

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA PROIZVODA

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2



1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Entemulin 450 mg/g, granule za oralnu otopinu, za svinje, kokoši i purane

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan g sadrži:

Djelatna tvar:

Tiamulinhidrogenfumarat
(odgovara 365 mg tiamulina)

450 mg

Pomoćne tvari:

Kvalitativni sastav pomoćnih tvari i drugih sastojaka
--

Laktoza hidrat

Bijeli do gotovo bijeli prašak ili sitne granule.

3. KLINIČKI PODATCI

3.1 Ciljne vrste životinja

Svinja, kokoš (tovni pilići, pilenke, konzumne i rasplodne nesilice) i puran (tovni i rasplodni).

3.2 Indikacije za primjenu za svaku ciljnu vrstu životinja

Svinje

i) Liječenje dizenterije svinja koju uzrokuje bakterija *Brachyspira hyodysenteriae* osjetljiva na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

ii) Liječenje spirohezoze kolona svinja (kolitisa) koju uzrokuje bakterija *Brachyspira pilosicoli* osjetljiva na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

iii) Liječenje proliferativne enteropatije svinja (ileitisa) koju uzrokuje bakterija *Lawsonia intracellularis* osjetljiva na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

iv) Liječenje enzootske pneumonije koju uzrokuje *Mycoplasma hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane bakterijom *Pasteurella multocida* osjetljivom na tiamulin te njeno sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom stadu (metafilaksa). Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

v) Liječenje pleuropneumonije uzrokovane bakterijom *Actinobacillus pleuropneumoniae* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

Kokoši

Liječenje kronične dišne bolesti koju uzrokuje *Mycoplasma gallisepticum* te upale zračnih vrećica i zaraznog sinovitisa koji uzrokuje bakterija *Mycoplasma synoviae* osjetljiva na tiamulin te njihovo

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2

ODOBRENO



2/20

sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom jatu (metafilaksa). Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u jatu.

Purani

Liječenje zaraznog sinovitisa i upale zračnih vrećica koje uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* osjetljive na tiamulin te njihovo sprječavanje u ugroženih životinja u zaraženom jatu (metafilaksa). Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u jatu.

3.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati u svinja, kokoši i purana ako postoji mogućnost da su tretirani proizvodima koji sadržavaju monenzin, narazin ili salinomycin tijekom primjene tiamulina ili najmanje sedam dana prije ili poslije primjene tiamulina. Može doći do znatnog zaostajanja u rastu ili uginuća.

Ne primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar.

3.4 Posebna upozorenja

Životinje koje unose manje vode i/ili su oslabljenog stanja treba liječiti parenteralno.

Kod peradi unos vode može biti smanjen tijekom primjene tiamulina. Čini se da ovisi o koncentraciji pa 500 mg tiamulinhidrogenfumarata, (odgovara 1,11 g proizvoda) u 4 litre vode može smanjiti unos vode kod kokoši za približno 10%, a 500 mg tiamulinhidrogenfumarata, (odgovara 1,11 g proizvoda) u 2 litre vode za 15%. Čini se da nema negativnih učinaka na ukupno uspijevanje peradi ili djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP), ali unos vode treba često nadzirati, posebno tijekom vrućina. Kod purana je to izraženije, uz smanjenje za otprilike 20%, pa se ne preporučuje koncentracija tiamulinhidrogenfumarata veća od 500 mg u 2 litre vode za piće.

3.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza za neškodljivu primjenu u ciljnih vrsta životinja:

Primjenu VMP-a treba temeljiti na testu osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalna razina, razina farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljne bakterije.

Nepravilna primjena VMP-a može povećati prevalenciju bakterija otpornih na tiamulin.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod u životinja:

Pri rukovanju VMP-om treba nositi osobnu zaštitnu opremu koju čine zaštitne naočale i rukavice kako bi se spriječilo da VMP dospije u oči ili na kožu. Zbog iritacijskih svojstava preporučuje se nositi i masku za lice kako bi se maksimalno smanjila mogućnost udisanja VMP-a.

U slučaju da se VMP nehotice prolije po koži, zahvaćeno područje treba oprati sapunom i vodom. U slučaju da se VMP nehotice prolije po očima, oči treba isprati vodom.

U slučaju da se VMP nehotice proguta, odmah potražite savjet liječnika i pokažite mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Osobe preosjetljive na tiamulin trebaju oprezno primjenjivati VMP.

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2

ODOBRENO



3/20

3.6 Štetni događaji

Svinje:

Vrlo rijetko (< 1 životinja / 10 000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve):	Crvenilo i edem ¹ kože
---	-----------------------------------

¹ blagi

Važno je prijaviti štetne događaje. Time se omogućuje kontinuirano praćenje neškodljivosti VMP-a. Prijave treba poslati, po mogućnosti putem veterinaru, nositelju odobrenja za stavljanje u promet ili nacionalnom nadležnom tijelu putem nacionalnog sustava za prijavljivanje. Odgovarajuće podatke za kontakt možete pronaći u uputi o VMP-u.

3.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet i laktacija:

Može se primijeniti krmačama tijekom graviditeta i laktacije.

Nesilice:

Može se primijeniti konzumnim i rasplodnim nesilicama i purama.

3.8 Interakcija s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcije

Dokazano je da tiamulin reagira s ionoforima, kao što su monenzin, salinomycin i narazin, što može rezultirati simptomima koji se ne mogu razlikovati od toksikoze ionoforima. Životinje ne bi smjele dobivati proizvode koji sadrže monenzin, salinomycin ili narazin tijekom primjene tiamulina ili najmanje 7 dana prije ili poslije primjene tiamulina. To može uzrokovati teško zaostajanje u rastu, ataksiju, paralizu ili uginuće.

Ako se primijete znakovi interakcije, treba odmah prekinuti primjenu vode za piće s tiamulinom i hrane kontaminirane ionoforima. Hranu treba ukloniti i zamijeniti svježom, koja ne sadržava kokcidostatike monenzin, salinomycin ili narazin.

Čini se da istodobna primjena tiamulina i dvovalentnih ionoformnih kokcidostatika lasalocida i semduramicina ne uzrokuje interakcije, međutim, istodobna primjena maduramicina može uzrokovati blago do umjereno zaostajanje u rastu kod kokoši. To stanje je prolazno i do oporavka obično dolazi 3 - 5 dana nakon prestanka primjene tiamulina.

3.9 Putovi primjene i doziranje

Primjena u vodi za piće.

Smjernice za pripremu otopine:

Kad se VMP stavlja u veliku količinu vode, najprije treba pripremiti koncentriranu otopinu, a zatim je razrijediti na potrebnu konačnu koncentraciju.

Svaki dan treba pripremiti svježju otopinu VMP-a.

Kako bi se osiguralo ispravno doziranje, potrebno je što točnije odrediti tjelesnu težinu (t.t.).

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2



Unos vode s VMP-om ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi se postigla odgovarajuća doza, treba prilagoditi koncentraciju tiamulina.

Kako bi se izbjegla interakcija između ionofora u hrani i tiamulina veterinar i poljoprivrednik moraju provjeriti je li na etiketi vreće s hranom navedeno da sadrži salinomycin, monenzin i narazin.

Kako bi se izbjegle interakcije između nekompatibilnih ionofora monenzina, narazina i salinomicina te tiamulina kod kokoši i purana, tvornicu koja dostavlja hranu za perad potrebno je obavijestiti da se namjerava primijeniti tiamulin i da hrana ne smije sadržavati kokcidiostatike, odnosno da hrana njima ne smije biti kontaminirana.

Ako postoji sumnja da je došlo do kontaminacije hrane, hranu treba prije uporabe testirati na prisustvo ionofora.

Ako dođe do interakcije, treba odmah prekinuti primjenu tiamulina i vodu s tiamulinom zamijeniti svježom vodom za piće. Kontaminiranu hranu treba što prije ukloniti i zamijeniti hranom koja ne sadrži ionofore koji su nespojivi s tiamulinom.

Na temelju preporučene doze te broja i težine životinja koje treba liječiti, točnu dnevnu koncentraciju VMP-a treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg proizvoda po kilogramu t.t. na dan)} \times \text{Srednja vrijednost t.t. (kg) životinje koja se liječi}}{\text{Srednja vrijednost potrošnje vode (L) po životinji na dan}} = \text{mg VMP-a po L vode za piće}$$

Svinje:

i) Za liječenje dizenterije svinja koju uzrokuje *Brachyspira hyodysenteriae*.

Doza je 8,8 mg tiamulinhidrogenfumarata, (odgovara 19,6 mg VMP-a)/kg t.t. na dan, a primjenjuje se putem vode za piće, uzastopno tijekom 3 do 5 dana (ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti).

ii) Za liječenje spirohezoze kolona svinja (kolitisa) koju uzrokuje *Brachyspira pilosicoli*.

Doza je 8,8 mg tiamulinhidrogenfumarata, (odgovara 19,6 mg VMP-a)/kg t.t. na dan, a primjenjuje se putem vode za piće, uzastopno tijekom 3 do 5 dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti.

iii) Za liječenje proliferativne enteropatije svinja (ileitisa) koju uzrokuje *Lawsonia intracellularis*.

Doza je 8,8 mg tiamulinhidrogenfumarata, (odgovara 19,6 mg proizvoda)/kg t.t./ na dan, a primjenjuje se putem vode za piće, uzastopno tijekom 5 dana.

iv) Za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije koju uzrokuje *Mycoplasma hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane bakterijom *Pasteurella multocida* osjetljivom na tiamulin.

Doza je 20 mg tiamulinhidrogenfumarata (odgovara 44,4 mg proizvoda)/kg t.t., a primjenjuje se dnevno, uzastopno tijekom 5 dana.

v) Za liječenje pleuropneumonije koju uzrokuje *Actinobacillus pleuropneumoniae*, osjetljiva na tiamulin.

Doza je 20 mg tiamulinhidrogenfumarata, (odgovara 44,4 mg proizvoda)/kg t.t. na dan, a primjenjuje se uzastopno tijekom 5 dana.

Kokoši:

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinju,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2

ODOBRENO



5/20

Za liječenje i metafilaksu kronične dišne bolesti koju uzrokuje *Mycoplasma gallisepticum* te upale zračnih vrećica i zaraznog sinovitisa koje uzrokuje *Mycoplasma synoviae*.

Doza je 25 mg tiamulinafumarata (odgovara 55,6 mg proizvoda)/kg t.t. na dan, a primjenjuje se uzastopno tijekom 3 do 5 dana.

Purani:

Za liječenje i metafilaksu zaraznog sinusitisa i upale zračnih vrećica koje uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis*.

Doza je 40 mg tiamulinhidrogenfumarata, (odgovara 88,9 mg proizvoda)/kg t.t. na dan, a primjenjuje se uzastopno tijekom 3 do 5 dana.

3.10 Simptomi predoziranja (i, ako je primjenjivo, hitni postupci i antidoti)

Jednokratna doza od 100 mg tiamulinhidrogenfumarata/kg t.t. primijenjena svinjama kroz usta uzrokuje hiperpneju i nelagodu u trbuhu. Pri dozi od 150 mg tiamulinhidrogenfumarata /kg t.t. nisu primijećeni drugi učinci na središnji živčani sustav osim smirenja. Pri dozi od 55 mg tiamulinhidrogenfumarata/kg t.t. primjenjivane dnevno tijekom 14 dana dolazi do povremenog slinjenja i blagog nadražaja želuca. Tiamulinhidrogenfumarat, ima odgovarajući terapijski indeks u svinja, a minimalna smrtonosna doza nije određena.

Kod peradi terapijski indeks tiamulinhidrogenfumarata relativno je visok, a mogućnost predoziranja je mala, posebice zato što se unos vode, a time i unos tiamulinhidrogenfumarata, smanjuje ako se primijene neuobičajeno visoke koncentracije. LD₅₀ je 1090 mg/kg t.t. za kokoši te 840 mg/kg t.t. za purane.

Klinički znakovi akutne toksičnosti kod kokoši su neprirodno glasanje, klonički grčevi i postrano ležanje, a kod purana klonički grčevi, ležanje postrance ili na leđima, slinjenje i spušteni kapci.

Ako se pojave simptomi intoksikacije, vodu s VMP-om treba odmah ukloniti i zamijeniti je svježom vodom.

3.11 Posebna ograničenja za primjenu i posebni uvjeti primjene, uključujući ograničenja primjene antimikrobnih i antiparazitskih veterinarsko-medicinskih proizvoda kako bi se ograničio rizik od razvoja rezistencije

Nije primjenjivo.

3.12 Karencije

Svinje:

Meso i iznutrice: 2 dana (8,8 mg tiamulinhidrogenfumarata (odgovara 19,6 mg VMP-a)/kg t.t.).

Meso i iznutrice: 4 dana (20 mg tiamulinhidrogenfumarata (odgovara 44,4 mg VMP-a)/kg t.t.)

Kokoši:

Meso i iznutrice: 2 dana.

Jaja: nula dana.

Purani:

Meso i iznutrice: 6 dana.

4. FARMAKOLOŠKI PODATCI

4.1 ATCvet kôd: QJ01XQ01

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2



4.2 Farmakodinamika

Tiamulin je pokazao visoku razinu *in vitro* aktivnosti protiv svinjskih i ptičjih vrsta mikoplazmi te protiv gram-pozitivnih aeroba (streptokoka i stafilokoka), anaeroba (klostridija), gram-negativnih anaeroba (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pylosicoli*) te gram-negativnih aeroba (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

Dokazano je da tiamulin djeluje na razini podjedinice ribosoma 70S, a primarne su točke vezivanja na podjedinici 50S. Tiamulin koči proizvodnju mikrobnih bjelančevina tako da proizvodi biokemijski neaktivne inicijacijske komplekse koji sprječavaju produljivanje polipeptidnog lanca.

Baktericidne koncentracije mogu se postići, ali variraju ovisno o mikroorganizmu. Mogu biti do dvaput veće od vrijednosti minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za *Brachyspira hyodysenteriae* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* te 50 – 100 puta veće od bakteriostatske razine za *Staphylococcus aureus*.

Distribucija MIK za tiamulin protiv *Brachyspira hyodysenteriae* je bimodalna, što upućuje na smanjenu osjetljivost nekih sojeva na tiamulin. Zbog tehničkih ograničenja osjetljivost bakterije *Lawsonia intracellularis* teško je testirati *in vitro*.

4.3 Farmakokinetika

Svinje

Nakon primjene kroz usta tiamulinfumarat dobro se apsorbira u svinja (više od 90%) i raspodjeljuje po čitavom organizmu. Nakon jednokratnog unosa kroz usta 10 mg i 25 mg tiamulinhidrogenfumarata, /kg t.t. C_{max} u serumu bila je 1,03 µg/mL odnosno 1,82 µg/mL, utvrđeno mikrobiološkom metodom, a T_{max} je bila 2 sata za obje doze. Koncentrira se u plućima, polimorfonuklearnim leukocitima te jetri, gdje se metabolizira i izlučuje (70 – 85%) u žuči, a ostatak se izlučuje putem bubrega (15 – 30%). Vezivanje serumskih bjelančevina približno je 30%. Tiamulin koji nije apsorbiran ili metaboliziran prolazi tankim crijevom u kolon. Koncentracija tiamulina u kolonu procjenjuje se na 3,41 µg/mL nakon primjene 8,8 mg/kg t.t.

Kokoši

Nakon primjene kroz usta tiamulinfumarat se dobro apsorbira u kokoši (70 – 95%), a najviše koncentracije postiže nakon 2 – 4 sata (T_{max} 2,85 sati). Nakon primjene jednokratne doze od 50 mg tiamulinhidrogenfumarata/kg t.t., C_{max} je bila 4,02 µg/mL u serumu, utvrđeno mikrobiološkom metodom, a nakon 25 mg/kg bila je 1,86 µg/mL.

Koncentracija od 250 ppm (0,025%) tiamulinhidrogenfumarata u vodi za piće tijekom razdoblja od 48 sati nakon primjene osigurava razinu u serumu od 0,78 µg/mL (raspon od 1,4 do 0,45 µg/mL), a koncentracija od 125 ppm (0,0125%) razinu od 0,38 µg/mL (raspon od 0,65 do 0,2 µg/mL) u pilića starih osam tjedana. Vezivanje serumskih bjelančevina približno je 45%. Opsežno se raspodjeljuje u organizmu te se koncentrira u jetri i bubrezima (mjestu izlučivanja) te u plućima (30 puta veća razina nego u serumu). Izlučuje se pretežno putem žuči (55 – 65%) i bubrega (15 – 30%) u obliku uglavnom mikrobiološki neaktivnih metabolita. Izlučivanje je prilično brzo, 99% doze unutar 48 sati.

Purani

Kod purana su razine tiamulinhidrogenfumarata u serumu niže pa jednokratna doza od 50 mg tiamulinhidrogenfumarata/kg t.t. postiže C_{max} od 3,02 µg/mL u serumu, a doza od 25 mg/kg razinu od 1,46 µg/mL. To se postiže otprilike 2-4 sata nakon primjene. Kod rasplodnih purana na 0,025% tiamulinhidrogenfumarata prosječna razina u serumu bila je 0,36 µg/mL (raspon od 0,22 do 0,5 µg/mL). Vezivanje serumskih bjelančevina približno je 50%.

5. FARMACEUTSKI PODATCI

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2



5.1 Glavne inkompatibilnosti

Nisu poznate.

5.2 Rok valjanosti

Rok valjanosti VMP-a kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja unutarnjeg pakiranja: 4 mjeseca.

Rok valjanosti nakon otapanja prema uputama: 24 sata.

5.3 Posebne mjere čuvanja

Ovaj VMP nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju.

Zaštititi od svjetla.

Držati vreću čvrsto zatvorenu.

5.4 Vrsta i sastav unutarnjeg pakiranja

PET/Al/LDPE vrećica/vreća s 1 kg, 5 kg ili 10 kg granula.

Papir/papir/HDPE vrećica/vreća s 1 kg, 5 kg ili 10 kg granula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

5.5 Posebne mjere opreza u pogledu zbrinjavanja neiskorištenih veterinarsko-medicinskih proizvoda ili otpadnih materijala nastalih primjenom takvih proizvoda

VMP-i se ne smiju odlagati u otpadne vode ili kućni otpad.

Koristite programe vraćanja proizvoda za sve neiskorištene VMP-e ili otpadne materijale nastale njihovom primjenom u skladu s lokalnim propisima i svim nacionalnim sustavima prikupljanja primjenjivima na dotični VMP.

6. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

KRKA-FARMA d.o.o.

7. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

UP/I-322-05/17-01/289

8. DATUM PRVOG ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. 1. 2019.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA

20.06.2025.

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2



10. KLASIFIKACIJA VETERINARSKO-MEDICINSKIH PROIZVODA

VMP se izdaje na veterinarski recept.

Detaljne informacije o ovom VMP-u dostupne su u Unijinoj bazi podataka o proizvodima (<https://medicines.health.europa.eu/veterinary/hr>).

Entemulin 450 mg/g,
granule za oralnu otopinu,
za svinje, kokoši i purane
KLASA: UP/I-322-05/25-01/454
URBROJ: 525-09/583-25-2

ODOBRENO



9/20