



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

VETMULIN 125 mg/ml Διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ωτόκες όρνιθες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml περιέχει:

Δραστικό(ά) συστατικό(ά):

Tiamulin hydrogen fumarate 125 mg
(ισοδύναμη με 101,2 mg Tiamulin)

Έκδοχα:

Methyl parahydroxybenzoate (E218)	0,90 mg
Propyl parahydroxybenzoate	0,10 mg

Βλ. τον πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για χρήση σε πόσιμο νερό.
Διαφανές, άχρωμο ή ελαφρώς κίτρινο υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Χοίροι. Όρνιθες (Ωτόκες όρνιθες)

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις, προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Χοίροι:

i) Θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae* ευαίσθητη στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στο κοπάδι πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

ii) Θεραπεία της κολίτιδας από σπειροχαιτώση (σπειροχαιτιακής διάρροιας ή κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira pilosicoli* ευαίσθητη στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στο κοπάδι πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

iii) Θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας (ειλείτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Lawsonia intracellularis* ευαίσθητη στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στο κοπάδι πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

iv) Θεραπεία και μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από *Mycoplasma hyopneumoniae*, περιλαμβανομένων λοιμώξεων που επιπλέκονται από *Pasteurella multocida* ευαίσθητα



στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στο κοπάδι πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

Ωτόκες όρνιθες:

Θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από *Mycoplasma gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της λοιμώδους υμενίτιδας που προκαλούνται από *Mycoplasma synoviae* ευαίσθητα στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στο σμήνος πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

4.3 Αντενδείξεις

Μην το χρησιμοποιείτε σε ζώα που μπορεί να λαμβάνουν προϊόντα τα οποία περιέχουν μονενσίνη, ναρασίνη ή σαλινομυκίνη κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για επτά ημέρες πριν ή μετά τη θεραπεία με τιαμουλίνη. Ενδέχεται να προκληθεί σοβαρή καταστολή της ανάπτυξης ή θάνατος.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Για πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ της τιαμουλίνης και των ιονοφόρων, βλ. κεφάλαιο 4.8.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Χοίροι με μειωμένη πρόσληψη νερού ή/και εξασθενημένοι χοίροι πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία παρεντερικά.

Ενδέχεται να μειωθεί η πρόσληψη νερού από τα πτηνά κατά τη διάρκεια χορήγησης της τιαμουλίνης. Αυτό φαίνεται να εξαρτάται από τη συγκέντρωση, με 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 4 ml προϊόντος) σε 4 λίτρα νερού να μειώνουν την πρόσληψη νερού κατά περίπου 10% και 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 4 ml προϊόντος) σε 2 λίτρα να μειώνουν την πρόσληψη νερού κατά 15% στις όρνιθες. Δεν φαίνεται να έχει καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη συνολική συμπεριφορά των πτηνών ή στην αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά η πρόσληψη νερού πρέπει να ελέγχεται σε τακτά διαστήματα, ιδιαίτερα όταν ο καιρός είναι ζεστός.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώθηκαν από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (σε επίπεδο περιοχής, αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των στοχευόμενων βακτηρίων.

Η χρήση του προϊόντος με τρόπο που παρεκκλίνει από τις δοθείσες οδηγίες στην ΠΧΠ ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ανθεκτικότητας.



Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Άτομα με γνωστή υπερευαίσθησία σε τιαμουλίνη ή σε parabene πρέπει να χορηγούν το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν με προσοχή και να αποφεύγουν την επαφή με το φαρμακούχο νερό..

Τόσο το προϊόν όσο και το αραιωμένο προϊόν σε πόσιμο νερό μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις υπερευαίσθησίας λόγω επαφής. Αποφεύγετε την επαφή με το δέρμα. Μην καπνίζετε, μην τρώτε και μην πίνετε κατά την ανάμιξη ή τον χειρισμό του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να χρησιμοποιείται προστατευτικός ρουχισμός και προστατευτικά γάντια κατά την ανάμιξη και τον χειρισμό του προϊόντος, και να πλένονται τα χέρια μετά τη χρήση. Σε περίπτωση τυχαίας επαφής με το δέρμα, ξεπλύνετε με άφθονο καθαρό νερό. Τα μολυσμένα ρούχα πρέπει να αφαιρούνται. Πρέπει να αποφεύγεται η κατάποση του προϊόντος ή του φαρμακούχου νερού. Σε περίπτωση τυχαίας κατάποσης, ξεπλύνετε το στόμα με άφθονο καθαρό νερό και αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Χοίροι: Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να εμφανιστεί ερύθημα ή ήπιο οίδημα του δέρματος σε χοίρους μετά τη χρήση της τιαμουλίνης.

Όρνιθες (ωοτόκες όρνιθες): καμία γνωστή

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Κύηση και γαλουχία

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε χοίρους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας

Ωοτόκα πιτηνά

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ωοτόκες όρνιθες

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης



Η τιαμουλίνη έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με ιονοφόρα, όπως η μονενσίνη, η σαλινομυκίνη και η ναρασίνη, και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα τα οποία δεν διακρίνονται από εκείνα της τοξίκωσης από ιονοφόρα. Τα ζώα δεν πρέπει να λαμβάνουν προϊόντα τα οποία περιέχουν μονενσίνη, σαλινομυκίνη ή ναρασίνη κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για 7 ημέρες πριν ή μετά τη θεραπεία με τιαμουλίνη. Ενδέχεται να προκληθεί σοβαρή καταστολή της ανάπτυξης, αταξία, παράλυση ή θάνατος. Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα αλληλεπίδρασης, διακόψτε αμέσως και τη χορήγηση φαρμακούχου νερού με τιαμουλίνη και τη χορήγηση της επιμολυσμένης με ιονοφόρα τροφής. Η τροφή πρέπει να απομακρυνθεί και να αντικατασταθεί με φρέσκια τροφή η οποία δεν περιέχει τα αντικοκκιδιακά μονενσίνη, σαλινομυκίνη ή ναρασίνη. Η ταυτόχρονη χρήση της τιαμουλίνης και των δισθενών ιοντοφόρων αντικοκκιδιακών λασαλοσίδη και σεμντουραμυκίνη δεν φαίνεται να προκαλεί καμία αλληλεπίδραση, ωστόσο, η ταυτόχρονη χρήση μάντουραμυκίνης μπορεί να προκαλέσει ήπια έως μέτρια καταστολή της ανάπτυξης στις όρνιθες. Η κατάσταση αυτή είναι παροδική και η αποκατάσταση επέρχεται συνήθως εντός 3-5 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με τιαμουλίνη.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για χρήση σε πόσιμο νερό.

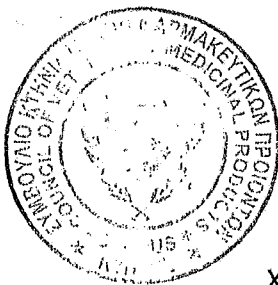
Οδηγίες για την προετοιμασία διαλυμάτων του προϊόντος:

Για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία, πρέπει να καθοριστεί με όση το δυνατό περισσότερη ακρίβεια το σωματικό βάρος για να αποφευχθεί η ανεπαρκής δοσολογία. Η πρόσληψη φαρμακούχου νερού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ζώων. Προκειμένου να επιτυγχάνεται η σωστή δοσολογία, η συγκέντρωση της τιαμουλίνης πρέπει να προσαρμόζεται αναλόγως.

Η δοσολογία του προϊόντος που θα ενσωματωθεί στο πόσιμο νερό πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\begin{array}{l} \text{.... ml προϊόντος ανά kg} \\ \text{σωματικού βάρους ανά ημέρα} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Μέσο σωματικού} \\ \text{βάρος (Kg)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{ml προϊόντος ανά λίτρο} \\ \text{πόσιμου νερού ανά} \\ \text{ημέρα} \end{array}$$

κατανάλωση νερού (λίτρο/ζώο/ημέρα)



Χρησιμοποιήστε μια εμπορικά διαθέσιμη συσκευή επαρκούς ακρίβειας για να μετρήσετε την απαιτούμενη ποσότητα του προϊόντος. Να χρησιμοποιείτε μόνο καθαρούς περιέκτες για την προετοιμασία του φαρμακούχου πόσιμου νερού. Αναδεύστε το φαρμακούχο πόσιμο νερό που έχει προετοιμαστεί με το προϊόν για τουλάχιστον 1 λεπτό μετά την προετοιμασία για να διασφαλίσετε την ομοιογένεια. Όταν ετοιμάζετε μεγάλους όγκους φαρμακούχου νερού, ετοιμάστε πρώτα ένα πυκνό διάλυμα και στη συνέχεια αραιώστε το μέχρι την απαιτούμενη τελική συγκέντρωση. Η μέγιστη διαλυτότητα του προϊόντος είναι 200 ml/l.

Το φαρμακούχο νερό πρέπει να ανανεώνεται ή να αντικαθίσταται ανά 24 ώρες.

Για την αποφυγή αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ιονοφόρων και της τιαμουλίνης, ο κτηνίατρος και ο ιδιοκτήτης του αγροκτήματος πρέπει να ελέγχουν ότι στην επισήμανση της τροφής δεν δηλώνεται ότι περιέχει σαλινομυκίνη, μονενσίνη και ναρασίνη. Για τις όρνιθες, για να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ασύμβατων ιονοφόρων μονενσίνης, ναρασίνης και σαλινομυκίνης και τιαμουλίνης, οι μονάδες που προμηθεύουν την πτηνοτροφή πρέπει να ενημερώνονται ότι πρόκειται να χρησιμοποιηθεί τιαμουλίνη και ότι αυτά τα αντικοκκιδιακά δεν πρέπει να περιλαμβάνονται στη τροφή ή να επιμολύνουν την τροφή. Η τροφή πρέπει να ελέγχεται για ιονοφόρα πριν από τη χρήση εφόσον υπάρχει υποψία πιθανής επιμόλυνσης της τροφής. Αν συμβεί αλληλεπίδραση, διακόψτε αμέσως τη χορήγηση τιαμουλίνης και αντικαταστήστε με φρέσκο πόσιμο νερό. Απομακρύνετε την επιμολυσμένη τροφή το συντομότερο δυνατό και αντικαταστήστε με τροφή που δεν περιέχει τα μη συμβατά με την τιαμουλίνη ιονοφόρα.

Χοίροι

- i) Για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*. Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδύναμη προς 7 ml προϊόντος/100 kg σωματικού βάρους) χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης ή/και τη διάρκεια της νόσου.
- ii) Για τη θεραπεία της εντερικής σπειροχαίτωσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira pilosicoli*. Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδύναμη προς 7 ml προϊόντος/100 kg σωματικού βάρους) χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης και/ή τη διάρκεια της νόσου.
- iii) Για τη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας (ειλεΐτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Lawsonia intracellularis*. Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδύναμη προς 7 ml

προϊόντος/100 kg σωματικού βάρους), χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 5 συνεχείς ημέρες.

- iv) Για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από *Mycoplasma hyorheumoniae*, περιλαμβανομένων λοιμώξεων που επιπλέκονται από *Pasteurella multocida* ευαίσθητα στην tiaμουλίνη. Η δοσολογία είναι 20 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδύναμη προς 16 ml προϊόντος/100 kg σωματικού βάρους) χορηγούμενης καθημερινά για 5 συνεχείς ημέρες.

Όρνιθες (ωοτόκες όρνιθες)

Για τη θεραπεία και την μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από *Mycoplasma gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της λοιμώδους υμενίτιδας που προκαλούνται από *Mycoplasma synoviae*. Η δοσολογία είναι 25 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης/kg σωματικού βάρους (ισοδύναμη με 20 ml προϊόντος/100 kg σωματικού βάρους), χορηγούμενη ημερησίως για περίοδο 3 έως 5 συνεχών ημερών.

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

Χοίροι

Εφάπαξ από του στόματος δόσεις των 100 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης/kg σωματικού βάρους σε χοίρους προκάλεσαν υπέρπνοια και κοιλιακή δυσφορία. Με δόση 150 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης/kg σωματικού βάρους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εκτός από καταστολή. Με δόση 55 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη καθημερινά για 14 ημέρες παρατηρήθηκαν παροδική σιελόρροια και ελαφρύς γαστρικός ερεθισμός. Η όξινη φουμαρική tiaμουλίνη θεωρείται ότι έχει επαρκή θεραπευτικό δείκτη στον χοίρο και δεν έχει προσδιοριστεί η ελάχιστη θανατηφόρος δόση.

Όρνιθες

Η LD₅₀ (θανατηφόρος δόση) είναι 1090 mg/kg σωματικού βάρους για τις όρνιθες. Υπάρχει ένας σχετικά υψηλός θεραπευτικός δείκτης με την όξινη φουμαρική tiaμουλίνη και η πιθανότητα υπερδοσολογίας θεωρείται αμυδρή, ειδικά καθώς η πρόσληψη νερού, και συνεπώς η πρόσληψη όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης, μειώνεται εάν χορηγηθούν αφύσικα υψηλές συγκεντρώσεις. Τα κλινικά σημεία της οξείας τοξίκωσης στις όρνιθες είναι κρώξιμο, κλονικοί σπασμοί και κατάκλιση σε πλάγια θέση.

Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα δηλητηρίασης, απομακρύνετε αμέσως το φαρμακούχο νερό και αντικαταστήστε το με φρέσκο μη φαρμακούχο νερό, και εφαρμόστε υποστηρικτική, συμπτωματική θεραπεία.

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Χοίροι:



Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 2 ημέρες (8,8 mg όξινης φουμαρικής
πιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους, ισοδύναμης με 7 ml προϊόντος/100
kg σωματικού βάρους)

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 4 ημέρες (20 mg όξινης φουμαρικής
πιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους, ισοδύναμης με 16 ml προϊόντος/100
kg σωματικού βάρους)

Όρνιθες (ωστόκες όρνιθες)

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 2 ημέρες

Αυγά: μηδέν ημέρες

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιβακτηριακό για συστηματική χρήση /
πλευρομουτιλίνες / πιαμουλίνη
Κωδικός ATCvet: QJ01XQ01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η πιαμουλίνη είναι ένα βακτηριοστατικό ημισυνθετικό αντιβιοτικό που ανήκει στην ομάδα των πλευρομουτιλινών και δρα στο επίπεδο του ριβοσώματος αναστέλλοντας τη βακτηριακή πρωτεϊνική σύνθεση.

Η πιαμουλίνη έχει επιδείξει ένα υψηλό επίπεδο δραστηριότητας *in vitro* έναντι των ειδών Μυκοπλάσματος των χοίρων και των πτηνών, καθώς και έναντι Gram θετικών αερόβιων (στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι), αναερόβιων (κλωστρίδια), Gram αρνητικών αναερόβιων (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) και Gram αρνητικών αερόβιων (*Pasteurella multocida*).

Η πιαμουλίνη έχει αποδειχθεί ότι δρα στο επίπεδο του 70S ριβοσώματος και οι αρχικές θέσεις δέσμευσης βρίσκονται στην υπομονάδα 50S. Φαίνεται ότι αναστέλλει την παραγωγή της μικροβιακής πρωτεΐνης με την παραγωγή βιοχημικά ανενεργών συμπλόκων έναρξης τα οποία εμποδίζουν την επιμήκυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

Σε ευρωπαϊκά απομονωθέντα στελέχη *Brachyspira hyodysenteriae* που συλλέχθηκαν μεταξύ 1990 και 2012, η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) κυμάνθηκε από $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ έως >16 $\mu\text{g/ml}$, με τιμή MIC₅₀ της τάξης των $\leq 0,063$ $\mu\text{g/ml}$ έως 4 $\mu\text{g/ml}$ και τιμή MIC₉₀ της τάξης των $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ έως >16 $\mu\text{g/ml}$.

Σε ευρωπαϊκά απομονωθέντα στελέχη *Brachyspira pilosicoli*, η MIC κυμάνθηκε από (βιβλιογραφία από το 2006-2008-2012) $\leq 0,008$ -64 $\mu\text{g/ml}$, με τιμές MIC₅₀ της τάξης των $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ έως 0,125 $\mu\text{g/ml}$ και τιμές MIC₉₀ της τάξης των 0,25 $\mu\text{g/ml}$ έως 8 $\mu\text{g/ml}$.

Ο έλεγχος ευαισθησίας της *Lawsonia intracellularis* είναι δύσκολος, δεδομένου ότι πρόκειται για υποχρεωτικά ενδοκυτταρικό μικροοργανισμό. Τα δεδομένα αναφορικά με την MIC της πιαμουλίνης που προσδιορίστηκαν για τα διαθέσιμα στην ΕΕ στελέχη της *Lawsonia* (βιβλιογραφία από το 2017) είναι



όλα χαμηλότερα από την εκτιμώμενη περιεκτικότητα του ειλεού σε τιαμουλίνη της τάξης των 0,63 µg/ml.

Σε ευρωπαϊκά απομονωθέντα στελέχη, η τιαμουλίνη έδειξε υψηλή δραστηριότητα εναντίον του *Mycoplasma hyorhneumoniae*, με τιμή MIC₅₀ της τάξης των 0,016 µg/ml, τιμή MIC₉₀ της τάξης των 0,062 µg/ml, και εύρος MIC από 0,002-0,125 µg/ml (βιβλιογραφία από το 2014).

Στα νεότερα ευρωπαϊκά στελέχη (2005-2013) και στα παλαιότερα παγκόσμια απομονωθέντα στελέχη (πριν το 1997), το εύρος των τιμών MIC ήταν παρόμοιο για το *Mycoplasma gallisepticum*, κυμαινόμενο από 0,001 – 0,037 µg/ml με τιμές MIC_{50s} της τάξης των 0,001 και 0,008 µg/ml και τιμές MIC_{90s} της τάξης των 0,025 και 0,031 µg/ml. Δεν βρέθηκαν ανθεκτικά στελέχη. Για το *Mycoplasma synoviae*, οι MIC_s κυμαίνονται από 0,05 έως 0,5 µg/ml με τιμές MIC_{50s} της τάξης των 0,1 µg/ml και τιμές MIC₉₀ της τάξης των 0,25 µg/ml.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

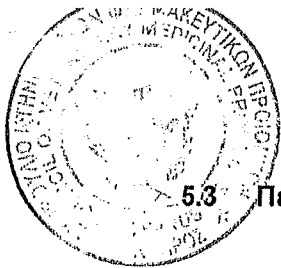
Χοίροι

Η όξινη φουμαρική τιαμουλίνη απορροφάται καλά στον χοίρο (πάνω από 90%) μετά την από του στόματος χορήγηση και κατανέμεται ευρέως μέσα στο σώμα. Μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσεων 10 mg και 25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους, η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} ήταν 1,03 µg/ml και 1,82 µg/ml στον ορό αντίστοιχα με μικροβιολογικό προσδιορισμό και ο μέγιστος χρόνος T_{max} ήταν 2 ώρες και για τις δύο δόσεις. Η τιαμουλίνη έχει αποδειχθεί ότι συγκεντρώνεται στους πνεύμονες, στα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και επίσης στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται και απεκκρίνεται (70-85%) στη χολή, το δε υπόλοιπο απεκκρίνεται μέσω των νεφρών (15-30%). Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του ορού είναι περίπου 30%.

Η τιαμουλίνη που δεν έχει απορροφηθεί ή μεταβολιστεί, περνάει από το έντερο στο κόλον. Οι συγκεντρώσεις της τιαμουλίνης στο περιεχόμενο του κόλου έχει εκτιμηθεί ότι είναι 3,41 µg/ml μετά από χορήγηση όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης 8,8 mg/kg σωματικού βάρους.

Όρνιθες (ωοτόκες όρνιθες)

Η όξινη φουμαρική τιαμουλίνη απορροφάται καλά στις όρνιθες (70-95%) μετά από την από του στόματος χορήγηση και φθάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις εντός 2-4 ωρών (T_{max} 2,85 ώρες). Μετά από εφάπαξ δόση 50 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους, η C_{max} ήταν 4,02 µg/ml στον ορό με μικροβιολογικό προσδιορισμό και μετά από δόση 25 mg/kg ήταν 1,86 µg/ml. Στο πόσιμο νερό, η συγκέντρωση όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης 250 ppm (0,025%) έδωσε τιμές κυλιόμενων επιπέδων στον ορό 0,78 µg/ml (εύρος 1,4-0,45 µg/ml) κατά τη διάρκεια περιόδου χορήγησης 48 ωρών και η συγκέντρωση 125 ppm (0,0125%) έδωσε τιμές 0,38 µg/ml (εύρος 0,65-0,2 µg/ml) σε όρνιθες ηλικίας οκτώ εβδομάδων. Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του ορού ήταν περίπου 45%. Η τιαμουλίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα και έχει αποδειχθεί ότι συγκεντρώνεται στο ήπαρ και στους νεφρούς (σημεία απέκκρισης) και στους πνεύμονες (30 φορές το επίπεδο στον ορό). Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω της χολής (55-65%) και των νεφρών (15-30%) υπό μορφή μικροβιολογικώς ανενεργών μεταβολιτών κυρίως και είναι ταχεία, με το 99% της δόσης να απεκκρίνεται εντός 48 ωρών.



5.3 Περιβαλλοντικές ιδιότητες

Η τιαμουλίνη αποικοδομείται μόνο βραδέως στο έδαφος και ενδεχομένως να συσσωρευτεί με το πέρασμα των χρόνων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Methyl parahydroxybenzoate (E218)
Propyl parahydroxybenzoate
Disodium phosphate anhydrous
Ethanol 96%
Water for injection

6.2 Κύριες ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 3 έτη.
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 3 μήνες.
Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση σε πόσιμο νερό σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να το προστατεύσετε από το φως.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

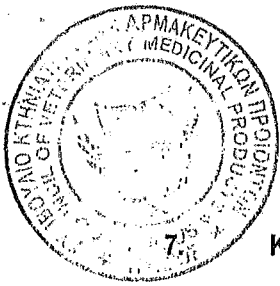
Το προϊόν διατίθεται σε:

- Φιάλη πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) του 1 λίτρου με βιδωτό πώμα από πολυπροπυλένιο (PP) και δίσκο σφράγισης πολυαιθυλενίου χαμηλής πυκνότητας (LDPE).
- Δοχείο πολυαιθυλενίου υψηλής πυκνότητας (HDPE) των 5 λίτρων που κλείνουν με ραβδωτό καπάκι HDPE με δακτύλιο ασφαλείας

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.



ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Huvepharma NV
Uitbreidingstraat 80
2600 Antwerp
Belgium (Βέλγιο)

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A.A.K. Κύπρου: CY00723V

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ
28/1/2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11. ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ