

**УПАТСТВО ЗА УПОТРЕБА**  
**на ветеринарно – медицински препарат**

**Entemulin 450 mg/g – granules for use in drinking water for pigs, chickens and turkeys**

**Ентемулин 450 mg/g – гранули за употреба во водата за пиење за свињи, кокошки и мисирки**

**фармацевтска форма**  
гранули за употреба во водата за пиење

**генеричко име на ветеринарно – медицинскиот препарат**  
*тиамулин хидроген фумарат*

**1. Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет и име и адреса на производителот**

Име и адреса на носителот на одобрението за ставање во промет:

**КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје**  
ул. "Христо Татарчев – 1" бр.101  
1000 Скопје,  
Република Македонија

Име и адреса на производителот:

**KRKA, d.d.**  
Novo mesto, Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

**2. Име на ветеринарно – медицинскиот препарат**

Ентемулин – 450 mg/g – гранули за употреба во водата за пиење за свињи, кокошки и мисирки

**Активна супстанција:**

Секој грам од малите бели кристални гранули кои се наменети за употреба во водата за пиење содржи 450 mg тиамулин хидроген фумарат (што е еквивалентно на 365 mg тиамулин база).

**Ексципиенси:**

Лактоза монохидрат.

**3. Терапевтски индикации**

**Прасиња**

- Лекување на дизентерија кај прасиња предизвикана од осетливи соеви на *Brachyspira hyodysenteriae* и искомплицирана со *Fusobacterium* spp. и *Bacteroides* spp.
- Лекување на респираторно заболување кај прасиња (PRDC) предизвикано од *M. hyorhynchiae* и вируси како што се PRRS ( репродуктивно респираторен

синдром кај прасиња ) и вирусот на свинска инфлуенца, искомплицирано од *P. multocida* и *A. pleuropneumoniae*.

- Лекување на плевропневмонија предизвикана од *A. pleuropneumoniae*.

#### **Живина**

##### **Кокошки**

- Превенција и лекување на хронична респираторна болест (CRD) и на воспаление на воздушните кеси предизвикано од *M. gallisepticum* и *M. synoviae*.

##### **Мисирки**

- Превенција и лекување на инфективен синуситис и воспаление на воздушните кеси предизвикани од *M. gallisepticum*, *M. synoviae* и *M. meleagridis*.

#### **4. Контраиндикации**

За време на лекувањето со лекот Ентемулин или барем најмалку седум дена пред или по лекувањето, животните не треба да внесуваат храна која содржи моненсин, нарасин или салиномицин. Доколку животните внесуваат храна која ги содржи овие супстанции може да дојде до сериозно уназадување во растот или да настапи смрт.

#### **5. Несакани дејства**

Кај прасиња во ретки случаи, по употребата на тиамулин хидроген фумарат, може да се појави црвенило или благ оток на кожата.

Кај птици, внесувањето на вода може да биде намалено за време на администрацијата на тиамулин хидроген фумарат. Се смета дека намалувањето е зависно од концентрацијата, при што концентрација од 0,025% на тиамулин хидроген фумарат го намалува внесот на вода за приближно 15%, додека со концентрација од 0,0125% на тиамулин хидроген фумарат внесот на вода е намален за 10%.

Се смета дека намалениот внес на вода нема некои несакани дејства врз целокупното функционирање на птиците или на ефикасноста на производот, но потребно е често следење на внесот на вода, особено кога времето е топло.

Доколку забележите некои сериозни несакани дејства или некои други несакани дејства кои не се наведени во ова упатство за употреба, ве молиме информирајте го вашиот доктор по ветеринарна медицина.

#### **6. Видови на животни за кои што е наменет ветеринарно - медицинскиот препарат**

Прасиња, кокошки (бројлери, јарки, несилки и пилиња за приплод), мисирки (мисирки за гоење и мисирки за приплод).

#### **7. Дозирање за секој поединечен вид, начин и фреквенција на примена и препорака за правилна употреба**

##### **Прасиња**

- Лекување на дизентерија кај прасиња предизвикана од осетливи соеви на *Brachyspira hyodysenteriae* и искомплицирана со *Fusobacterium* spp. и *Bacteroides* spp.

Дозирањето е 8,8 mg/kg телесна тежина тиамулин хидроген фумарат дневно, применет во водата за пиење кај прасиња во период од 3 до 5 последователни дена, во зависност од сериозноста и времетраењето на инфекцијата. Дозата вообичаено се постигнува при концентрација од 0,006% тиамулин хидроген фумарат.

- Дополнителна терапија при респираторно заболување кај прасиња (PRDC) предизвикано од *M. hyorhneumoniae* и вируси а искомплицирано од *P. multocida* и *A. pleuropneumoniae*.

Дозата е од 15,0 mg/kg до 20,0 mg/kg телесна тежина тиамулин хидроген фумарат во период од 5 до 10 последователни дена. Дозата вообичаено се постигнува при концентрација од 0,012% до 0,018% тиамулин хидроген фумарат во водата за пиење.

- Терапија на плевропневмонија предизвикана од *A. pleuropneumoniae*.

Дозата е 20,0 mg/kg телесна тежина тиамулин хидроген фумарат, во период од 5 последователни дена. Дозата вообичаено се постигнува при концентрација од 0,018% тиамулин хидроген фумарат во водата за пиење.

### Препорака за правилна употреба

Додајте 1g од производот на 7,5 литри вода за да добиете раствор од 0,006% тиамулин хидроген фумарат;

Додајте 1g од производот на 3,75 литри вода за да добиете раствор од 0,012% тиамулин хидроген фумарат;

Додајте 1g од производот на 2,5 литри вода за да добиете раствор од 0,018% тиамулин хидроген фумарат.

Кога се потребни големи количини на медицинизирана вода, прво треба да се подготви концентриран раствор (со максимална концентрација од 50 g до 60 g од препаратот на литар вода), а потоа да се разреди до крајната концентрација. Секој ден треба да се подготвува свеж раствор од медицинизирана вода за пиење со додаден тиамулин.

### Кокошки

- Спречување на хронична респираторна болест (CRD) и спречување на воспаление на воздушните кеси предизвикано од *M. gallisepticum* и *M. synoviae*.

Бројлери: Од 0,0125% до 0,025% тиамулин хидроген фумарат во водата за пиење во период од 3 дена во првата недела од животот, а потоа по 1 до 2 дена на секои 3-4 недели во зависност од ризикот.

Подмладок за несилки: Од 0,0125% до 0,025% тиамулин хидроген фумарат во водата за пиење во период од 3 дена во првата недела од животот, а потоа по 1 до 2 дена на секои 4-6 недели во зависност од ризикот.

Кокошки несилки и кокошки за приплод: 0,0125% тиамулин хидроген фумарат во водата за пиење во период од 3 дена на секои 4 недели од почетокот на периодот на носење во зависност од ризикот.

- Лекување на хронична респираторна болест (CRD) и лекување на воспаление на воздушните кеси предизвикано од *M. gallisepticum* и *M. synoviae* кај подмладок за бројлери, несилки и кокошки за приплод. 0,025% тиамулин хидроген фумарат во водата за пиење во период од 3-5 дена.

Тиамулин хидроген фумарат при концентрација од 0,025% во вода за пиење ги обезбедува следните дози на тиамулин во зависност од возраста на животните:

Бројлери стари 4 недели: 30 mg / kg телесна тежина

Пилиња стари 10 недели: 30 mg / kg телесна тежина

Несилки: 25 mg / kg телесна тежина

Следната табела е наменета да служи како водич за превенција и лекување на живина:

Концентрација на тиамулин во вода за пиење	Литри вода на 100 g производ	Грама од производот на 100 литри вода за пиење
0,025%	180	55,6

0,0125%	360	27,8
---------	-----	------

	Возраст на птиците во недели	Количина на вода за пиење во литри дневно	Производот (во грами)	Финална концентрација во %
Профилактика	1	18	5	0,0125
	4	60	27,5	0,02
	6	80	35	0,02
	9	110	50,6	0,02
Терапија	4	60	33,3	0,025
	6	80	44,4	
	8	100	55,6	
	10	120	66,7	
	12	140	77,8	
	14	160	88,9	
	16	180	100	
	18	200	111,1	
	20	220	122,2	
	23	250	138,9	

### Мисирки

- За спречување на инфективен синуситис и воспаление на воздушните кеси предизвикано од *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma meleagridis* и *Mycoplasma synoviae*.

Мисирки бројлери: 0,025% тиамулин во водата за пиење, во период од 3 дена во првата недела од животот, проследено со 1-3 дена на интервали од 4-6 недели, во зависност од ризикот.

Мисирки за приплод: 0,025% тиамулин во водата за пиење, во период од 3-5 дена на интервали од 4 недели, во зависност од ризикот.

- За лекување на инфективен синуситис и воспаление на воздушните кеси предизвикано од *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma meleagridis* и *Mycoplasma synoviae*.

Мисирки бројлери: 0,025% тиамулин во водата за пиење, во период од 3 до 5 дена  
Тиамулин хидроген фумарат при концентрација од 0,025% во вода за пиење ги обезбедува следните дози на тиамулин во зависност од возраста на животните:

- мисирка стара 1 недела: 70 mg/kg
- мисирка стара 4 недели: 50 mg/kg
- мисирка стара 8 недели: 25-30 mg/kg
- мисирка стара 20 недели: 20 mg/kg

### Препорака за правилна употреба

Додајте 1,1 г од производот на 2 литри вода за да добиете раствор од 0,025% тиамулин хидроген фумарат.

Додајте 1,1 г од производот на 4 литри вода за да добиете раствор од 0,0125% тиамулин хидроген фумарат.

Кога се потребни големи количини на медицинска вода, прво треба да се подготви концентриран раствор (со максимална концентрација од 50 г до 60 г производ на литар вода), а потоа да се разреди до крајната концентрација. Секој ден треба да се подготвува свеж раствор од вода за пиење со додаден тиамулин.

## 8. Каренца на ветеринарно – медицинскиот препарат

### Свињи:

Месо и внатрешни органи: 4 дена.

### Кокошки:

Месо и внатрешни органи: 2 дена;

Јајца: 0 дена.

### Мисирки:

Месо и внатрешни органи: 5 дена.

## 9. Начин на чување и рок на употреба

### *Да се чува на места достапни за деца!*

Да се чува во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина.

Не се потребни посебни услови за чување во однос на температурата.

Да не се употребува по истекот на рокот на употреба кој е наведен на пакувањето.

Рок на употреба на ветеринарно-медицинскиот препарат: 3 години.

Рок на употреба по првото отварање на пакувањето: 4 месеци

Рок на употреба по растворувањето или реконституцијата во согласност со упатствата: 24 часа

## 10. Посебни мерки на претпазливост

### Посебни мерки на претпазливост за секој таргет вид:

Со цел да се избегнат интеракциите помеѓу тиамулинот и некомпатибилните јонофори: моненсин, нарасин и салиномицин, докторот по ветеринарна медицина и фармерот треба да бидат известени дека овие супстанции не се вклучени во храната или дека не ја загадуваат храната.

Истовремена употреба на тиамулин и антикокцидеалниот јонофор мудурамицин може да доведе до благ до умерен застој во растот кај кокошки. Оваа појава е минлива и повторно се враќа во нормала за 3-5 дена по прекин на терапијата со тиамулин. Оваа појава не настанува со јонофорите ласалоцид или семдурамицин.

### Посебни мерки на претпазливост при употреба кај животни:

Земањето на препаратот од страна на животните може да биде попречено како резултат на болест. Во случај на недоволен внес на вода, животните, каде е тоа возможно, треба да бидат третирани парентерално. По конзумација на медицираната вода за пиење, на животните треба да им се овозможи достап до свежа вода за пиење.

Употребата на препаратот треба да се базира врз предходно тестирање на осетливоста и треба да се земат во обзир националните и регионалните правилници за употреба на антибиотици. Употребата на препаратот која не е во согласност со упатствата дадени во SmPC може да ја зголеми преваленцата на бактерии резистентни на тиамулин.

Неоправдана повторена или продолжена употреба на овој препарат треба да се избегнува и треба да се следи добра пракса на менаџмент, на пр. добра хигиена, добра вентилација, да се избегне пренаселеност во објектите, се со цел да се подобри здравствениот статус на стадото/јатото.

Доколку не се забележи клинички одговор на терапијата во период од 5 дена, терапијата треба да се прекине и повторно да се изврши проценка на дијагнозата и терапијата.

### **Посебни мерки на претпазливост кои треба да ги преземе лицето кое го администрира ветеринарно-медицинскиот препарат на животни:**

Кога се меша препаратот, треба да се избегнува директен контакт со кожата, очите и мукозните мембрани.

Кога се ракува или кога се меша препаратот, треба да се носи опрема за лична заштита која се состои од: безбедносни наочари, маска (респиратор за една употреба во согласност со Европски стандард EN149 или за повеќекратна употреба во согласност со Европски стандард EN140, кој е опремен со филтер кој одговара на EN143 стандард) и гумени или латексни ракавици.

Во случај на случаен контакт со кожата или мукозните мембрани, веднаш измијте го засегнатиот дел со многу вода и отстранете ја загадената облека, која е во директен контакт со кожата.

Доколку дојде до случаен контакт со очите, веднаш исплакнете ги очите со многу свежа вода. Доколку дојде до иритација, побарајте медицински совет и покажете го внатрешното упатство или амбалажата на лекарот.

Доколку дојде до случајно голтање, веднаш побарајте медицински совет и покажете го внатрешното упатство или амбалажата на лекарот.

Луѓе со позната хиперсензитивност на тиамулин, треба да ракуваат со внимателност со производот.

### **Употреба за време на гравидитет, лактација или несење:**

Овој ветеринарно-медицински препарат може да се употребува во периодот на гравидитет и лактација кај свињите.

Овој препарат може да се употребува кај птици несилки и кај птици за приплод затоа што беше утврдено дека нема несакани дејства врз создавањето на јајца, врз плодноста и врз процентот на изведени јајца кај кокошките и мисирките.

### **Интеракции со други ветеринарно медицински препарати и други форми на интеракција:**

Кај свињи, за да се избегне интеракција помеѓу тиамулин и некомпатибилните јонофори со тиамулин како што се: моненсин, нарасин и салиномицин, треба да се потврди дека овие супстанции не се вклучени во храната и дека не ја загадуваат храната.

Кај кокошки и мисирки, со цел да се избегнат интеракции помеѓу тиамулин и некомпатибилните јонофори: моненсин, нарасин и салиномицин, производителот на храна (млин) треба да се известат дека ќе биде употребуван тиамулин и дека овие јонофори не треба да бидат вклучени во храната или да ја загадуваат храната. Пред употреба, храната треба да се провери заради присуство на јонофори доколку постои било каков сомнеж од можно загадување. Во случај да настане интеракција, веднаш престанете со лекувањето со медицинизираната вода со тиамулин и заменете ја со

свежа вода. Отстранете ја загадената храна колку што е можно побрзо и заменете ја со храна која не ги содржи некомпатибилните јонофори.

Предозирање (симптоми, итна постапка, противотров):

Еднократна перорална доза од 100 mg/kg телесна тежина предизвика премногу длабоко и забрзано дишење и стомачни теги кај свињи. При доза од 150 mg/kg телесна тежина, единствен ефект на централниот нервен систем беше летаргија. Дозата од 55 mg/kg телесна тежина за временски период од 14 дена предизвика зголемено лачење на плунка и блага иритација на стомакот. Тиамулинот има релативно висок терапевтски индекс кај свињите. Минималната летална доза кај свињи не е утврдена.

Кај живината, тиамулинот има висок терапевтски индекс. Веројатноста за предозирање е мала затоа што консумирањето на вода е ограничено и внесот на тиамулин е намален доколку се администрираат абнормално високи концентрации.

Вредноста на LD50 за кокошки изнесува 1290 mg/kg телесна тежина а за мисирки 840 mg/kg телесна тежина.

Клинички знаци на акутна токсичност кај кокошки се: вокализација, клонични напади, заземање на принудна странична лежечка позиција. Кај мисирките, клиничките знаците на акутна токсичност вклучуваат: клонични напади, заземање на принудна странична или грбна лежека позиција, зголемено лачење на плунка и успореност (тапост).

Доколку дојде до појава на знаци на акутно труење, веднаш отстранете ја медицинираната вода и заменете ја со свежа вода без додаден лек.

**11. Посебни предупредувања за отстранување на неупотребениот ветеринарно – медицински препарат или отпадниот материјал од ветеринарно – медицинскиот препарат**

Секој неискористен ветеринарно-медицински препарат или материјал кој потекнува од ветеринарно-медицинските производи треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

Советувајте се со вашиот доктор по ветеринарна медицина како да ги фрлите лековите кои веќе не ви се потребни. Овие мерки помагаат во заштита на животната средина.

**12. Останати информации**

**12.1 Фармакодинамика**

Тиамулинот покажа високо ниво на активност *in vitro* против микоплазма кај свињи и птици, против грам-позитивни аероби (стафилококи и стрептококи), анаероби (клостридии) и грам-негативни анаероби (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Bacteroides* spp. и *Fusobacterium* spp.), како и аеробни грам-негативни бактерии (*Actinobacillus pleuropneumoniae*). Тиамулинот не е ефикасен против претставници на *Enterobacteriaceae*, како што се *Salmonella* или *Escherichia coli*.

Антимикробен спектар на тиамулин:

Организам	MIC опсег (µg/ml)	MIC <sub>50</sub> (µg/ml)	MIC <sub>90</sub> 90 (µg/ml)
<i>B. hyodysenteriae</i>	0,3 – 3,8	0,3	1,7
<i>Bacteroides vulgatus</i>	0,25 – 1,0	-	-
<i>F. necrophorum</i>	0,39	-	-

<i>A. pleuropneumoniae</i>	3,0 – 10,0	5,0	6,0
<i>P. multocida</i>	1,9 – 31,2	-	-
<i>M. hyopneumoniae</i>	0,08 – 0,34	0,06	0,20
<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>	0,025 – 3,13	0,1	0,25

Беше утврдено дека тиамулин дејствува на 70S рибозомалната субединица при што примарно место на врзување е на 50S субединицата и можно секундарно место каде што се спојуваат 50S и 30S субединиците. Се смета дека го инхибира создавањето на протеини во бактериите преку создавање на биохемиски неактивни почетни комплекси кои ја спречуваат елонгацијата на полипептидниот ланец.

Бактерицидни концентрации можат да се постигнат при вредности кои се повеќе од 50-100 пати поголеми од бактериостатските вредности.

## 12.2 Фармакокинетика

### Свињи

Тиамулинот добро се апсорбира кај свињите (над 90%) по перорална администрација и широко се дистрибуира во телото. По еднакратна перорална доза од 10 mg/kg и 25 mg/kg телесна тежина тиамулин  $C_{max}$  беше 1,03  $\mu\text{g/ml}$  и 1,82  $\mu\text{g/ml}$  со микробиолошки тест и  $T_{max}$  беше 2 часа за двете дози. Беше пронајдена концентрација во белите дробови кои се целен орган и во црниот дроб каде што се метаболизира и излучува (70-85%) во жолчката, додека остатокот се излучува преку бубрезите (15-30%). Тиамулинот, кој не е апсорбиран или метаболизиран, ги минува цревата, стигнува до колонот и тука се концентрира.

Концентрација во водата за пиење	Дневна доза на тиамулин (mg/kg т.т.)	Активност на тиамулин ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		Бели дробови	Крајници	Содржина во колонот
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 = < под границата на осетливост на тестот

### Кокошки

Тиамулин добро се апсорбира кај кокошки (70-95%) по перорална администрација и постигнува максимална концентрација по 2 до 4 часа ( $T_{max}$  2,85 h). По еднакратна доза од 50 mg/kg телесна тежина,  $C_{max}$  беше 4,02  $\mu\text{g/ml}$  во серумот и 1,86  $\mu\text{g/ml}$  по доза од 25 mg/kg, соодветно. По терапија од 48 часа со 0,025% тиамулин во водата за пиење, беше утврдена серумска концентрација од 0,78  $\mu\text{g/ml}$  (помеѓу 1,4-0,45  $\mu\text{g/ml}$ ) и 0,38  $\mu\text{g/ml}$  серум по терапија со 0,0125% тиамулин кај пилиња стари 8 недели.

Врзувањето со протеини беше околу 50% (помеѓу 45-52%).

Тиамулин широко се дистрибуира низ телото и беше утврдено дека се концентрира во црниот дроб, бубрезите (места на излучување) и во белите дробови (30 пати поголема концентрација од серумското ниво). Излучувањето е главно преку жолчката (55 до 65%) и преку бубрезите (15 до 30%), главно во форма на микробиолошки неактивни метаболити и е релативно брзо, 99% од дозата се излучува за 48 часа.

### Мисирки

Кај мисирките серумското ниво на тиамулин е пониско по еднакратна доза од 50 mg/kg и 25 mg/kg телесна тежина со максимална концентрација во серумот од 3,02  $\mu\text{g/ml}$  и 1,46  $\mu\text{g/ml}$ , соодветно. Ова ниво се постигнува за 2 до 4 часа по администрацијата. Кај



мисирките за приплод дозирани со 0,025% тиамулин, просечното серумско ниво изнесуваше 0,36 µg/ml (во опсег од 0,22 µg /ml до 0,5 µg/ml). Тиамулинот се концентрира во јајцата слично како кај кокошките.

### **13. Пакување**

PET/AL/LDPE кеса која содржи 1 kg, 5 kg или 10 kg гранули. Пакувањето е топлински запечатено по полнењето.

Хартиена/Хартиена/HDPE кеса која содржи 1 kg, 5 kg или 10 kg гранули. Кесата е сошиена по полнењето.

Сите пакувања не мора да се достапни на пазарот

За било какви информации во врска со овој ветеринарно-медицински препарат, ве молиме контактирајте го локалното претставништво на носителот на одобрението за ставање во промет.

### **14. Начин на издавање**

Ветеринарно медицински препарати што се издаваат во ветеринарна аптека на рецепт.

### **15. АТС вет код**

QJ01XQ01– Плевромутилини

### **16. АХВ број**

1337 (прва)

### **17. Број на одобрението за ставање во промет на ветеринарно – медицинскиот препарат**

16-2772

### **18. Датум на последна ревизија на упатството за употреба**