

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Karimulina 1000 mg/g grânulos para administração oral na água de bebida para suínos, frangos e perus

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância activa:

Hidrogeno fumarato de tiamulina 1000 mg
(equivalente a 809,4 mg de tiamulina base)

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para administração na água de bebida.
Pó compactado branco a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Espécie(s)-alvo

Suínos, frangos e perus.

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Suínos

- i) Para o tratamento da disenteria suína provocada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.
- ii) Para o tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.
- iii) Para o tratamento da Enteropatia Proliferativa Suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* sensível à tiamulina. A presença da doença deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.
- iv) Tratamento e metafilaxia da Pneumonia Enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluindo infeções complicadas por *Pasteurella multocida* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.
- v) Tratamento da pleuropneumonia causada pelo *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

Frangos

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e aerosaculite e sinusites infecciosas causada por *Mycoplasma synoviae* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

Perus

Tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e aerosaculites causadas pelas estirpes de *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensíveis à tiamulina.

A presença da doença nos animais deve ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

4.3 Contra-indicações

Não administrar a suínos e aves que recebam medicamentos veterinários ou aditivos alimentares que contenham poliéteres ionóforos, como monensina, narasina ou salinomicina, durante ou durante pelo menos sete dias antes ou após o tratamento com tiamulina. Pode ocorrer depressão grave do crescimento ou morte.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa.

Consultar a seção 4.8 para obter mais informações sobre a interação entre tiamulina e ionóforos.

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Animais com ingestão reduzida de água e / ou em estado debilitado devem ser tratados por via parenteral.

A ingestão de água pode estar reduzida durante a administração de tiamulina em aves. Parece ser dependente da concentração; com 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 500 mg de medicamento veterinário) em 4 litros de água, reduzindo a ingestão em aproximadamente 10% e 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 500 mg de medicamento veterinário) em 2 litros de água por 15% em galinhas. Parece não ter qualquer efeito adverso no desempenho geral das aves ou na eficácia do medicamento veterinário, mas a ingestão de água deve ser monitorada em intervalos frequentes, especialmente em climas quentes. Nos perus, é mais acentuado, com redução de aproximadamente 20% da ingestão de água e, portanto, recomenda-se não exceder uma concentração de 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina em 2 litros de água de bebida.

4.5 Precauções especiais de utilização

Precauções especiais para a utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade das bactérias isoladas do animal. Se isso não for possível, a terapia deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, a nível da exploração) sobre a sensibilidade das bactérias-alvo.

A administração inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tiamulina.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais

Este medicamento veterinário pode causar irritação na pele e nos olhos em caso de exposição oral, dérmica ou por inalação.

A exposição por inalação de poeira, contato cutâneo ou ingestão oral deve ser evitada.

Manusear o medicamento veterinário com cuidado para evitar a inalação do pó e a entrada em contato com a pele e os olhos, tomando algumas precauções especiais:

Tomar as medidas necessárias para evitar que o pó se espalhe enquanto o medicamento veterinário estiver a ser manuseado.

Usar luvas, roupa apropriada e óculos de proteção ao manusear o medicamento veterinário ou a solução de água concentrada.

Evitar o contato do medicamento veterinário e de suas soluções de água concentrada com a pele e os olhos.

Não fumar, comer ou beber enquanto estiver a manipular o medicamento veterinário.

Em caso de contato acidental com os olhos e a pele, lavar os olhos com água limpa em abundância e a pele com água e sabão.

Em caso de ingestão acidental, consultar um médico e mostrar o folheto informativo ou rótulo.

Pessoas com hipersensibilidade conhecida à tiamulina devem evitar o contato com o medicamento veterinário.

Lavar as mãos após administração.

4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)

Em ocasiões muito raras, podem ocorrer eritema ou edema leve na pele de suínos após a administração de tiamulina.

Frango e perus:

Desconhecidas.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 animal apresentando evento(s) adverso(s) em 10 animais tratados)
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1 000 animais tratados)
- Rara (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10 000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10 000 animais tratados, incluindo notificações isoladas)

4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos

Gestação e lactação:

O medicamento veterinário pode ser administrado a suínos durante a gestação e a lactação.

Aves poedeiras:

O medicamento veterinário pode ser administrado a galinhas poedeiras, a galinhas reprodutoras e a perus.

4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi demonstrado que a tiamulina interage com ionóforos como monensina, salinomicina e narasina e pode resultar em sinais indistinguíveis de toxicose por ionóforos. Os animais não devem receber produtos ou aditivos alimentares que contenham monensina, narasina ou salinomicina durante ou pelo menos 7 dias antes e após o tratamento com tiamulina. Pode ocorrer depressão grave do crescimento, ataxia, paralisia ou morte.

Se ocorrerem sinais de interação, interromper imediatamente a administração da água medicada com tiamulina e também a administração de alimentos contaminados com ionóforos. O alimento deve ser

removido e substituído por alimentos frescos que não contenham os anticoccidianos monensina, salinomicina ou narasina.

A administração concomitante de tiamulina e dos anticoccidianos ionóforos divalentes como lasalocida e semduramicina, parece não causar interações; no entanto, a administração concomitante de maduramicina pode levar a uma depressão de crescimento leve a moderada em galinhas. A situação é transitória e a recuperação ocorre normalmente em 3-5 dias após a retirada do tratamento com tiamulina.

4.9 Posologia e via de administração

Administração na água de bebida.

Modo de preparação

Ao medicar grandes volumes de água, preparar primeiro uma solução concentrada e depois diluir até a concentração final necessária.

Soluções frescas de água potável medicada com tiamulina devem ser preparadas todos os dias.

A solubilidade do medicamento veterinário foi confirmada entre 30,0 g / l (em água dura a 20°C) e 5,0 g / l (em água mole a 4°C).

Para garantir a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar subdosagem. A ingestão de água medicada depende da condição clínica dos animais. Para obter a dosagem correta, a concentração de tiamulina deve ser ajustada de acordo.

Para evitar interações entre os poliéteres ionóforos e a tiamulina, o médico veterinário e o proprietário devem verificar se o rótulo da alimentação não indica que contém salinomicina, monensina e narasina.

Para galinhas e perus, a fim de evitar interações entre os poliéteres ionóforos monensina, narasina e salinomicina com a tiamulina, a fábrica de ração que fornece ração às aves deve ser notificada de que a tiamulina será administrada e que esses coccidiostáticos não devem ser incluídos na ração nem contaminar a mesma.

A alimentação deve ser testada quanto aos ionóforos antes da administração, se houver suspeita de que possa ter ocorrido contaminação da alimentação.

Se ocorrer interação, parar imediatamente a medicação com tiamulina e substituir por água potável. Remover a ração contaminada o mais rápido possível e substituir por ração que não contenha ionóforos incompatíveis com tiamulina.

A dose calculada deve ser medida com balanças calibradas.

A dosagem deve ser estabelecida de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{mg de medicamento veterinário por Kg peso vivo e dia}}{\text{Média diária de consumo de água (litro) por animal por dia}} \times \frac{\text{Média do peso vivo (Kg) dos animais tratados}}{\text{mg medicamento veterinário por L de água de bebida}} =$$

Suíños:

i) Para o tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*

A dose é de 8,8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos, dependendo da gravidade da infeção e / ou da duração da doença.

ii) Para o tratamento de espiroquetose colónica suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli*. A dose é de 8,8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos, dependendo da gravidade da infeção e / ou da duração da doença.

iii) Para o tratamento da Enteropatia Proliferativa Porcina (ileite) causada por *Lawsonia intracellularis*

A dose é de 8,8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos

iv) Para o tratamento e metafilaxia da Pneumonia Enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluindo infeções complicadas por *Pasteurella multocida* sensível à tiamulina. A dose é de 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 20 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos.

v) Para o tratamento de Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à tiamulina.

A dose é de 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 20 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos.

Frangos:

Tratamento e metafilaxia de infeções respiratórias crónicas (DRC) causadas por *Mycoplasma gallisepticum* e aerossaculite e sinovite infecciosa causadas por *Mycoplasma synoviae*.

A dose é de 25 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 25 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos.

Perus:

Tratamento e metafilaxia de sinusite infecciosa e aerossaculite causada por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis*.

A dose é de 40 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 40 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos.

4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)

Doses orais únicas de 100 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal em suínos causaram hiperpneia e desconforto abdominal. Com 150 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal, não foram observados efeitos no sistema nervoso central, exceto na tranquilização. Com 55 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal, administrados diariamente por 14 dias, ocorreu salivação transitória e irritação gástrica leve. Considera-se que o hidrogeno fumarato de tiamulina possui um índice terapêutico adequado em suínos e uma dose letal mínima não foi estabelecida.

Em relação às aves de capoeira, existe um índice terapêutico relativamente alto com o hidrogeno fumarato de tiamulina e a probabilidade de uma sobredosagem é considerada remota, especialmente através da sua ingestão na água de bebida e, portanto, a ingestão de hidrogeno fumarato de tiamulina é reduzida se forem dadas concentrações anormalmente altas. O LD₅₀ é 1090 mg / kg de peso corporal para galinhas e 840 mg / kg de peso corporal para perus.

Os sinais clínicos de toxicidade aguda em galinhas são - vocalização, câibras clónicas e decúbito lateral; e nos perus - câibras clónicas, decúbito lateral ou dorsal, salivação e ptose.

Se ocorrerem sinais de intoxicação, remover imediatamente a água medicada e substituir por água fresca.

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suínos

Carne e vísceras: 2 dias (dose de 8,8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso vivo).

Carne e vísceras: 4 dias (dose de 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso vivo).

Frangos

Carne e vísceras: 2 dias

Ovos: Zero dias

Perus

Carne e vísceras: 6 dias

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Antibacterianos para uso sistémico. Pleuromutilinas. Tiamulina.

Código ATCvet: QJ01XQ01

A tiamulina é um antibiótico semi-sintético bacteriostático pertencente ao grupo de antibióticos pleuromutilina e atua a nível ribossómico para inibir a síntese proteica bacteriana.

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

O hidrogeno fumarato de tiamulina é um antibiótico bacteriostático semi-sintético pertencente ao grupo das pleuromutilinas. O modo de ação é pela inibição de proteínas bacterianas.

A tiamulina possui um alto nível de atividade in vitro contra espécies de micoplasma em suínos e aves, anaeróbios gram-negativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) e aeróbios gram-negativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida*).

Foi demonstrado que a tiamulina age ao nível do ribossoma 70S e os principais locais de ligação estão na subunidade 50S. Parece inibir a produção de proteínas microbianas produzindo complexos de iniciação bioquimicamente inativos, que impedem o alongamento da cadeia polipeptídica.

As concentrações bactericidas podem ser alcançadas, mas variam de acordo com a bactéria. Pode ser tão pouco quanto duas vezes a CIM de *Brachyspira hyodysenteriae* e *Actinobacillus pleuropneumoniae* e equivalente a 50 a 100 vezes o nível bacteriostático do *Staphylococcus aureus*. A distribuição da CIM da tiamulina contra *Brachyspira hyodysenteriae* é bimodal, sugerindo redução da sensibilidade de algumas estirpes à tiamulina. Devido a limitações técnicas, a sensibilidade in vitro para a *Lawsonia intracellularis* é difícil de testar.

A resistência deriva de mutações cromossómicas no RNA ribossómico 23S e nos genes rplC. Essas mutações cromossómicas emergem relativamente lentamente e de maneira gradual e não são transferidas horizontalmente. Além disso, os genes de resistência podem estar localizados nos plasmídeos ou nos transposons, como os genes vga e o gene cfr. Este tipo de resistência é transferível entre bactérias e espécies bacterianas. O mecanismo de resistência antimicrobiana varia de acordo com as espécies bacterianas. Mutações no gene da proteína ribossómica L3 e no gene 23S rRNA que afetam o centro da peptidil transferase estão associadas à sensibilidade reduzida à tiamulina nas espécies de *Brachyspira*. Mutações no gene 23S rRNA também estão associadas à resistência à tiamulina em espécies de *Mycoplasma*.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Suínos

O hidrogeno fumarato de tiamulina é bem absorvido em suínos (mais de 90%) após administração oral e amplamente distribuído por todo o corpo. Após uma dose oral única de 10 mg e 25 mg hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal, a C_{max} foi de 1,03 µg / ml e 1,82 µg / ml no soro, respectivamente, por ensaio microbiológico, e a T_{max} foi de 2 horas para ambos. Demonstrou-se que se concentra nos pulmões, leucócitos polimorfonucleares e também no fígado, onde é metabolizado e excretado (70-85%) na bÍlis, e o restante é excretado pelos rins (15-30%). A ligação às proteínas séricas é de aproximadamente 30%. A tiamulina, que não foi absorvida ou metabolizada, passa pelo intestino para o cólon. As concentrações de tiamulina no conteúdo do cólon foram estimadas em 3,41 µg / ml após a administração de hidrogeno fumarato de tiamulina a 8,8 mg / kg de peso corporal.

Frangos

A tiamulina é bem absorvida em galinhas após administração oral (70-95%) e atinge concentrações máximas em 2-4 horas (T_{max} 2,85 horas). Após uma dose única de 50 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal, a C_{max} foi de 4,02 µg / ml no soro por ensaio microbiológico e após uma dose de 25 mg / kg foi de 1,86 µg / ml. Na água de bebida, uma concentração de 250 ppm (0,025%) de hidrogeno fumarato de tiamulina forneceu um nível sérico contínuo durante 48 horas de medicação de 0,78 µg / ml (variação de 1,4-0,45 µg / ml) e uma a 125 ppm (0,0125%) 0,38 µg / ml (variação de 0,65-0,2 µg / ml) em galinhas com oito semanas de idade. A ligação às proteínas séricas foi de aproximadamente 45%.

Distribui-se amplamente pelo corpo e demonstrou concentrar-se no fígado e nos rins (locais de excreção) e no pulmão (30 vezes o nível sérico). A excreção é principalmente via biliar (55-65%) e rins (15-30%) como metabólitos microbiologicamente inativos e é bastante rápida, 99% da dose em 48 horas.

Perus

Nos perus, os níveis séricos de hidrogeno fumarato de tiamulina são mais baixos com uma dose única de 50 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal, produzindo uma C_{max} de 3,02 µg / ml no soro e 25 mg / kg produzindo 1,46 µg / ml. Estes foram alcançados cerca de 2-4 horas após a administração. Em reprodutoras com 0,025% de hidrogeno fumarato de tiamulina, o nível sérico médio foi de 0,36 µg / ml (variação de 0,22-0,5 µg / ml). A ligação às proteínas séricas foi de aproximadamente 50%.

5.3 Impacto ambiental

O hidrogeno fumarato de tiamulina é tóxico para plantas terrestres e organismos aquáticos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Nenhum.

6.2 Incompatibilidades principais

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses

Prazo de validade após diluição de acordo com as instruções: 24 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário

Caixa dobrável de 125 g e 1 kg com camada interna (papel / PE / Alu / HPPE).

Apresentações:

Caixa dobrável de 125 g

Caixa dobrável de 1 Kg

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Pol. Ind. La Borda, Mas Pujades 11-12
08140 Caldes de Montbui
Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

1360/01/20DFVPT

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização: 12 de Agosto de 2020

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Agosto de 2020

PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO - ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO COMBINADOS

Caixa dobrável de 125 g ou 1 Kg

1. Nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e do titular da autorização de fabrico responsável pela libertação do lote, se forem diferentes

Titular da autorização de introdução no mercado e fabricante responsável pela libertação dos lotes:

LABORATORIOS KARIZOO, S.A.
Polígono Industrial La Borda
Mas Pujades, 11-12
08140 – CALDES DE MONTBUI (Barcelona)
Espanha

2. Nome do medicamento veterinário

Karimulina 1000 mg/g grânulos para administração oral na água de bebida para suínos, frangos e perus
Hidrogeno fumarato de tiamulina

3. Descrição da(s) substância(s) activa(s) e outra(s) substância(s)

Hidrogeno fumarato de tiamulina 1000 mg
(equivalente a 809,4 mg de tiamulina base)

Pó compactado branco a amarelo pálido.

4. Forma farmacêutica

Granulado para administração na água de bebida.

5. Dimensão da embalagem

125 g
1 Kg

6. Indicação (indicações)

Suínos

i) Para o tratamento da disenteria suína provocada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais, deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

ii) Para o tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

iii) Para o tratamento da Enteropatia Proliferativa Suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* sensível à tiamulina. A presença da doença deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

iv) Tratamento e metafilaxia da Pneumonia Enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluindo infeções complicadas por *Pasteurella multocida* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

v) Tratamento da pleuropneumonia causada pelo *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

Frangos

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e aerosaculite e sinusites infecciosas causada por *Mycoplasma synoviae* sensível à tiamulina. A presença da doença nos animais deverá ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

Perus

Tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e aerosaculites causadas pelas estirpes de *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensíveis à tiamulina. A presença da doença nos animais deve ser estabelecida antes da administração do medicamento veterinário.

7. Contra-indicações

Não administrar a suínos e aves que recebam medicamentos veterinários ou aditivos alimentares que contenham poliéteres ionóforos, como monensina, narasina ou salinomicina, durante ou durante pelo menos sete dias antes ou após o tratamento com tiamulina. Pode ocorrer depressão grave do crescimento ou morte.

Não administrar em casos de hipersensibilidade à substância ativa.

Consultar a seção *Interações medicamentosas e outras formas de interação* para obter mais informações sobre a interação entre tiamulina e ionóforos.

8. Reações adversas

Em ocasiões muito raras, podem ocorrer eritema ou edema leve na pele de suínos após a administração de tiamulina.

Frango e perus: Desconhecidas.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequentes (mais de 1 em 10 animais apresentando evento(s) adverso(s) durante o decurso de um tratamento)
- Frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais)
- Pouco frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais)
- Muito raros (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados).

Caso detecte quaisquer efeitos mencionados neste rótulo ou outros efeitos mesmo que não mencionados, informe o seu médico veterinário.

Em alternativa, pode comunicar através do Sistema nacional de notificação farmacovigilancia.vet@dgav.pt.

9. Espécies-alvo

Suínos, frangos e perus

10. Dosagem em função da espécie, via(s) e modo de administração

Administração na água de bebida.

Modo de preparação

Ao medicar grandes volumes de água, preparar primeiro uma solução concentrada e depois diluir até a concentração final necessária.

Soluções frescas de água potável medicada com tiamulina devem ser preparadas todos os dias.

A solubilidade do medicamento veterinário foi confirmada entre 30,0 g / l (em água dura a 20°C) e 5,0 g / l (em água mole a 4°C).

Para garantir a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível, para evitar subdosagem. A ingestão de água medicada depende da condição clínica dos animais. Para obter a dosagem correta, a concentração de tiamulina deve ser ajustada de acordo.

A dose calculada deve ser medida com balanças calibradas.

A dosagem deve ser estabelecida de acordo com a seguinte fórmula:

$$\begin{array}{rcl}
 \text{mg de medicamento veterinário por} & & \text{Média do peso vivo} \\
 \text{Kg peso vivo e dia} & \times & \text{(Kg) dos animais} \\
 & & \text{tratados} \\
 \hline
 \text{Média diária de consumo de água (litro) por animal por dia} & = & \text{mg medicamento} \\
 & & \text{veterinário por L de} \\
 & & \text{água de bebida}
 \end{array}$$

Suínos:

i) Para o tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*

A dose é de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos, dependendo da gravidade da infecção e / ou da duração da doença.

ii) Para o tratamento de espiroquetose colónica suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli*. A dose é de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos, dependendo da gravidade da infecção e / ou da duração da doença.

iii) Para o tratamento da Enteropatia Proliferativa Porcina (ileite) causada por *Lawsonia intracellularis*

A dose é de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 8,8 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos

iv) Para o tratamento e metafilaxia da Pneumonia Enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluindo infecções complicadas por *Pasteurella multocida* sensível à tiamulina. A dose é de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 20 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos.

v) Para o tratamento de Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à tiamulina.

A dose é de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 20 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 5 dias consecutivos.

Frangos:

Tratamento e metafilaxia de infecções respiratórias crónicas (DRC) causadas por *Mycoplasma gallisepticum* e aerossaculite e sinovite infecciosa causadas por *Mycoplasma synoviae*.

A dose é de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 25 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos.

Perus:

Tratamento e metafilaxia de sinusite infecciosa e aerossaculite causada por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis*.

A dose é de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 40 mg do medicamento veterinário) / kg de peso corporal por dia, durante 3 a 5 dias consecutivos.

11. Instruções com vista a uma utilização correcta

Se ocorrer uma interação, parar imediatamente a medicação com tiamulina e substituir por água potável. Remover a ração contaminada o mais rápido possível e substituir por ração que não contenha ionóforos incompatíveis com tiamulina.

Para evitar interações entre os poliéteres ionóforos e a tiamulina, o médico veterinário e o proprietário devem verificar se o rótulo da alimentação não indica que contém salinomicina, monensina e narasina.

Para galinhas e perus, a fim de evitar interações entre os poliéteres ionóforos monensina, narasina e salinomicina com a tiamulina, a fábrica de ração que fornece ração às aves deve ser notificada de que a tiamulina será administrada e que esses coccidiostáticos não devem ser incluídos na ração nem contaminar a mesmo.

A alimentação deve ser testada quanto aos ionóforos antes da administração, se houver suspeita de que possa ter ocorrido contaminação da alimentação.

12. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Intervalo de segurança:

Suínos

Carne e vísceras: 2 dias (dose de 8,8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso vivo).

Carne e vísceras: 4 dias (dose de 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso vivo).

Frangos

Carne e vísceras: 2 dias
Ovos: Zero dias

Perus
Carne e vísceras: 6 dias

13. PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Este medicamento veterinário não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não administrar depois de expirado o prazo de validade indicado na embalagem depois de EXP. A validade refere-se ao último dia do mês.

14. Advertência(s) especial(ais)

Advertências especiais para cada espécie alvo

Animais com ingestão reduzida de água e / ou em estado debilitado devem ser tratados por via parenteral.

A ingestão de água pode estar reduzida durante a administração de tiamulina em aves. Parece ser dependente da concentração; com 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 500 mg de medicamento veterinário) em 4 litros de água, reduzindo a ingestão em aproximadamente 10% e 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 500 mg de medicamento veterinário) em 2 litros de água por 15% em galinhas. Parece não ter qualquer efeito adverso no desempenho geral das aves ou na eficácia do medicamento veterinário, mas a ingestão de água deve ser monitorada em intervalos frequentes, especialmente em climas quentes. Nos perus, é mais acentuado, com redução de aproximadamente 20% da ingestão de água e, portanto, recomenda-se não exceder uma concentração de 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina em 2 litros de água de bebida.

Precauções especiais para utilização em animais

A administração do medicamento veterinário deve basear-se em testes de sensibilidade das bactérias isoladas do animal. Se isso não for possível, a terapia deve basear-se em informações epidemiológicas locais (regionais, a nível da exploração) sobre a sensibilidade das bactérias-alvo.

A administração inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tiamulina.

Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Este medicamento veterinário pode causar irritação na pele e nos olhos em caso de exposição oral, dérmica ou por inalação.

A exposição por inalação de poeira, contato cutâneo ou ingestão oral deve ser evitada.

Manusear o medicamento veterinário com cuidado para evitar a inalação do pó e a entrada em contato com a pele e os olhos, tomando algumas precauções especiais:

Tomar as medidas necessárias para evitar que o pó se espalhe enquanto o medicamento veterinário estiver sendo manuseado.

Usar luvas, roupa apropriada e óculos de proteção ao manusear o medicamento veterinário ou a solução de água concentrada.

Evitar o contato do medicamento veterinário e de suas soluções de água concentrada com a pele e os olhos.

Não fumar, comer ou beber enquanto estiver a manipular o medicamento veterinário.

Em caso de contato acidental com os olhos e a pele, lavar os olhos com água limpa em abundância e a pele com água e sabão.

Em caso de ingestão acidental, consultar um médico e mostrar o folheto informativo ou o rótulo. Pessoas com hipersensibilidade conhecida à tiamulina devem evitar o contato com o medicamento veterinário.

Lavar as mãos após administração.

Gestação e lactação

O medicamento veterinário pode ser administrado a suínos durante a gestação e a lactação.

Postura de ovos

O medicamento veterinário pode ser administrado a galinhas poedeiras, a galinhas reprodutoras e a perus.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foi demonstrado que a tiamulina interage com ionóforos como monensina, salinomicina e narasina e pode resultar em sinais indistinguíveis de toxicose por ionóforos. Os animais não devem receber produtos ou aditivos alimentares que contenham monensina, narasina ou salinomicina durante ou pelo menos 7 dias antes e após o tratamento com tiamulina. Pode ocorrer depressão grave do crescimento, ataxia, paralisia ou morte.

Se ocorrerem sinais de interação, interromper imediatamente a administração da água medicada com tiamulina e também a administração de alimentos contaminados com ionóforos. O alimento deve ser removido e substituído por alimentos frescos que não contenham os anticoccidianos monensina, salinomicina ou narasina.

A administração concomitante de tiamulina e dos anticoccidianos ionóforos divalentes como lasalocida e semduramicina, parece não causar interações; no entanto, a administração concomitante de maduramicina pode levar a uma depressão de crescimento leve a moderada em galinhas. A situação é transitória e a recuperação ocorre normalmente em 3-5 dias após a retirada do tratamento com tiamulina.

Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos)

Doses orais únicas de 100 mg de de hidrogeno fumarato tiamulina / kg de peso corporal em suínos causaram hiperpneia e desconforto abdominal. Com 150 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal, não foram observados efeitos no sistema nervoso central, exceto tranquilização. Com 55 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina / kg de peso corporal, administrados diariamente por 14 dias, ocorreu salivação transitória e irritação gástrica leve. Considera-se que o hidrogeno fumarato de tiamulina possui um índice terapêutico adequado em suínos e uma dose letal mínima não foi estabelecida.

Em relação às aves de capoeira, existe um índice terapêutico relativamente alto com o hidrogeno fumarato de tiamulina e a probabilidade de uma sobredosagem é considerada remota, especialmente através da sua ingestão na água de bebida e, portanto, a ingestão de hidrogeno fumarato de tiamulina é reduzida se forem dadas concentrações anormalmente altas. O LD₅₀ é 1090 mg / kg de peso corporal para galinhas e 840 mg / kg de peso corporal para perus.

Os sinais clínicos de toxicidade aguda em galinhas são - vocalização, câibras clónicas e decúbito lateral; e nos perus - câibras clónicas, decúbito lateral ou dorsal, salivação e ptose.

Se ocorrerem sinais de intoxicação, remover imediatamente a água medicada e substituir por água fresca.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento veterinário não deve ser misturado com outros.

15. Precauções especiais de eliminação do medicamento não utilizado ou dos seus desperdícios, se for caso disso

Pergunte ao seu médico veterinário ou farmacêutico como deve eliminar os medicamentos veterinários que já não são necessários. Estas medidas contribuem para a protecção do ambiente.

16. Data da última aprovação do rótulo

Agosto de 2020

17. Outras informações

Apresentações:

Caixa dobrável de 125 g

Caixa dobrável de 1 Kg

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

18. Menção “Exclusivamente para uso veterinário” e condições ou restrições relativas ao fornecimento e à utilização, se for caso disso

USO VETERINÁRIO Medicamento veterinário sujeito a receita médico-veterinária.

Administração por um médico veterinário ou sob sua responsabilidade direta.

19. MENÇÃO “MANTER FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS”

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

20. Prazo de validade

EXP.{mês/ano}

Após a primeira abertura administrar no prazo de 3 meses.

Administrar até:

21. Número(s) da autorização de introdução no mercado

1360/01/20DFVPT

22. Número do lote de fabrico

Lote{ número }