

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Denagard, 125 mg/ml, roztwór do podania w wodzie do picia dla kur, indyków i świń

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml produktu zawiera:

Substancja czynna:

Tiamuliny wodorofumaran 125 mg

Substancje pomocnicze:

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) 0,9 mg

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216) 0,1 mg

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do podania w wodzie do picia.

Lepki, przejrzysty, o żółtawym zabarwieniu, nieznacznie higroskopijny roztwór doustny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Docelowe gatunki zwierząt

Świnia, kura, indyk.

4.2. Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie

- Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.
- Leczenie enzootycznej bronchopneumonii świń (PRDC) wywołanej przez *M. hyopneumoniae*, wirusy takie jak PRRS, wirus grypy świń i wikłanej przez bakterie takie jak *Pasteurella multocida* i *Actinobacillus pleuropneumoniae*
- Leczenie pleuropneumonii świń wywołanej przez *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Kury

- Leczenie i metafilaktyka zespołu przewlekłych chorób układu oddechowego ptaków (CRD) oraz zapalenia worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum* i *M. synoviae*.

Indyki

- Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanych przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i *M. meleagridis*

4.3. Przeciwwskazania

Podczas leczenia tiamuliną oraz na siedem dni przed i siedem dni po jej stosowaniu, leczone zwierzęta nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazynę lub salinomycynę.

Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne upośledzenie wzrostu leczonych zwierząt, a nawet ich śmierć.

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Brak.

4.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

W przypadku stosowania metafilaktycznego należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie. Stosowanie produktu powinno być oparte na wynikach badania lekowności patogenów wyizolowanych z danego przypadku, ewentualnie na uprzednich doświadczeniach lekarza prowadzącego z leczenia zwierząt w danym gospodarstwie. Niewłaściwe zastosowanie produktu może zwiększyć częstotliwość występowania oporności bakterii na tiamulinę.

Nie należy przekraczać zalecanego czasu terapii, gdyż sprzyja to selekcji mikroorganizmów opornych. Jednoczesne stosowanie tiamuliny i antybiotyku jonoforowego maduramycyny może powodować u kur upośledzenie wzrostu od łagodnego do umiarkowanego. Stan taki jest przejściowy, a powrót do normy następuje w ciągu 3-5 dni po zaprzestaniu podawania tiamuliny.

Nie stwierdzono tego zjawiska w przypadku stosowania innych antybiotyków jonoforowych: lazalocidu czy semduramycyny.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Aby uniknąć dostania się produktu do oczu oraz na powierzchnię zranionej skóry, podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy używać osobistej odzieży ochronnej i sprzętu ochronnego, na które składa się: okulary ochronne oraz rękawice.

Po przypadkowym rozlaniu na zranioną skórę miejsce to należy przemyć wodą z mydłem.

Po przypadkowym dostaniu się produktu do oka, należy je przemyć wodą.

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

Osoby o znanej nadwrażliwości na tiamulinę powinny unikać kontaktu z produktem.

4.6. Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podczas stosowania tiamuliny u świń, w rzadkich przypadkach może wystąpić rumień i nieznaczny obrzęk skóry.

Podczas stosowania tiamuliny może nastąpić obniżenie ilości wypijanej wody u ptaków. Stężenie tiamuliny 0,0125% może wywołać spadek poboru wody średnio o 10%, a stężenie 0,025% o 15%. Nie wpływa to niekorzystnie na leczone ptaki ani na skuteczność produktu, jednak spożycie wody, szczególnie w upalne dni, powinno być kontrolowane w krótkich odstępach czasu.

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Tiamulina może być stosowana u świń w okresie ciąży i laktacji.

Tiamulina może również być stosowana u kur i indyków nieśnych oraz hodowlanych, gdyż nie stwierdzono jej niekorzystnego wpływu na nieśność, płodność i wylęgowość.

4.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Stwierdzono występowanie interakcji pomiędzy tiamuliną a określonymi antybiotykami jonoforowymi: salinomycyną, monenzyną i narazyną. Tiamulina hamuje metabolizm tych antybiotyków w wątrobie. Prowadzi to do wystąpienia objawów przedawkowania antybiotyków jonoforowych takich jak: utrata apetytu, drżenia mięśni, niezdolność kończyn a nawet śmierć. Inne jonofory takie jak: lazalocid, maduramycyna, semduramycyna mogą być podawane równocześnie z tiamuliną.

Aby uniknąć u świń interakcji pomiędzy jonoforowym promotorem wzrostu - salinomycyną a tiamuliną, lekarz weterynarii i właściciel świń powinni sprawdzić na etykiecie zamieszczonej na paszy, czy nie zawiera ona salinomycyny.

Aby uniknąć u kur i indyków interakcji pomiędzy jonoforami – monenzyną, narazyną oraz salinomycyną a tiamuliną, należy uprzedzić osobę podającą paszę ptakom, że te produkty nie powinny być dodawane do paszy ani jej zanieczyszczane.

Jeżeli istnieje podejrzenie, że pasza może być zanieczyszczona, przed podaniem należy zbadać ją w kierunku obecności jonoforów.

Jeżeli dojdzie do interakcji należy natychmiast zaprzestać podawania wody zawierającej tiamulinę i zastąpić ją świeżą wodą. Następnie należy jak najszybciej usunąć zanieczyszczoną jonoforami paszę i zastąpić ją paszą nie zawierającą jonoforów, które wchodzi w interakcję z tiamuliną.

4.9. Dawkowanie i droga(-i) podawania

Świnie:

- Leczenie dyzenterii świń powodowanej przez *B. hyodysenteriae*.

Dawka terapeutyczna wynosi 8,8 mg tiamuliny wodorofumaranu /1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 3-5 kolejnych dni w zależności od stopnia nasilenia infekcji i/lub czasu trwania choroby. Pożądaną dawkę uzyskamy przez zastosowanie 0,006% roztworu tiamuliny.

- Pomocniczo w leczeniu enzootycznej bronchopneumonii świń (PRDC) wywołanej przez *M. hyopneumoniae* i różne wirusy oraz wikłanej przez *P. multocida* i *A. pleuropneumoniae*

Dawka wynosi 15-20 mg tiamuliny wodorofumaranu /1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 5-10 kolejnych dni. Pożądaną dawkę uzyskamy przez zastosowanie 0,012%-0,018% roztworu tiamuliny.

- Leczenie pleuropneumonii wywołanej przez *A. pleuropneumoniae*

Dawka wynosi 20 mg tiamuliny wodorofumaranu /1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 5 kolejnych dni. Pożądaną dawkę uzyskamy przez zastosowanie 0,018% roztworu tiamuliny.

Aby otrzymać 0,006% roztwór tiamuliny należy dodać 1 ml produktu do 2,1 litra wody, aby otrzymać roztwór 0,012% - 1 ml produktu do 1 litra wody, aby otrzymać roztwór 0,018% - 1 ml produktu do 0,7 litra wody.

W przypadku przygotowywania dużych objętości roztworu leczniczego, należy najpierw przygotować roztwór stężony, a następnie rozcieńczyć go wodą do wymaganego stężenia końcowego. Należy codziennie przygotowywać świeży roztwór leczniczy.

Kury:

- Leczenie i metafilaktyka zespołu przewlekłych chorób układu oddechowego ptaków (CRD) wywoływanych przez *M. gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych wywołanego przez *M. synoviae*.

Dawka wynosi 25 mg tiamuliny wodorofumaranu/kg masy ciała, podawanej raz dziennie przez okres 3-5 dni. Dawkę uzyskuje się poprzez dodanie 125-250 ppm (0,0125-0,025%) tiamuliny wodorofumaranu do wody pitnej, w zależności od wieku ptaków i ilości spożywanej przez nie wody.

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 250 ppm (0,025%) tiamuliny wodorofumaranu należy dodać 2,0 ml produktu do 1 litra wody.

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 125 ppm (0,0125%) tiamuliny wodorofumaranu należy dodać 1,0 ml produktu do 1 litra wody.

W przypadku przygotowywania dużych objętości roztworu leczniczego, należy najpierw przygotować roztwór stężony, a następnie rozcieńczyć go wodą do wymaganego stężenia końcowego.

Należy codziennie przygotowywać świeży roztwór leczniczy.

Indyki:

- Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywoływanych przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i *M. meleagridis*

Dawka wynosi 40 mg tiamuliny wodorofumaranu/kg masy ciała, podawanej raz dziennie przez okres 3-5 dni. Dawkę uzyskuje się poprzez dodanie 125-250 ppm (0,0125-0,025%) tiamuliny wodorofumaranu do wody pitnej, w zależności od wieku ptaków i ilości spożywanej przez nie wody.

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 250 ppm (0,025%) tiamuliny wodorofumaranu należy dodać 2,0 ml produktu do 1 litra wody.

Aby uzyskać roztwór o stężeniu 125 ppm (0,0125%) tiamuliny wodorofumaranu należy dodać 1,0 ml produktu do 1 litra wody.

W przypadku przygotowywania dużych objętości roztworu leczniczego, należy najpierw przygotować roztwór stężony, a następnie rozcieńczyć go wodą do wymaganego stężenia końcowego.

Należy codziennie przygotowywać świeży roztwór leczniczy.

W celu wyliczenia prawidłowej dawki należy posłużyć się poniższym wzorem:

Ilość podawanego produktu (mg/l) = dawka produktu (mg/kg m.c.) x masa ciała (kg) / dzienne spożycie wody (l)

Dla zapewnienia prawidłowego dawkowania masę ciała zwierząt należy oszacować tak dokładnie, jak to możliwe.

Dzienne spożycie wody zależy od wielu różnych czynników, np. stanu klinicznego zwierząt, warunków zewnętrznych. Aby zapewnić prawidłowe dawkowanie należy monitorować dzienne spożycie wody i odpowiednio dostosowywać stężenie roztworu leczniczego. Jeżeli nie jest to możliwe, należy zastosować inny produkt leczniczy weterynaryjny.

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

Podawanie pojedynczych dawek 100 mg tiamuliny/kg masy ciała wywołało u świń przyspieszony oddech i objawy dyskomfortu ze strony jamy brzusznej. Przy dawce 150mg/kg nie zanotowano objawów ze strony OUN z wyjątkiem uspokojenia. Przy podawaniu przez 14 dni dawki 55 mg/kg pojawiło się przejściowe ślinienie i lekkie podrażnienie żołądka. Uważa się, iż w przypadku świń tiamulina ma odpowiedni indeks terapeutyczny i nie zdołano ustalić minimalnej dawki letalnej. Tiamulina posiada stosunkowo wysoki indeks terapeutyczny. Prawdopodobieństwo przedawkowania jest niewielkie zwłaszcza przy podawaniu leku w wodzie do picia. Nawet podanie roztworu o większym stężeniu nie powinno powodować objawów przedawkowania, ponieważ podwyższona koncentracja tiamuliny w wodzie do picia powoduje zmniejszenie ilości przyjmowanej wody, a tym samym zawartego w niej leku. DL_{50} dla kur wynosi – 1290 mg/kg, dla indyków - 840 mg/kg. Kliniczne objawy ostrego zatrucia u kur to – zmiana głosu, skurcze kloniczne i zaleganie w pozycji bocznej, a u indyków – skurcze kloniczne, pozycja boczna lub grzbietowa, ślinienie i opadanie powiek.

W razie wystąpienia objawów zatrucia natychmiast usunąć wodę zawierającą preparat i zastąpić ją czystą wodą do picia.

4.11. Okres(-y) karencji

Świnie:

Tkanki jadalne: 4 dni.

Kury:

Tkanki jadalne: 2 dni.

Jaja: Zero dni.

Indyki:

Tkanki jadalne: 4 dni.

Nie stosować u niosek produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, pleuromutiliny.

Kod ATCvet: QJ01XQ01

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* tiamulina wykazuje wysoką aktywność w stosunku do występujących u świń i ptaków mykoplazm, a także Gram-dodatnich tlenowców (*Streptococcus* i *Staphylococcus*) i beztlenowców (*Clostridium*) oraz Gram-ujemnych beztlenowców (*Brachyspira hyodysenteriae*, *B. pilosicoli*, *Bacteroides* spp. i *Fusobacterium* spp.) i Gram-ujemnych tlenowców (*Actinobacillus pleuropneumoniae*). Tiamulina nie wykazuje aktywności przeciw bakteriom z rodziny *Enterobacteriaceae* takim jak *Salmonella* czy *Escherichia coli*.

Wrażliwość drobnoustrojów na tiamulinę

Gatunek	Zakres MIC (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)
<i>B. hyodysenteriae</i>	0,01 – 5,0	0,3	0,6
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,25 – 1,0	-	-
<i>F. necrophorum</i>	0,5	-	-
<i>A. pleuropneumoniae</i>	0,8 – 12,0	3,0	6,0
<i>P. multocida</i>	1,56 - 25	3,1	13,0
<i>M. hyopneumoniae</i>	<0,03 – 0,06	<0,03	0,06
<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>	0,015 – 3,13	0,1	0,25

Tiamulina wykazuje aktywność na poziomie rybosomów. W pierwszej kolejności działa na poziomie podjednostki 50S, a następnie prawdopodobnie także w trakcie łączenia się podjednostek 30S i 50S. To powoduje zahamowanie produkcji białek bakteryjnych poprzez wytworzenie biochemicznie nieaktywnego kompleksu inicjującego, który uniemożliwia wydłużenie łańcucha polipeptydowego. Działanie bakteriobójcze może być osiągnięte dopiero przy 50-100 razy większym stężeniu niż bakteriostatyczne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Świnie

Tiamulina u świń jest bardzo dobrze (pow. 90%) wchłaniana po podaniu doustnym i rozprowadzana z krwią po całym organizmie. Po pojedynczym podaniu doustnym dawek 10 i 25 mg tiamuliny/kg masy ciała, C_{max} w surowicy wyniosło odpowiednio 1,03 µg/ml i 1,82 µg/ml a T_{max} wyniosło w obu przypadkach 2 godziny. Stwierdzono wysoką koncentrację w płucach, a także w wątrobie gdzie tiamulina jest metabolizowana i wydalana z żółcią (70-85%). Pozostała część wydalana jest przez nerki (15-30%). Tiamulina, która nie została wchłonięta lub zmetabolizowana dostaje się z treścią przewodu pokarmowego do okrężnicy gdzie osiąga wysoką koncentrację.

Zawartość w wodzie	Zakładana dawka dzienna tiamuliny w mg/kg m.c.	Aktywność tiamuliny (µg/ml)		
		Płuca	Migdałki	Treść okrężnicy
60ppm	6,2	1,11	a	2,16

120ppm	13,2	4,26	a	5,59
180ppm	20,9	8,5	2,5	18,58

a = <limitu czułości próby

Kury

U kur tiamulina jest dobrze wchłaniana po podaniu doustnym (70-95%) i osiąga wysoką koncentrację w ciągu 2-4 godzin (T_{max} 2,85 godz.). Po podaniu pojedynczej dawki 50mg/kg masy ciała, C_{max} w surowicy wyniosło 4,02µg/ml, a przy dawce 25mg/kg – 1,86µg/ml. U kurecząt ośmiotygodniowych po podawaniu 0,025% roztworu tiamuliny w wodzie do picia przez 48 godzin stężenie tiamuliny w surowicy osiągnęło poziom 0,78µg/ml (zakres 1,4-0,45µg/ml), a po podaniu roztworu 0,0125% osiągnęło poziom 0,38µg/ml (zakres 0,65-0,2µg/ml).. Wiązanie z białkami osocza wynosi średnio 50% (zakres 45-52%).

Z krwią tiamulina jest rozprowadzana w organizmie, koncentruje się w wątrobie i nerkach (drogi wydalania), w płucach (30 razy wyższe stężenie niż w surowicy) oraz w jajach. Wydalana jest z głównie z żółcią (55-65%) i przez nerki (15-30%), głównie w postaci mikrobiologicznie nieaktywnych metabolitów. Proces jest stosunkowo szybki – 99% dawki w ciągu 48 godzin.

Indyki

U indyków poziom stężenia tiamuliny w surowicy jest niższy. Przy pojedynczej dawce 50mg/kg masy ciała wynosi 3,02 µg/ml, a przy dawce 25 mg/kg -1,46 µg/ml. Poziom ten jest osiągany po około 2-4 godzin od podania. W stadach rodzicielskich, którym podano 0,025% roztwór tiamuliny w wodzie do picia średni jej poziom w surowicy wyniósł 0,36 µg/ml (zakres 0,22-0,5 µg/ml). Podobnie jak u kur, tiamulina osiąga wysokie stężenie w jajach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
 Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
 Kwas cytrynowy jednowodny
 Disodu fosforan dwuwodny
 Etanol 96%
 Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane (na podstawie dostępnych danych brak informacji o niezgodnościach).

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 4 lata.
 Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 28 dni.
 Okres ważności po rekonstytucji zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Butelka z HDPE z zakrętką z LDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym zawierająca 1l produktu.
 Butelka z HDPE z zakrętką z HDPE z zabezpieczeniem gwarancyjnym zawierająca 5l lub 10l produktu.
 Miarka polipropylenowa o pojemności 1 l. Miarka dołączana jest do opakowania 5l i 10l.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Szczególne 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

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann Str. 4
27472 Cuxhaven
Niemcy

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

1385/03

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/09/2003
Data przedłużenia pozwolenia: 22/02/2017

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

11/2018

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

Nie dotyczy.