

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

MUTILAN 125 mg/ml roztwór doustny [CZ, HU, PL, RO]
TIAMULIN/KARIZOO 125 mg/ml roztwór doustny [EL]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiera:

Substancja czynna:

Tiamuliny wodorofumaran 125,0 mg
(co odpowiada 101.4 mg tiamuliny)

Substancje pomocnicze:

Propylu parahydroksybenzoesan (E-216) 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 świńskiej dyzenterii wywołanej przez szczepy *Brachyspira hyodysenteriae* i powikłanej 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 wirus grypy u świń, wywołanego 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 (CRD) 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

Świnie i drób nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazynę lub salinomycynę w trakcie lub przynajmniej przez siedem dni przed lub po leczeniu tiamuliną. Może to spowodować poważne zahamowanie wzrostu lub śmierć. Interakcje z tiamuliną i związkami jonoforowymi – patrz punkt 4.8.

Nie stosować w przypadkach nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Aby zapobiec interakcjom tiamuliny 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 przejściowy i w normalnych warunkach ustępuje samoistnie w ciągu 3-5 dni od zakończenia 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

Po wypiciu roztworu z lekiem należy zapewnić zwierzętom świeżą wodę do picia.

Jeśli to tylko możliwe, stosowanie produktu powinno się opierać na wynikach testów wrażliwości drobnoustrojów, oraz informacji (na poziomie regionu, gospodarstwa) dotyczących aktualnej sytuacji epizootycznej.

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 leczniczy 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.

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 po zastosowaniu tiamuliny sporadycznie może występować rumień i delikatny obrzęk skóry.

Podczas podawania tiamuliny, u drobiu może zmniejszyć się spożycie wody. Zależy to od stężenia: stężenie tiamuliny wynoszące 0,025% może spowodować zmniejszenie spożycia wody 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

Tiamulina może być stosowana 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

W celu uniknięcia interakcji z niekompatybilnymi antybiotykami jonoforowymi – monenzyną, narazyną i salinomycyną – u kur i indyków, wytwórnę 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 przebadать 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) Leczenie zespołu oddechowego u świń wywołanego przez *M. hyopneumoniae* i różne wirusy i powikłanego 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 w 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) Leczenie i profilaktyka przewlekłych chorób układu oddechowego (CRD) oraz zapalenia worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum* oraz *M. synoviae* u brojlerów, młodych kur wchodzących w okres nieśności, kur niosek i hodowlanych: 25-30 mg wodorofumaranu tiamuliny na kg masy ciała 1 raz dziennie przez 3 do 5 kolejnych dni. Taką dawkę osiąga się przy 0,020–0,025% stężeniu wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia (200 mg-250 mg/1 litr).

0,025% stężenie wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia dostarcza następujących dawek w zależności od wieku zwierząt:

4-tygodniowe brojlery: 30 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała
10-tygodniowe młode kury: 30 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała
Kury nioski: 25 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała

Indyki

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

Młode indyki (różne) - 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 kolejnych dni.

Wodorofumaran tiamuliny w stężeniu 0,025% (0,050% lub 500 mg/1litr dla 20-tygodniowych samców indyków w wodzie do picia dostarcza następujących dawek dobowych dla obu powyższych wskazań w zależności od wieku indyków:

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

Dla wybranych kategorii docelowych gatunków zwierząt i wskazań rozcieńczenie może być dostosowane do dawkowania w mg/kg masy ciała.

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

Zmieszanie 1,0 ml produktu:

Z 2,1 litra wody daje 0,006% roztwór wodorofumaranu tiamuliny.

Z 1,0 litrem wody daje 0,012% roztwór wodorofumaranu tiamuliny.

Z 0,7 litra wody daje 0,018% roztwór wodorofumaranu tiamuliny.

Zmieszanie 50,0 ml produktu:

Z 31,3 litra wody daje 0,020% roztwór wodorofumaranu tiamuliny.

Z 25,0 litrami wody daje 0,025% roztwór wodorofumaranu tiamuliny.

Z 12,5 litra wody daje 0,050% roztwór wodorofumaranu tiamuliny.

Dawka powinna zostać obliczona na podstawie dawkowania wyrażonego w mg/kg masy ciała. Aby uniknąć przedawkowania, konieczne jest dostosowanie dawki do aktualnego spożycia wody przez zwierzęta i określenie masy ciała zwierząt tak dokładnie, jak to możliwe.

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

Urządzenia do podawania wody powinny być czyszczone i sprawdzane przed zastosowaniem produktu leczniczego weterynaryjnego.

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 depresja.

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, pleuromutylicyna

Kod ATC vet: QJ01XQ01

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

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Tiamulina wykazała wysoką aktywność *in vitro* przeciwko mykoplazmozie świńskiej i ptasiej 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 z rodziny *Enterobacteriaceae*, np. *Salmonella* czy *Escherichia coli*.

Wrażliwość drobnoustrojów na tiamulinę:

Wrażliwość na tiamulinę docelowych mikroorganizmów izolowanych od świń:

Szczep (liczba izolatów)	zakres MIC (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>B. hyodysenteriae</i> (92) ¹	≤0,008-64	0,25	4,0
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,25-1,0	-	-
<i>F. necrophorum</i>	0,39	-	-
<i>A. pleuropneumoniae</i> (129) ²	0,25 – 16,0	8,0	8,0
<i>P. multocida</i> (332) ³	8 – 32	16	32
<i>M. hyopneumoniae</i> (43) ⁴	≤0,004-0,062	0,016	0,031
<i>M. hyosynoviae</i> (18) ⁵	0,0025 – 0,1	0,005	0,025

Dane: ¹ 2008 (DE, ES, UK, IE); ² 2009 (BE, DK, FR, DE, NL, PL, ES, UK); ³ 2007-2011 (CZ); ⁴ 2008 (ES, UK); ⁵ 1997 (FR, DE, DK)

Wrażliwość na tiamulinę docelowych mikroorganizmów izolowanych od kur i indyków:

Szczep (liczba izolatów)	zakres MIC (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>M. gallisepticum</i> (32) ⁶	≤0,004 →256	0,008	1,0
<i>M. synoviae</i> (21) ⁷	≤0,004 – 0,5	0,125	0,25
<i>M. meleagridis</i> ⁸	0,0025 – 3,13	0,1	0,25

Dane: ⁶ 2008 (NL, ES, UK); ⁷ 2008 (NL, UK); ⁸ 2002

Wykazano, że tiamulina działa na poziomie rybosomu 70S, a jej głównym miejscem wiązania jest podjednostka 50S, a drugorzędym miejscem wiązania jest miejsce połączenia 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.

Mechanizmy oporności na pleuromutiliny u *Brachyspira spp.* opierają się na powstawaniu mutacji w miejscu wiązania rybosomu.

Klinicznie istotna oporność na tiamulinę związana jest z kombinacją mutacji wokół miejsca wiązania tiamuliny. Oporność na tiamulinę może być związana z mniejszą wrażliwością na inne pleuromutiliny.

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 pojedynczej 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 niezmetabolizowana tiamulina przechodzi przez jelita do okrężnicy, gdzie się koncentruje.

Stężenie w wodzie	Wyliczona dzienna dawka tiamuliny w mg/kg masy ciała	Działanie tiamuliny ($\mu\text{g/ml}$)		
		Płuca	Migdałki	Treść jelit
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 średni 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 średnio 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 (E-216)
Metylu parahydroksybenzoesan (E-218)
Kwas cytrynowy jednowodny
Disodu fosforan dwuwodny
Etanol (96%)
Woda oczyszczona

6.2. Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

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 specjalnych 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 i 5 litrów. Butelki zamknięte są polietylenową zakrętką z uszczelką indukcyjną. Każda butelka dostarczana jest z urządzeniem do pomiaru objętości w zakresie 10 - 75 ml.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

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

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Polígono Industrial La Borda
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
Hiszpania

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

1997/10

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26/08/2010

Data przedłużenia pozwolenia: 20/10/2015

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05/2017

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Do podawania pod nadzorem lekarza weterynarii.