

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

DENAGARD 125 mg/ml perorální roztok

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DENAGARD 125 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek obsahuje v 1 ml:

Léčivá látka:

Tiamulini hydrogenofumaras 125 mg
(odpovídá 101,4 mg Tiamulinum)

Pomocné látky:

Propylparaben (E 216) 0,10 mg
Methylparaben (E 218) 0,90 mg
Ethanol 96% 100,00 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý až lehce opalescentní, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prase (všechny kategorie)

Kur domácí (brojleři, kuřice, nosnice a chovní jedinci)

Krůty (ve výkrmu a chovní jedinci)

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata

i) Léčba dyzentérie prasat způsobené kmeny *Brachyspira hyodysenteriae* a komplikované kmeny *Fusobacterium* spp. a *Bacteroides* spp.

ii) Léčba porcinního respiračního onemocnění (PRDC) způsobeného *M. hyopneumoniae* a viry jako jsou viry PRRS a chřipky prasat komplikované bakteriemi *P. multocida* a *A. pleuropneumoniae*.

iii) Léčba pleuropneumonie způsobené *A. pleuropneumoniae*.

Kur domácí

Léčba a prevence chronických respiračních chorob (C.R.D.) a zánětu vzdušných vaků způsobených *M. gallisepticum* a *M. synoviae*.

Krůty

Léčba a prevence infekční sinusitidy a zánětu vzdušných vaků, způsobené *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*.

4.3 Kontraindikace

Prasata a ptáci by neměli dostávat přípravky obsahující monensin, narasin ani salinomycin během léčby tiamulinem, sedm dní před a po této léčbě. Mohlo by dojít k vážnému pozastavení růstu nebo k úhynu. Interakce s tiamulinem a inofory viz také bod 4.8.

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou či pomocné látky.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Aby nedošlo k interakci s inkompatibilními inofory monensinem, narasinem a salinomycinem u prasat, musí být ověřeno, že tyto účinné látky nebyly obsaženy v krmivu a nemohlo ani dojít ke kontaminaci krmiva těmito látkami.

Současné používání tiamulinu a ionoforového antikokcidika maduramicinu může vést k mírnému až střednímu pozastavení růstu u kuřat. Taková situace je přechodná a k zotavení dojde za normálních okolností do 3–5 dnů od ukončení léčby tiamulinem. K tomuto jevu pravděpodobně nedochází u ionoforů lasalocidu nebo semduramicinu.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Po vypití medikované pitné vody je nutno podat zvířatům čerstvou pitnou vodu.

Použití přípravku by mělo být vždy, když je to možné, založeno na výsledku testu citlivosti a zohlednit informace (region, farma) o aktuální epizootologické situaci.

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

Nedojde-li v průběhu pětidenní léčby přípravkem k projevům zlepšení klinického stavu, je nutno léčbu přerušit a přehodnotit diagnózu a terapii.

Použití přípravku by se mělo kombinovat se správnou chovatelskou praxí, např. dobrou hygienou, náležitou ventilací, zamezením ustájení nadměrného počtu kusů.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Zabraňte kontaktu přípravku s pokožkou, očima a sliznicemi. Při nakládání s veterinárním léčivým přípravkem by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z ochranných brýlí a gumových či latexových rukavic.

V případě zasažení pokožky či sliznice opláchněte exponovanou část ihned velkým množstvím vody a odstraňte kontaminovaný oděv, který je v přímém kontaktu s pokožkou. V případě zasažení očí vypláchněte zasažené oko velkým množstvím pitné vody. Pokud se dostaví potíže, vyhledejte lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu ošetřujícímu lékaři.

Po použití přípravku si umyjte ruce.

Lidé se známou přecitlivělostí na tiamulin by měli podávat přípravek obezřetně.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

Zřídka může po použití tiamulinu dojít u prasat k zarudnutí nebo mírnému otoku kůže.

Během podávání tiamulinu drůbeži se může snížit příjem vody. Projevuje se závislost na koncentraci, kdy u koncentrace tiamulinu 0,025 % se sníží příjem vody až o 15 %. Pravděpodobně zde není žádný nepříznivý účinek na celkovou kondici drůbeže ani na účinnost přípravku, nicméně příjem vody by měl být často sledován, především v horkém počasí.

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Tiamulin je vhodný pro použití u prasat během březosti a laktace.

Tiamulin lze použít u nosnic i chovné drůbeže, nebyly prokázány žádné negativní účinky na tvorbu vajec, plodnost a líhivost u kurů a krůt.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

U kurů a krůt, aby nedošlo k interakci mezi nekompatibilními ionofory monensinem, narasinem a salinomycinem a tiamulinem, je nutné upozornit míchárnou krmiva na použití tiamulinu, aby tyto přípravky nebyly přidávány do krmiva ani krmivo nekontaminovaly.

Krmivo je nutné testovat na ionofory před použitím, pokud existuje jakékoliv podezření na kontaminaci krmiva.

Pokud dojde k interakci, okamžitě zastavte tiamulinovou terapii a nahraďte tiamulin čistou vodou. Co nejdříve odstraňte kontaminované krmivo a nahraďte je krmivem neobsahujícím ionofory inkompatibilní s tiamulinem.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Prasata

i) Léčba dyzentérie prasat

Dávkování je 8,8 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg ž. hm. denně, podávané v pitné vodě prasatům 3–5 dnů jdoucích po sobě. Dávka je normálně dosažena při koncentraci 0,006 % tiamulin hydrogen fumarátu v pitné vodě (60 mg/1 litr).

ii) Léčba PRDC způsobené *M. hyopneumoniae* a různými viry a komplikované *P. multocida* a *A. pleuropneumoniae*.

Dávkování je 15,0–20,0 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg ž. hm. 5–10 dnů jdoucích po sobě; dávka je normálně dosažena při koncentraci 0,012 %–0,018 % tiamulin hydrogen fumarátu v pitné vodě (120–180 mg/1 litr).

iii) Léčba pleuropneumonie způsobené *A. pleuropneumoniae*.

Dávkování je 20,0 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg ž. hm. 5 dnů jdoucích po sobě; dávka je normálně dosažena při koncentraci 0,018 % tiamulin hydrogen fumarátu v pitné vodě (180 mg/1 litr).

Kur domácí

i) Léčba a prevence chronických respiračních chorob (C.R.D.) a zánětu vzdušných vaků způsobených *M. gallisepticum* a *M. synoviae* u brojlerů, kuřic pro doplnění stavu, nosnic a chovných slepic: dávkování 25–30 mg/kg ž. hm. po dobu 3–5 dnů. Dávky je dosaženo namícháním roztoku o koncentracích odpovídajících 0,020–0,025 % tiamulin hydrogen fumarátu (200–250 mg/1 litr).

Tiamulin hydrogen fumarát v koncentraci 0,025 % v pitné vodě poskytuje následující dávky podle stáří zvířat:

Brojler starý 4 týdny:	30 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti
Kuřice stará 10 týdnů:	30 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti
Nosnice:	25 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti

Krůty

i) Prevence infekční sinusitidy a zánětu vzdušných vaků, způsobené *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*.

Mladé krůty (brojleři na maso): 0,025 % tiamulin hydrogen fumarátu (250 mg/1 litr) v pitné vodě po dobu 3 dnů první týden života, a potom 1–3 dny každé 4–6 týdnů podle rizika.

Chovné krůty: 0,025 % tiamulin hydrogen fumarátu (250 mg/1 litr) v pitné vodě po dobu 3–5 dnů každé 4 týdny podle rizika.

ii) Léčba infekční sinusitidy a zánětu vzdušných vaků, způsobené *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*.

Tiamulin hydrogen fumarát 0,025 % (250 mg/1 litr) v pitné vodě po dobu 3–5 dnů.

Tiamulin hydrogen fumarát v koncentraci 0,025 % (0,050 %, tj. 500 mg/1 litr, pro samce mláďat ve stáří 20 týdnů) v pitné vodě poskytuje následující dávky podle stáří krůt relevantní pro obě výše uvedené indikace:

Mláďě staré 1 týden:	70 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti
Mláďě staré 4 týdny:	50 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti
Mláďě staré 8 týdnů:	25–30 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti
Mláďě staré 20 týdnů:	20 mg tiamulin hydrogen fumarátu/kg živé hmotnosti

Pro vybrané kategorie cílových druhů zvířat a indikace, dle specifikace dávky v mg/kg živé hmotnosti lze uplatnit ředění:

Pokud přidáváte veterinární léčivý přípravek do velkého objemu vody, připravte nejprve koncentrovaný roztok a potom jej zřeďte na požadovanou konečnou koncentraci.

Přidáním 1 ml přípravku:

Do 2,1 litru vody připravíte roztok koncentrace 0,006 % tiamulin hydrogen fumarátu;

do 1,0 litru vody připravíte roztok koncentrace 0,012 % tiamulin hydrogen fumarátu;

do 0,7 litru vody připravíte roztok koncentrace 0,018 % tiamulin hydrogen fumarátu.

Přidáním 50 ml přípravku:

Do 31,3 litrů vody připravíte roztok koncentrace 0,020 % tiamulin hydrogen fumarátu;

do 25,0 litrů vody připravíte roztok koncentrace 0,025 % tiamulin hydrogen fumarátu;

do 12,5 litru vody připravíte roztok koncentrace 0,050 % tiamulin hydrogen fumarátu.

Primárně se vychází z dávky uvedené v mg/kg živé hmotnosti. Dávku je potřebné adjustovat dle aktuálního příjmu vody zvířaty a stanovit co možná nejpřesněji živou hmotnost zvířat, aby se předešlo poddávkování.

Každý den je nutné připravit čerstvý roztok pitné vody s tiamulinem.

Napájecí zařízení by mělo být před použitím přípravku zkontrolováno a vyčištěno.

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

Jednorázové perorální podání 100 mg/kg ž. hm. vyvolalo u prasat prohloubené dýchání a abdominální potíže. Při koncentraci 150 mg/kg nebyly pozorovány žádné účinky na centrální nervovou soustavu, kromě zklidnění. K přechodnému slinění a mírnému gastrickému podráždění došlo při podávání dávek 55 mg/kg po 14 dnů. Předpokládá se, že tiamulin má u prasat adekvátní terapeutický index a minimální letální dávka nebyla stanovena.

Tiamulin má relativně široký terapeutický index s nízkou pravděpodobností předávkování, především proto, že u abnormálně vysokých koncentrací dochází ke snížení příjmu vody a tím i tiamulinu. LD₅₀ pro kuřata je – 1290 mg/kg živé hmotnosti a pro krůty 840 mg/kg živé hmotnosti.

Klinické příznaky akutní toxicity u kuřat jsou – pípání, škrubavé křeče a ležení na boku, pro krůty – škrubavé křeče, ležení na boku nebo na zádech, salivace a skleslost.

Pokud se objeví příznaky intoxikace, okamžitě odstraňte medikovanou vodu a nahraďte ji čerstvou vodou.

4.11 Ochranné lhůty

Prasata

Maso: 4 dny

Kur domácí

Maso: 2 dny

Vejsce: Bez ochranných lhůt.

Krůty

Maso: 5 dnů

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, pleuromutiliny

ATCvet kód: QJ01XQ01

Tiamulin je bakteriostatické semisyntetické antibiotikum patřící do pleuromutilinové skupiny antibiotik a působí na ribosomální úrovni tak, že inhibuje syntézu proteinů bakterií

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Tiamulin prokázal vysokou úroveň aktivity in-vitro proti mykoplazmatům prasat a ptáků i proti gram pozitivním aerobům (streptokoky a stafylokoky) a anaerobům (klostridia) a gram negativním anaerobům (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Bacteroides* spp. a *Fusobacterium* spp.) a gram negativním aerobům (*Actinobacillus pleuropneumoniae*). Tiamulin není účinný vůči zástupcům čeledi *Enterobacteriaceae*, např. salmonely nebo *Escherichia coli*.

Antimikrobiální citlivost na Tiamulin:

Citlivost cílových mikroorganismů izolátů z prasat k tiamulinu:

Druh (počet izolátů)	MIC rozmezí	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
----------------------	-------------	---------------------------	---------------------------

	($\mu\text{g/ml}$)		
<i>B. hyodysenteriae</i> (92) ¹	$\leq 0,008$ –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	$\leq 0,004$ –0,062	0,016	0,031
<i>M. hyosynoviae</i> (18) ⁵	0,0025–0,1	0,005	0,025

Data: ¹ 2008 (DE, ES, UK, IR); ² 2009 (BE, DK, FR, GE, NL, PL, ES, UK); ³ 2007-2011 (CZ);

⁴ 2008 (ES, UK); ⁵ 1997 (FR, DE, DK)

Citlivost cílových mikroorganismů izolovaných z kura domácího a krůt k tiamulinu:

Druh (počet izolátů)	MIC rozmezí ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)
<i>M. gallisepticum</i> (32) ⁶	$\leq 0,004$ –>256	0,008	1,0
<i>M. synoviae</i> (21) ⁷	$\leq 0,004$ –0,5	0,125	0,25
<i>M. meleagridis</i> ⁸	0,0025–3,13	0,1	0,25

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

Bylo prokázáno, že tiamulin působí na úrovni ribozomu 70S a primární vazebné místo je na podjednotce 50S a sekundární vazebné místo na místě spojení podjednotek 50S a 30S. Inhibuje tvorbu mikrobiálních proteinů tvorbou biochemicky neaktivních iniciačních komplexů, které brání prodloužení polypeptidového řetězce.

Je možné dosáhnout baktericidní koncentrace, která však představuje 50–100 násobek bakteriostatické koncentrace.

Mechanismy odpovědné za rozvoj rezistence *Brachyspira* spp. na antibiotickou třídu pleuromutilinů jsou založeny na mutacích na ribozomálním cílovém místě.

Klinicky významná rezistence na tiamulin vyžaduje kombinace mutací okolo místa vazby tiamulinu. Rezistence vůči tiamulinu může být spojena se sníženou citlivostí k jiným pleuromutilinům.

5.2 Farmakokinetické údaje

Prasata

Tiamulin je dobře absorbován u prasat (přes 90 %) po perorálním podání a široce distribuován v celém těle. Po jednorázovém perorálním podání dávky 10 mg a 25 mg tiamulinu/kg živé hmotnosti bylo C_{max} 1,03 $\mu\text{g/ml}$ a 1,82 $\mu\text{g/ml}$ dle mikrobiologického testu a T_{max} bylo 2 hodiny pro obě dávky. Byla prokázána koncentrace v plicích, což je cílová tkáň, a také v játrech, kde se metabolizuje a vylučuje (70–85 %) do žluči, a zbytek se vylučuje přes ledviny (15–30 %). Tiamulin, který nebyl absorbován ani metabolizován, postupuje střevy do kolonu a tam se koncentruje.

Koncentrace ve vodě	Vypočítaná denní dávka tiamulinu mg/kg živé hmotnosti	Aktivita tiamulinu ($\mu\text{g/ml}$)		
		Plice	Tonzily	Obsah střev
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 = méně než limit citlivosti testu

Kur domácí

Tiamulin je dobře absorbován u brojlerů kura (70–95 %) po perorálním podání a dosahuje nejvyšší koncentrace po 2–4 hodinách (T_{\max} 2,85 hod.) Po jednorázovém podání 50 mg/kg živé hmotnosti bylo C_{\max} 4,02 µg/ml v séru dle mikrobiologického testu a po dávce 25 mg/kg bylo 1,86 µg/kg. Koncentrace tiamulinu 0,025 % v pitné vodě poskytla průměrnou hladinu v séru 0,78 µg/ml po dobu medikace 48 hodin (rozsah 1,4–0,45 µg/ml) a při koncentraci 0,0125 % průměrnou hladinu 0,38 µg/ml (rozsah 0,65–0,2 µg/ml) u 8 týdenních brojlerů kura. Vazba na bílkoviny byla asi 50 % (rozsah 45–52 %).

Tiamulin je distribuován do celého těla a byly prokázány koncentrace v játrech a ledvinách (místa vylučování) a v plicích (30-násobek hladiny v séru) a ve vejcích. Vylučování probíhá hlavně prostřednictvím žluče (55–65 %) a ledvin (15–30 %) jako především mikrobiálně neaktivní metabolity a je poměrně rychlé, 99 % dávky do 48 hodin.

Krůty

V séru krůt jsou hladiny tiamulinu nižší při jednorázovém podání 50 mg/kg živé hmotnosti, a nejvyšší koncentraci v séru 3,02 µg/ml, u dávky 25 mg/kg 1,46 µg/ml. Tyto hladiny byly dosaženy asi 2–4 hodiny po podání. U chovných krůt při dávce 0,025 % tiamulinu byla průměrná hladina v séru 0,36 µg/ml (rozsah 0,22–0,5 µg/ml). Tiamulin se ve vejcích koncentroval podobně jako u kura.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylparaben (E 216)
Methylparaben (E 218)
Monohydrát kyseliny citrónové
Dihydrát hydrogenufosforečnanu sodného
Ethanol 96 %
Čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: 4 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření vnitřního obalu: 28 dnů.

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

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před světlem.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

HDPE kanystř s HDPE řroubovacím uzávěrem pro 5 l a 10 l balení a HDPE lahev s LDPE řroubovacím uzávěrem pro 1 l balení. K balením 5 a 10 litřů je řřilořena odměřka 1 litř z PP.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zneřkodňování nepouřitého veterinárního léčivého řřípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto řřípravku

Vřeichen nepouřitý veterinární léčivý řřípravek nebo odpad, který pochází z tohoto řřípravku, musí být likvidován podle místních řřávních řředpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 4
27472 Cuxhaven
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

96/202/97-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLUŽENÍ REGISTRACE

4. 3. 1997, 10. 6. 2003, 9. 9. 2009 , 30. 6. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Řříjen 2018

DALŠÍ INFORMACE

Veterinární léčivý řřípravek je vydáván pouze na řředpis.