**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Tialin 250 mg/ml roztok pro podání v pitné vodě pro prasata, kura domácího a krůty

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každý ml obsahuje:

**Léčivá látka:**

Tiamulinum 202,4 mg, odpovídá 250,0 mg tiamulini fumaras

**Pomocné látky:**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kvalitativní složení pomocných látek a dalších složek** | **Kvantitativní složení, pokud je tato informace nezbytná pro řádné podání veterinárního léčivého přípravku** |
| Ethanol 96 % | 200,0 mg |
| Monohydrát kyseliny citronové |  |
| Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného |  |
| Čištěná voda |  |

Čirý bezbarvý až světle žlutý roztok.

3. KLINICKÉ INFORMACE

3.1 Cílové druhy zvířat

Prasata, kur domácí (kuřice, chovné slepice, nosnice) a krůty (chovné krůty, nosnice).

3.2 Indikace pro použití pro každý cílový druh zvířat

Prasata:

* Léčba dyzentérie prasat vyvolané zárodky *Brachyspira hyodysenteriae* citlivými k tiamulinu.
* Léčba spirochetózy tlustého střeva prasat (kolitidy) vyvolané zárodky *Brachyspira pilosicoli* citlivými k tiamulinu.
* Léčba proliferativní enteropatie prasat (ileitidy) vyvolané zárodky *Lawsonia intracellularis* citlivými k tiamulinu.
* Léčba a metafylaxe enzootické pneumonie prasat vyvolané zárodky *Mycoplasma hyopneumoniae* včetně infekcí komplikovaných zárodky *Pasteurella multocida* citlivými k tiamulinu.
* Léčba pleuropneumonie vyvolané zárodky *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivými k tiamulinu.

Před použitím veterinárního léčivého přípravku musí být potvrzena přítomnost onemocnění ve stádě.

Kur domácí:

Léčba a metafylaxe chronické respirační nemoci vyvolané zárodky *Mycoplasma gallisepticum* a aerosakulitidy a infekční synovitidy vyvolaných zárodky *Mycoplasma synoviae* citlivými k tiamulinu.

Před použitím veterinárního léčivého přípravku musí být potvrzena přítomnost onemocnění v hejnu.

Krůty:

Léčba a metafylaxe infekční sinusitidy a aerosakulitidy vyvolaných zárodky *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivými k tiamulinu.

Před použitím veterinárního léčivého přípravku musí být potvrzena přítomnost onemocnění v hejnu.

3.3 Kontraindikace

Nepoužívat u prasat a drůbeže, kteří by mohli dostávat veterinární léčivé přípravky obsahující monensin, narasin nebo salinomycin během léčby nebo 7 dnů před a 7 dnů po léčbě tiamulinem. Může dojít k závažnému potlačení růstu nebo úhynu.

Nepoužívat v případech přecitlivělosti na léčivou látku nebo na některou z pomocných látek.

Viz bod 3.8, pro informace týkající se interakce mezi tiamulinem a ionofory.

3.4 Zvláštní upozornění

Prasata se sníženým příjmem vody a/nebo v oslabené kondici je nutné léčit parenterálně.

Příjem vody u drůbeže je nutné během léčby sledovat v častých intervalech, zvláště v horkém počasí, protože příjem vody se může během podávání tiamulinu snížit. To se projevuje jako účinek závislý na koncentraci a nezdá se, že má jakýkoliv nežádoucí účinek na celkové chování ptáků nebo účinnost veterinárního léčivého přípravku. U kura domácího, 500 mg tiamulin hydrogenfumarátu ve 4 litrech vody může snižovat její příjem přibližně o 10 % a 500 mg tiamulin hydrogenfumarátu ve 2 litrech vody o 15 %. U krůt je tento účinek výraznější s pozorovaným snížením o přibližně 20 %, a proto se doporučuje nepřekračovat koncentraci 500 mg tiamulin hydrogenfumarátu ve 2 litrech pitné vody.

3.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro bezpečné použití u cílových druhů zvířat:

Použití veterinárního léčivého přípravku musí být založeno na stanovení citlivosti bakterií izolovaných ze zvířete. Pokud to není možné, je nutné založit terapii na místních (na úrovni regionu, farmy) epidemiologických informacích o citlivosti cílové bakterie. V některých evropských regionech, zvyšující se podíl izolátů *Brachyspira hyodysenteriae* z klinických případů prokazuje významné snížení citlivosti *in vitro* k tiamulinu.

Nevhodné použití veterinárního léčivého přípravku může zvýšit prevalenci bakterií rezistentních k tiamulinu.

Zvláštní opatření pro osobu, která podává veterinární léčivý přípravek zvířatům:

Tento veterinární léčivý přípravek může způsobit podráždění kůže a očí. Při míchání zabraňte přímému kontaktu s kůží a vniknutí do očí použitím nepropustných gumových rukavic a bezpečnostních brýlí.

V případě náhodného zasažení očí je ihned důkladně vypláchněte čistou tekoucí vodou.

Pokud podráždění přetrvává, vyhledejte lékařskou pomoc.

Znečištěný oděv odstraňte a potřísněnou kůži ihned umyjte.

Po použití si umyjte ruce.

Zvláštní opatření pro ochranu životního prostředí:

Neuplatňuje se.

3.6 Nežádoucí účinky

Prasata:

|  |  |
| --- | --- |
| Vzácné  (1 až 10 zvířat / 10 000 ošetřených zvířat): | Erytém, kožní edém |
| Velmi vzácné  (< 1 zvíře / 10 000 ošetřených zvířat, včetně ojedinělých hlášení): | Úhyn |
| Neznámá četnost (z dostupných údajů nelze určit): | Apatie |

Kur domácí a krůty:

Nejsou známy.

Hlášení nežádoucích účinků je důležité. Umožňuje nepřetržité sledování bezpečnosti veterinárního léčivého přípravku. Hlášení je třeba zaslat, pokud možno, prostřednictvím veterinárního lékaře, buď držiteli rozhodnutí o registraci, nebo jeho místnímu zástupci, nebo příslušnému vnitrostátnímu orgánu prostřednictvím národního systému hlášení. Podrobné kontaktní údaje naleznete v příbalové informaci.

3.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Březost a laktace:

Lze použít u prasat během březosti a laktace.

Nosnice:

Lze použít u nosnic a chovných slepic a krůt.

3.8 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Ukázalo se, že tiamulin interaguje s ionofory, jako jsou monensin, salinomycin a narasin a může vyvolat příznaky neodlišitelné od toxikózy způsobené ionofory. Zvířata by neměla dostávat veterinární léčivé přípravky obsahující monensin, salinomycin nebo narasin během léčby nebo 7 dnů před a 7 dnů po léčbě tiamulinem. Může dojít k závažnému potlačení růstu, ataxii, paralýze nebo úhynu.

Pokud se objeví příznaky interakce, ukončete ihned podávání jak pitné vody s obsahem tiamulinu, tak také podávání krmiva kontaminovaného ionofory. Krmivo je zapotřebí odstranit a nahradit čerstvým krmivem, které neobsahuje antikokcidika monensin, salinomycin nebo narasin.

Ukazuje se, že souběžné použití tiamulinu a divalentních inonoforových antikokcidik lasalocidu a semduramicinu žádnou interakci nezpůsobuje, avšak souběžné použití maduramicinu může způsobit slabé až středně závažné potlačení růstu u kura domácího. Jedná se o přechodnou situaci a k zotavení obvykle dochází během 3-5 dnů po vysazení léčby tiamulinem.

3.9 Cesty podání a dávkování

Podání v pitné vodě.

Veterinární léčivý přípravek by se měl podávat pomocí vhodného a kalibrovaného zařízení.

Pokyn pro přípravu roztoků veterinárního léčivého přípravku:

Při medikaci velkých objemů vody připravte nejprve koncentrovaný roztok a pak jej nařeďte na požadovanou finální koncentraci.

Veterinární léčivý přípravek je rozpustný a stabilní od nízké koncentrace až po maximální koncentraci přípravku 500 ml/l (ředění 1:2) ve vodě o teplotě nejméně 4°C.

Roztoky pitné vody s obsahem tiamulinu je nutné připravit každý den čerstvé. Veškerou pitnou vodu s obsahem léčiva, která zbyla z předchozího dne, je zapotřebí zlikvidovat.

Pro zajištění správného dávkování je třeba co nejpřesněji stanovit živou hmotnost, aby se zabránilo poddávkování. Příjem medikovaného vody závisí na klinickém stavu zvířat. Pro dosažení správného dávkování může být nutné odpovídajícím způsobem upravit koncentraci tiamulinu.

Ujistěte se, že zvířata nemají v období podávání vody s obsahem léčiva přístup k vodě bez obsahu léčiva.

Po ukončení medikace je nutné důkladně vyčistit napájecí systém, aby se zabránilo příjmu subterapeutických množství léčivé látky.

Aby se zabránilo interakcím mezi ionofory a tiamulinem, měli by veterinární lékař a chovatel zkontrolovat, zda etiketa krmiva neuvádí, že obsahuje salinomycin, monensin a narasin.

V případě kura domácího a krůt v zájmu zabránění interakcím mezi nekompatibilními ionofory monensinem, narasinem a salinomycinem a tiamulinem je nutné upozornit míchárnu dodávající krmivo pro drůbež, že bude použit tiamulin, a že tato antikokcidika nelze do krmiva přidávat nebo jimi krmivo kontaminovat.

V případě, že existuje jakékoliv podezření na případnou kontaminaci krmiva, krmivo před použitím na přítomnost ionoforů otestujte.

Pokud se objeví známky interakce, medikaci tiamulinem okamžitě ukončete a nahraďte ji čerstvou pitnou vodou. Co nejdříve odstraňte kontaminované krmivo a nahraďte jej krmivem neobsahujícím ionofory nekompatibilní s tiamulinem.

Na základě doporučené dávky a počtu a hmotnosti zvířat, která je třeba ošetřit, se přesná denní koncentrace veterinárního léčivého přípravku vypočítá podle následujícího vzorce:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Dávka (ml veterinárního léčivého přípravku na kg živé hmotnosti a den) | X | Průměrná živá hmotnost (kg) léčených zvířat | = \_\_\_\_\_ ml veterinárního léčivého přípravku na litr pitné vody |
| Průměrná denní spotřeba vody (l) *pro toto* a den | | |

Prasata:

i) Pro léčbu dyzentérie prasat vyvolané zárodky *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dávka je 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 0,035 ml roztoku)/kg živé hmotnosti podáváno denně v pitné vodě prasatům po 3 až 5 po sobě jdoucích dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo době trvání onemocnění.

ii) Pro léčbu spirochetózy tlustého střeva prasat (kolitidy) vyvolané zárodky *Brachyspira pilosicoli*.

Dávka je 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 0,035 ml roztoku)/kg živé hmotnosti podáváno denně v pitné vodě prasatům po 3 až 5 po sobě jdoucích dnů v závislosti na závažnosti infekce a/nebo době trvání onemocnění.

iii) Pro léčbu proliferativní enteropatie u prasat (ileitidy) vyvolané zárodky *Lawsonia intracellularis*.

Dávka je 8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 0,035 ml roztoku)/kg živé hmotnosti podáváno denně v pitné vodě prasatům po 5 po sobě jdoucích dnů.

iv) Pro léčbu a metafylaxi enzootické pneumonie prasat vyvolané zárodky *Mycoplasma hyopneumoniae,* včetně infekcí komplikovaných zárodky *Pasteurella multocida*, citlivými k tiamulinu.

Dávka je 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 0,08 ml roztoku)/kg živé hmotnosti podáváno denně v pitné vodě po 5 po sobě jdoucích dnů.

v) Pro léčbu pleuropneumonie vyvolané zárodky *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivými k tiamulinu.

Dávka je 20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 0,08 ml roztoku)/kg živé hmotnosti podáváno denně v pitné vodě po 5 po sobě jdoucích dnů.

Kur domácí:

Pro léčbu a metafylaxi chronické respirační nemoci vyvolané zárodky *Mycoplasma gallisepticum* a aerosakulitidy a infekční synovitidy vyvolané zárodky *Mycoplasma synoviae*.

Dávka je 25 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 0,1 ml roztoku)/kg živé hmotnosti podáváno denně v pitné vodě po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů.

Krůty:

Pro léčbu a metafylaxi infekční sinusitidy a aerosakulitidy vyvolaných zárodky *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis*.

Dávka je 40 mg tiamulin hydrogenfumarátu (odpovídá 0,16 ml roztoku)/kg živé hmotnosti podáváno denně v pitné vodě po dobu 3 až 5 po sobě jdoucích dnů.

3.10 Příznaky předávkování (a kde je relevantní, první pomoc a antidota)

Jednorázové perorální dávky 100 mg tiamulin hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti u prasat způsobily hyperpnoe a abdominální diskomfort. Při dávce 150 mg tiamulin hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti nebyly zaznamenány žádné vlivy na CNS kromě útlumu. Při dávce 55 mg tiamulin hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti podávané po dobu 14 dnů se objevilo přechodné slinění a mírné podráždění žaludku. Předpokládá se, že tiamulin hydrogenfumarát má odpovídající terapeutický index u prasat a minimální letální dávka nebyla dosud stanovena.

Pokud jde o drůbež, tiamulin hydrogenfumarát má poměrně vysoký terapeutický index a pravděpodobnost předávkování se považuje za velice malou, protože přívod vody a tím přívod tiamulin hydrogenfumarátu se snižuje, pokud jsou podávány abnormálně vysoké koncentrace. LD50 je 1090 mg/kg živé hmotnosti u kura domácího a 840 mg/kg živé hmotnosti u krůt.

Klinickými příznaky akutní toxicity u kura domácího jsou – vokalizace, klonické křeče a laterální poloha, u krůt – klonické křeče, laterální nebo dorzální poloha, slinění a ptóza.

Pokud se známky intoxikace objeví, neprodleně odstraňte vodu s obsahem léčiva a nahraďte ji vodou čerstvou.

3.11 Zvláštní omezení pro použití a zvláštní podmínky pro použití, včetně omezení používání antimikrobních a antiparazitárních veterinárních léčivých přípravků, za účelem snížení rizika rozvoje rezistence

Neuplatňuje se.

3.12 Ochranné lhůty

Prasata:

Maso: 2 dny (8,8 mg tiamulin hydrogenfumarátu (ekvivalentní 0,035 ml roztoku) na kg živé hmotnosti

Maso: 4 dny (20 mg tiamulin hydrogenfumarátu (ekvivalentní 0,08 ml roztoku) na kg živé hmotnosti

Kur domácí:

Maso: 2 dny

Vejce: Bez ochranných lhůt.

Krůty:

Maso: 6 dnů

4. FARMAKOLOGICKÉ INFORMACE

4.1 ATCvet kód: QJ01XQ01

4.2 Farmakodynamika

Tiamulin je bakteriostatické semisyntetické antibiotikum náležející do antibiotické skupiny pleuromutilinů, působí na ribozomální úrovni a inhibuje syntézu bakteriálního proteinu.

Tiamulin prokázal vysokou úroveň aktivity *in vitro* proti porcinním a aviárním druhům *Mycoplasma* spp., stejně jako proti gramnegativním anaerobním bakteriím (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli),* a grampozitivním aerobním bakteriím (*Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida*).

Bylo prokázáno, že tiamulin působí na úrovni ribozomu a primární vazebné místo je na podjednotce 50S. Zdá se, že potlačuje syntézu bílkovin tím, že produkuje biochemicky neaktivní iniciační komplexy, které zabraňují prodlužování polypeptidového řetězce.

Baktericidních koncentrací lze dosáhnout, ale mění se podle druhu baktérie. Pro *Brachyspira hyodysenteriae* a *Actinobacillus pleuropneumoniae* může stačit jen dvojnásobek MIC, ale pro *Staphylococcus aureus* až 50–100násobek bakteriostatické úrovně. Distribuce MIC pro tiamulin proti *Brachyspira hyodysenteriae* je bimodální, což naznačuje sníženou citlivost některých kmenů na tiamulin. Kvůli technickým omezením se citlivost *Lawsonia intracellularis* testuje *in vitro* obtížně.

Rezistence vychází z chromozomálních mutací v genech 23 rRNA a *rplC*. Tyto chromozomální mutace nastávají relativně pomalu, stupňovitě a nepřenáší se horizontálně. Geny rezistence lze navíc lokalizovat na plazmidech nebo na transposonech, jako jsou geny *vga*  a gen *cfr*. Tento typ rezistence je přenositelný mezi bakteriemi a druhy bakterií. Mechanismus rezistence se mění podle druhů bakterií. Mutace v genu L3 ribozomálního proteinu a genu 23S ribozomální RNA ovlivňující centrum peptidyltransferázy jsou spojeny se sníženou citlivostí na tiamulin u *Brachyspira* spp. Mutace v genu 23S ribozomální RNA jsou spojeny s rezistencí k tiamulinu u *Mycoplasma* spp.

4.3 Farmakokinetika

Prasata:

Tiamulin se u prasete po perorálním podání dobře vstřebává (více než 90 %) a je široce distribuován po celém těle. Po jednorázové perorální dávce 10 mg a 25 mg tiamulinu/kg živé hmotnosti byla Cmax 1,03 µg/ml a 1,82 µg/ml, stanovena mikrobiologicky a Tmax byl 2 hodiny v obou případech. Bylo prokázáno, že tiamulin se koncentruje v plicích, polymorfonukleárních leukocytech a také v játrech, kde se metabolizuje a vylučuje (70–85 %) ve žluči, zbytek se vylučuje ledvinami (15–30 %). Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 30 %. Tiamulin, který nebyl absorbován ani metabolizován, prochází gastrointestinálním traktem do tlustého střeva. Koncentrace tiamulinu v obsahu tlustého střeva byly odhadnuty na 3,41 µg/ml po podání tiamulin hydrogenfumarátu v dávce 8,8 mg/kg živé hmotnosti.

Kur domácí:

U kura se tiamulin hydrogenfumarát dobře absorbuje (70–95 %) po perorálním podání a dosahuje maximálních koncentrací po 2–4 hodinách (Tmax 2,85 hodiny). Po jednorázové dávce 50 mg tiamulin hydrogenfumarátu / kg živé hmotnosti byla Cmax 4,02 µg/ml v séru stanovena mikrobiologicky a po dávce 25 mg/kg byla 1,86 µg/ml. Koncentrace tiamulin hydrogenfumarátu 250 ppm (0,025 %) v pitné vodě zajistila konstantní sérovou hladinu po 48 hodin období medikace 0,78 µg/ml (v rozsahu 0,45– 1,4 µg/ml) a při 125 ppm (0,0125 %) 0,38 µg/ml (v rozsahu 0,2– 0,65 µg/ml) u osmitýdenních kuřat. Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 45 %. V organismu se distribuuje v široké míře a prokázalo se, že se koncentruje v játrech a ledvinách (místa vylučování) a v plicích (30násobek hladiny v séru). Vylučování probíhá hlavně žlučí (55–65 %) a ledvinami (15–30 %), hlavně v podobě mikrobiologicky inaktivních metabolitů, a je dosti rychlé, 99 % dávky se vyloučí během 48 hodin.

Krůty:

U krůt jsou sérové hladiny tiamulin hydrogenfumarátu nižší po jednorázové dávce 50 mg tiamulin hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti a hodnot Cmax je 3,02 µg/ml v séru, po podání dávky 25 mg/kg je Cmax 1,46 µg/ml. Těchto hodnot je dosaženo přibližně za 2–4 hodiny po podání. U chovných krůt po podání 0,025 % tiamulin hydrogenfumarátu byla průměrná hladina v séru 0,36 µg/ml (rozsah 0,22–0,5 µg/ml). Vazba na plazmatické proteiny je přibližně 50 %.

**Environmentální vlastnosti**

Tiamulin je velmi perzistentní v půdách.

5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

5.1 Hlavní inkompatibility

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

5.2 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 2 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 3 měsíce.

Doba použitelnosti po rozpuštění nebo rekonstituci podle návodu: 24 hodin.

5.3 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

5.4 Druh a složení vnitřního obalu

Bílá neprůhledná 1l lahev z vysokohustotního polyethylenu s průhlednou stupnicí uzavřená bílým neprůhledným šroubovacím uzávěrem z vysokohustotního polyethylenu.

Bílá neprůhledná 5l nádoba z vysokohustotního polyethylenu uzavřená bílým neprůhledným šroubovacím uzávěrem z vysokohustotního polyethylenu.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

5.5 Zvláštní opatření pro likvidaci nepoužitých veterinárních léčivých přípravků nebo odpadů, které pochází z těchto přípravků

Léčivé přípravky se nesmí likvidovat prostřednictvím odpadní vody či domovního odpadu.

Všechen nepoužitý veterinární léčivý přípravek nebo odpad, který pochází z tohoto přípravku, likvidujte odevzdáním v souladu s místními požadavky a národními systémy sběru, které jsou platné pro příslušný veterinární léčivý přípravek.

6. JMÉNO DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Dechra Regulatory BV

7. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

96/053/18-C

8. DATUM PRVNÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13/09/2018.

9. DATUM POSLEDNÍ AKTUALIZACE SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Srpen 2023

10. KLASIFIKACE VETERINÁRNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku jsou k dispozici v databázi přípravků Unie (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary>)*.*

Podrobné informace o tomto veterinárním léčivém přípravku naleznete také v národní databázi (<https://www.uskvbl.cz>).