	30 mg/kg masy ciała
10-tygodniowe młode kury:	30 mg/kg masy ciała
Nioska:	25 mg/kg masy ciała

Indyki

i) Profilaktyka zakaźnego zapalenia zatok oraz zapalenia worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* oraz *M. meleagridis*.

Młode indyki (rzeźne) - 0,025 % wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia (250 mg/1 litr) przez 3 dni w pierwszym tygodniu życia, a następnie przez 1-3 dni co 4-6 tygodni, stosownie do poziomu ryzyka.

Indyki hodowlane - 0,025% wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia (250 mg/1 litr) przez 3-5 dni co 4 tygodnie, stosownie do poziomu ryzyka.

ii) Leczenie zakaźnego zapalenia zatok oraz zapalenia worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* oraz *M. meleagridis*.

0,025% wodorofumaranu tiamuliny (250 mg/1 litr) w wodzie do picia przez 3-5 dni.

Wodorofumaran tiamuliny w stężeniu 0,025% w wodzie do picia dostarcza następujące dawki dobowe w zależności od wieku indyków:

1-tygodniowy brojler indyczy: 70 mg/kg masy ciała
4-tygodniowy brojler indyczy: 50 mg/kg masy ciała
8-tygodniowy brojler indyczy: 25-30 mg/kg masy ciała
20-tygodniowy brojler indyczy: 20 mg/kg masy ciała

Zmieszanie 2,0 ml produktu z 1 litrem wody daje 0,025% roztwór wodorofumaranu tiamuliny, a zmieszanie 1,0 ml produktu z 1 litrem wody daje 0,0125% roztwór wodorofumaranu tiamuliny.

W przypadku dodawania produktu do dużych ilości wody, należy zacząć od sporządzenia stężonego roztworu, a następnie rozcieńczyć go do wymaganego stężenia.

Codziennie należy sporządzać świeży roztwór wody do picia z dodatkiem tiamuliny.

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

Pojedyncze dawki doustne 100 mg/kg masy ciała u świń powodują hiperwentylację i dolegliwości brzuszne. Przy 150 mg/kg nie odnotowano skutków dla OUN, z wyjątkiem działania uspokajającego. Przy 55 mg/kg podawanych przez 14 dni występowało przejściowe ślinienie się i lekkie podrażnienie żołądka. Indeks terapeutyczny tiamuliny u świń jest uważany za odpowiedni i nie ustalono minimalnej dawki śmiertelnej.

Indeks terapeutyczny tiamuliny jest dość szeroki, przy niewielkim ryzyku przedawkowania, głównie ze względu na fakt, że nadmiernie wysokie stężenia powodują zmniejszenie spożycia wody, a tym samym również tiamuliny. LD₅₀ u kur wynosi 1290 mg/kg masy ciała, a u indyków 840 mg/kg masy ciała.

Klinicznymi objawami ostrego zatrucia u kur są wokalizacja, skurcze kloniczne oraz leżenie w pozycji bocznej, a u indyków – skurcze kloniczne, pozycja boczna lub na grzbiecie, ślinienie się i opadanie powiek.

W przypadku wystąpienia objawów zatrucia, należy niezwłocznie usunąć wodę z lekiem i wymienić ją na świeżą wodę.

4.11. Okres (-y) karencji

Świnie

Tkanki jadalne: 4 dni

Kury

Tkanki jadalne: 2 dni

Jaja: Zero dni

Indyki

Tkanki jadalne: 5 dni

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, pleuromutylin.

Kod ATC vet: QJ01XQ01

Tiamulina to bakteriostatyczny antybiotyk półsyntetyczny należący do grupy pleuromutylin działający na poziomie rybosomalnym poprzez blokowanie syntezy białek bakterii.

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Tiamulina wykazała wysoką aktywność in vitro przeciwko mykoplazmozie u świń i ptaków, a także przeciw Gram-dodatnim bakteriom tlenowym (paciorkowcom i gronkowcom) i beztlenowym (*Clostridia*) oraz Gram-ujemnym bakteriom beztlenowym (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Bacteroides spp.* and *Fusobacterium spp.*) i tlenowym (*Actinobacillus pleuropneumoniae*). Tiamulina nie wykazuje skuteczności przeciw bakteriom typu *Salmonella* czy *Escherichia coli*.

Wrażliwość drobnoustrojów na tiamulinę:

Szczep	Przedział minimalnego stężenia hamującego (MIC) (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC 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

Pomimo faktu, że istotna z klinicznego punktu widzenia oporność drobnoustrojów na tiamulinę podlega zmianom związanym z mutacjami, minimalne stężenie hamujące (MIC) może różnić się znacznie (geograficznie, w czasie) i dlatego przed zastosowaniem produktu należy uwzględnić aktualny status wrażliwości / oporności drobnoustrojów.

Wykazano, że tiamulina działa na poziomie rybosomów 70S, a jej głównym miejscem wiązania jest podjednostka 50S, zaś drugorzędym połączenie podjednostki 50S i 30S.

Blokuje ona wytwarzanie białek u drobnoustrojów wytwarzając nieaktywne biochemicznie kompleksy inicjacji, zapobiegające wydłużaniu łańcucha polipeptydowego.

Możliwe jest uzyskanie stężenia bakteriobójczego, jednakże jest ono 50-100 razy wyższe niż stężenie bakteriostatyczne.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Świnie

Po doustnym podaniu u świń tiamulina dobrze się wchłania (w ponad 90%) i jest szybko dystrybuowana w całym organizmie. Po jednej dawce doustnej 10 mg oraz dawkach 25 mg tiamuliny na kg masy ciała badania mikrobiologiczne wykazywały wartości C_{max} 1,03 $\mu\text{g/ml}$ oraz 1,82 $\mu\text{g/ml}$, a T_{max} wynosił 2 godziny dla obu dawek. Wykazano stężenie tiamuliny w płucach, będących tkanką docelową, jak również stężenie w wątrobie, gdzie tiamulina jest metabolizowana i wydalana (70-85%) do żółci, a pozostałość jest wydalana przez nerki (15-30%). Niewchłonięta i niezmetyabolizowana tiamulina przechodzi przez jelita do okrężnicy, gdzie podlega koncentracji.

Stężenie w wodzie	Wyliczona dzienna dawka tiamuliny w mg/kg masy ciała	Działanie tiamuliny ($\mu\text{g/ml}$)		
		<i>Płuca</i>	<i>Migdałki</i>	<i>Treść jelit</i>
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 = poniżej granicy czułości próby

Kury

Po podaniu doustnym tiamulina u kur dobrze się wchłania (w 70-95%), osiągając maksymalne stężenie w ciągu 2-4 godzin (T_{max} wynosi 2,85 godziny). Po jednej dawce doustnej 50 mg na kg masy ciała badania mikrobiologiczne surowicy wykazywały wartości C_{max} 4,02 $\mu\text{g/ml}$, a po podaniu 25 mg/kg masy ciała - 1,86 $\mu\text{g/kg}$. U 8-tygodniowego drobiu, stężenie tiamuliny w wodzie do picia wynoszące 0,025% powodowało ruchomy poziom w surowicy wynoszący 0,78 $\mu\text{g/ml}$ w 48-godzinnym okresie leczenia (przedział 1,4-0,5 $\mu\text{g/ml}$), a przy stężeniu 0,0125% wartość ta wynosiła 0,38 $\mu\text{g/ml}$ (przedział 0,65-0,2 $\mu\text{g/ml}$). Wiązanie z białkami wynosiło około 50% (przedział 45-52%).

Tiamulina dystrybuowana jest w całym organizmie i wykazane zostały jej stężenia w wątrobie i nerkach (punktach wydalania) i płucach (30-krotność poziomu w surowicy) oraz w jajach. Wydalanie odbywa się głównie przez żółć (55-65%) i nerki (15-30%), głównie w postaci nieaktywnych mikrobiologicznie metabolitów i następuje dość szybko – 99% dawki w ciągu 48 godzin.

Indyki

Poziomy tiamuliny w surowicy są mniejsze przy pojedynczej doustnej dawce 50 mg/kg masy ciała, a maksymalne stężenie w surowicy wynosi 3,02 $\mu\text{g/ml}$; przy podaniu 25 mg/kg stężenie w surowicy wynosi 1,46 $\mu\text{g/ml}$. Poziomy te zostają osiągnięte w ciągu około 2-4 godzin po podaniu. W przypadku indyków hodowlanych otrzymujących

tiamulinę w stężeniu 0,025%, średni poziom w surowicy wynosił 0,36 µg/ml (przedział 0,22-0,5 µg/ml). Stężenie tiamuliny w jajach było podobne jak w przypadku kur.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Propylu parahydroksybenzoesan
Metylu parahydroksybenzoesan (E-218)
Kwas cytrynowy jednowodny
Disodu fosforan dwuwodny
Etanol (96%)
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3. Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 6 miesięcy
Okres ważności po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania tego weterynaryjnego produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Białe butelki z polietylenu o wysokiej gęstości, o pojemności 1 litra. Butelki zamknięte są polietylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną. Każda butelka dostarczana jest z urządzeniem do pomiaru objętości w zakresie 10 - 75 ml.

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. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

VETPHARMA ANIMAL HEALTH, S.L.
Les Corts, 23
08028 Barcelona

Hiszpania

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

1988/10

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

09.06.2010

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/01/2018

ZAKAZ SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Nie dotyczy.