

Bilag I

Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelform, styrke, dyrearter, indgivelsesmåde, indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN-navn	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrearter	Indgivelses- måde
Østrig	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat	Svin, kyllinger, kalkuner	Oral
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgien	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til anvendelse i drikkevand	Svin	Oral
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgien	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til anvendelse i drikkevand	Kyllinger, kalkuner	Oral
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgien	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til anvendelse i drikkevand	Svin, kyllinger, kalkuner	Oral
Tjekkiet	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til anvendelse i drikkevand	Svin, kyllinger (slagtekyllinger, hønniker, æglæggende kyllinger og avlsskyllinger), kalkuner (slagte- og avlskalkuner)	Oral
Finland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat	Svin	Indgives peroralt via drikkevandet
Tyskland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 45% Granulat	Tiamulinhydr ogenfumarat	45 % w/w (36,4 % tiamulin w/w)	Granulat	Svin, kyllinger, kalkuner	I drikkevandet

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN-navn	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrearter	Indgivelses- måde
Tyskland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 45% oral	Tiamulinhydr ogenfumarat	45 % w/w (36,4 % tiamulin w/w)	Granulat	Svin	Anvendelse i drikkevand eller foder
Grækenland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til oral opløsning	Svin, kyllinger, kalkuner	Oral
Ungarn	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til anvendelse i drikkevand	Svin, kyllinger, kalkuner	Anvendes i drikkevandet
Italien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	DENAGARD 45%	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Pulver til anvendelse i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Letland	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenien	Denagard 45% WSG	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Vandopløseligt granulat	Svin, kyllinger, kalkuner	Anvendes i drikkevandet
Litauen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenien	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g, svarer til 365 mg tiamulin/g	Vandopløseligt granulat	Svin, kyllinger (slagtekyllinger, erstatningshønnik er, æglæggere / avlskyllinger), kalkuner (slagte- og avlskalkuner)	Oral
Holland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til indgivelse via drikkevandet	Svin, kyllinger	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN-navn	Styrke	Lægemiddel- form	Dyrearter	Indgivelses- måde
Polen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenien	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat	Svin, kyllinger, kalkuner	Oral anvendelse
Portugal	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Oral granulat	Svin, kyllinger (slagtekyllinger, opdræt af slagtekyllinger, æglæggere / avlsskyllinger), kalkuner (slagte- og avlskalkuner)	Oral indgivelse via drikkevandet
Rumænien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 45%	Tiamulinhydr ogenfumarat	45 mg tiamulinhy drogenfum arat /g produkt	Granulat til anvendelse i drikkevand	Svin, kyllinger (slagtekyllinger, erstatningshønnik er, æglæggere / avlsskyllinger), kalkuner (slagte- og avlskalkuner)	I drikkevandet
Slovakiet	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til oral opløsning	Svin, kyllinger (slagtekyllinger, æglæggende høns og avlshøns), kalkuner	Oral
Spanien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Storbritannien	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulinhydr ogenfumarat	450 mg/g	Granulat til anvendelse i drikkevand	Svin, kyllinger, kalkuner	Oral

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændringen af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Denagard 45 % og relaterede navne (se bilag I)

1. Indledning

Denagard 45% og relaterede navne er veterinærlægemidler, der fås som granulat til brug i drikkevandet til grise, kyllinger og kalkuner, og som indeholder 450 mg tiamulinhydrogenfumarat pr. gram produkt som aktivt stof. Tiamulinhydrogenfumarat er et bakteriostatisk halvsyntetisk antibiotikum, der tilhører gruppen af pleuromutiliner, og som virker ved at hæmme den ribosomale bakterieproteinsyntese. Tiamulin har udvist stor *in vitro*-aktivitet over for porcine og aviære *Mycoplasma*-arter samt grampositive aerobere (streptokokker og stafylokokker), anaerobere (clostridier), gramnegative anaerobere (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) og gramnegative aerobere (*Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*).

Den 25. august 2015 indsendte Tyskland en indbringelsesansøgning til CVMP/Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende Denagard 45% og relaterede navne (i det følgende benævnt Denagard 45%), jf. artikel 34, stk. 1, i direktiv 2001/82/EF. Tyskland indbragte sagen, fordi der som følge af divergerende nationale afgørelser er uoverensstemmelse mellem produktinformationen for Denagard 45% og relaterede navne i de forskellige EU-medlemsstater.

De områder, der især er uenighed om i de eksisterende produktresuméer, vedrører målarter, indikationer, dosering og tilbageholdelsestider.

2. Vurdering af de foreliggende data

Målarten grise, indikationer og dosering

Behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*, der er følsom over for tiamulin. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

- *Dosering: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i drikkevandet til grise i 3-5 dage i træk, alt efter hvor svær infektionen er, og/eller hvor længe sygdommen har stået på.*

Indikationen svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* blev revurderet ved gennemgang af relevant litteratur og virksomhedsinterne *in vitro*-følsomhedsdata samt tidligere kliniske undersøgelser.

I europæiske isolater indsamlet mellem 1990 og 2012 lå den mindste hæmmende koncentration (MIC) på mellem $\leq 0,016$ µg/ml og > 16 µg/ml, med MIC₅₀ på mellem $\leq 0,063$ µg/ml og 4 µg/ml og MIC₉₀ på mellem $\leq 0,016$ µg/ml og > 16 µg/ml. Den epidemiologiske cut-off-værdi (vildtypens MIC) var ca. 0,5 µg/ml, mens det fremgik, at MIC-værdierne for resistens begyndte ved $> 2,0$ µg/ml. Øgede MIC'er over for *B. hyodysenteriae*-isolater i flere EU-medlemsstater giver anledning til bekymring, da der kun er begrænsede antimikrobielle stoffer tilbage til behandling af svinedysenteri.

Der blev påvist klinisk effekt ved behandling af svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* i 2 undersøgelser med kunstig infektion og i 6 feltundersøgelser. I disse undersøgelser blev doseringen udtrykt som koncentrationen i drikkevandet. De faktiske doser i mg/kg legemsvægt kunne kun estimeres. Ved en dosering på 60 ppm tiamulinhydrogenfumarat svarende til 8-9 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt i 3-5 dage sås signifikant bedring hos grisene med hensyn til kliniske endepunkter, patologiske tegn og eliminering af *B. hyodysenteriae*.

Ud fra disse data konkluderer CVMP, at Denagard 45% ved en dosis på 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt i 3-5 dage i træk ville være effektivt til behandling af svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae*.

Behandling af porcin kolonspirokætose (kolitis/tyktarmsbetændelse) forårsaget af *Brachyspira pilosicoli*, der er følsom over for tiamulin. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

- Doserings: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i drikkevandet til grise i 3-5 dage i træk, alt efter hvor svær infektionen er, og/eller hvor længe sygdommen har stået på.

Indikationen behandling af porcin kolonspirokætose (kolitis/tyktarmsbetændelse) forårsaget af *B. pilosicoli* underbygges af *in vitro*-følsomhedsdata og feltundersøgelser.

B. pilosicoli's følsomhed over for tiamulin blev vurderet i 3 undersøgelser.

93 isolater af *B. pilosicoli* indsamlet i Sverige (Pringle *et al.* 2006¹), 33 isolater indsamlet i Det Forenede Kongerige, Spanien og Tyskland (interne data fra markedsføringsindehaverne fra 2008) samt 324 isolater indsamlet i Sverige mellem 2002 og 2010 (Pringle *et al.* 2012²) blev testet. I disse undersøgelser lå MIC på mellem $\leq 0,008$ og 64 µg/ml, med MIC₅₀ på mellem $\leq 0,062$ µg/ml og 0,125 µg/ml og MIC₉₀ på mellem 0,25 µg/ml og 8 µg/ml. Den epidemiologiske cut-off-værdi (vildtypens MIC) var ca. $\leq 0,25$ µg/ml, mens det fremgik, at MIC-værdierne for resistens begyndte ved 0,5 µg/ml (1.-trins mutant) og 4,0 µg/ml (2.-trins mutant) (interne data fra markedsføringsindehaverne fra 2008).

Klinisk effekt ved behandling af porcin kolonspirokætose (kolitis/tyktarmsbetændelse) forårsaget af *B. pilosicoli* blev påvist i 3 feltundersøgelser. Tiamulin i inklusionsmængder på 100 ppm (svarende til 5 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt) og doser på 8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt blev administreret i 5-10 dage. De behandlede dyr udviste signifikant bedring med hensyn til kliniske endepunkter som diarré-score, foderomsætningseffektivitet og gennemsnitlig daglig tilvækst, og bakteriespredningen blev standset helt (ikke vurderet i alle undersøgelser). Der forelå ingen undersøgelser med kunstig infektion.

Ud fra disse data konkluderer CVMP, at Denagard 45% ved en dosis på 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt i 3-5 dage i træk ville være effektivt til behandling af porcin kolonspirokætose (kolitis/tyktarmsbetændelse) forårsaget af *B. pilosicoli*.

Behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis/tyndtarmsbetændelse) forårsaget af *Lawsonia intracellularis*, der er følsom over for tiamulin. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

- Doserings: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i drikkevandet til grise i 5 dage i træk.

Indikationen behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis/tyndtarmsbetændelse) forårsaget af *L. intracellularis* underbygges af *in vitro*-følsomhedsdata, undersøgelser med kunstig infektion og en feltundersøgelse.

¹ Pringle, M., Landen, A. and Franklin, A. (2006) Tiamulin resistance in porcine *Brachyspira pilosicoli*. Research in Veterinary Science, 80, 1-4.

² Pringle, M., Landen, A., Ericsson Unnerstad, H., Molander, B. & Bengtsson, B. (2012) Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta veterinaria Scandinavica, 54, 54.

Følsomhedstest af *L. intracellularis* er en udfordring, da der er tale om en obligat intracellulær organisme. Der foreligger kun begrænsede *in vitro*-følsomhedsdata til understøttelse af indikationen. McOrist *et al.* (1995)³ undersøgte 3 stammer af *L. intracellularis* og fandt, at den intracellulære MIC-værdi (iMIC) og den ekstracellulære MIC-værdi (eMIC) for tiamulin var 4 µg/ml. I en anden stamme fandt McOrist og Gebhart (1995)⁴, at iMBC-værdien (den intracellulære mindste baktericide koncentration) var på < 2 µg/ml. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵, testede 10 isolater af *L. intracellularis* (6 fra USA, 4 fra Europa). iMIC₅₀ var på 0,125 µg/ml, iMIC₉₀ var på 0,125 µg/ml med et iMIC-interval på 0,125-0,5 µg/ml. eMIC₅₀ var på 4,0 µg/ml, eMIC₉₀ var på 8,0 µg/ml med et eMIC-interval på 1,0-32 µg/ml. De samlede tilgængelige data viste en epidemiologisk cut-off-værdi på 0,5 µg/ml, mens mindre følsomme stammer havde en epidemiologisk cut-off-værdi på ≥ 2,0 µg/ml. Der er desuden testet yderligere isolater fra Korea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brasilien og Thailand (virksomhedsinterne data fra markedsføringsindehaverne fra 2016). En række isolater i Korea og Thailand kan have højere iMIC-tal end de tal, der tidligere er blevet rapporteret i EU og USA af Wattanaphansak *et al.* (2009). Det peger på, at der kan forekomme reduceret følsomhed hos individuelle *Lawsonia*-stammer. Da der imidlertid ikke er indberettet nogen uønskede hændelser i EU i forbindelse med ileitis-behandlingssvigt, ser det ud til, at en sådan reduceret følsomhed ikke har spredt sig så meget i EU. De MIC-data for tiamulin, der er fastsat for de tilgængelige *Lawsonia*-stammer i EU, ligger alle under den estimerede tiamulin-koncentration i ileum på 0,63 µg/ml.

Klinisk effekt ved behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis/tyndtarmsbetændelse) forårsaget af *L. intracellularis* blev påvist i 3 undersøgelser med kunstig infektion og 1 feltundersøgelse. I disse undersøgelser blev doseringen udtrykt som koncentrationen i drikkevandet. De faktiske doser i mg/kg legemsvægt blev estimeret til 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt. Ved administration i 5 dage gav disse doser en signifikant bedring med hensyn til kliniske endepunkter (f.eks. foderomsætningseffektivitet, gennemsnitlig tilvækst, diarré-score) og patologiske tegn, selv om komplet elimination af *L. intracellularis* ikke kunne opnås.

Ud fra disse data konkluderer CVMP, at Denagard 45% ved en dosis på 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt i 5 dage i træk ville være effektivt til behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis/tyndtarmsbetændelse) forårsaget af *L. intracellularis*.

Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*, der er følsomme over for tiamulin. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

- Dosering: 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i 5 dage i træk.

Indikationen behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *P. multocida*, blev underbygget af *in vitro*-følsomhedsdata fra det europæiske MycoPath I-projekt, virksomhedsinterne kliniske undersøgelser og litteraturen.

I europæiske isolater udviste tiamulin høj aktivitet over for *M. hyopneumoniae*, med MIC₅₀ på 0,016 µg/ml, MIC₉₀ på 0,062 µg/ml og et MIC-interval på 0,002-0,125 µg/ml (MycoPath I-projektet 2014). Der er rapporteret om tilsvarende fund fra andre undersøgelser foretaget mellem 1997 og 2014

³ McOrist, S., Mackie, R.A. and Lawson, G.H.K. (1995) Antimicrobial susceptibility of Ileal Symbiont intracellularis isolated from pigs with Proliferative Enteropathy. Journal of Clinical Microbiology, 33, 5, 1314 -1317.

⁴ McOrist, S. and Gebhart, C.J. (1995) In vitro testing of antimicrobial agents for Proliferative Enteropathy (ileitis). Swine Health and Production, 3, 4, 146-149.

⁵ Wattanaphansak, S., Singer, R.S. and Gebhart, C.J. (2009) In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. Veterinary Microbiology, 134, 305-310.

⁶ Yeh, J.Y., J.H. Lee, H.R. Yeh, A. Kim, J.Y. Lee, J.M. Hwang, B.K. Kang, J.M. 783 Kim, I.S. Choi, and J.B. Lee. 2011. Antimicrobial susceptibility testing of two *Lawsonia intracellularis* isolates associated with proliferative hemorrhagic enteropathy and porcine intestinal adenomatosis in South Korea. Antimicrobial agents and chemotherapy 55:4451-4453.

med MIC₅₀ på mellem $\leq 0,015$ µg/ml og 0,06 µg/ml, MIC₉₀ på mellem 0,031 µg/ml og 0,125 µg/ml, og et MIC-interval på 0,002-0,125 µg/ml. De følsomhedsmønstre, der sås i disse undersøgelser, svarede til vildtype-mønstre, hvilket peger på, at der ikke er udviklet resistens i den periode, som undersøgelserne omfatter.

Behandling af enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae* blev vurderet i 2 undersøgelser med kunstig infektion og 8 feltundersøgelser. De administrerede doser var 8,8-20 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt i 5 dage. Det sås, at den laveste dosis på 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt havde en hæmmende/bakteriostatisk effekt ved MIC₉₀. Doserne i den høje ende administreret i drikkevandet gav en anti-mykoplasmatisk effekt ved MIC₉₀, reducerede lungelæsioner og eliminerede organismen i nogle tilfælde.

Ud fra disse data konkluderer CVMP, at Denagard 45% ved en dosis på 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg produkt)/kg legemsvægt i 5 dage i træk ville være effektivt til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *P. multocida*.

Behandling af pleuropneumoni forårsaget af *Actinobacillus pleuropneumoniae*, der er følsom over for tiamulin. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

- *Dosering: 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i 5 dage i træk.*

Indikationen behandling af pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae* blev underbygget af *in vitro*-følsomhedsdata og undersøgelser med kunstig infektion.

I europæiske isolater indsamlet mellem 2009 og 2012 som led i VetPath III-projektet sås følgende MIC-værdier for tiamulin: MIC₅₀ på 8,0 µg/ml, MIC₉₀ på 16 µg/ml og et MIC-interval på 2,0-16 µg/ml. MIC₅₀ ansås for at være høj, men isolaterne udviste et vildtype-følsomhedsmønster, hvilket taler for, at der ikke er udviklet resistens. Data fra yderligere undersøgelser (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) bekræfter disse fund med MIC₅₀ og MIC₉₀ på hhv. 8 µg/ml og 16 µg/ml og MIC-intervaller på 0,25-16 µg/ml og 0,5-64 µg/ml. Tiamulins MIC-værdier over for *A. pleuropneumoniae* er høje. Det enstrengede følsomhedsmønster taler for, at der til dato kun er udviklet begrænset resistens. Der sås en epidemiologisk cut-off-værdi på 16 µg/ml, hvilket svarer til den nuværende CLSI-standard (Clinical and Laboratory Standards Institute) ($S \leq 16$ µg/ml, $R \geq 32$ µg/ml).

Undersøgelser med kunstig infektion blev udført ved brug af tiamulin-inklusionsmængder i drikkevandet på 120-180 ppm svarende til doser på 20-40 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt. Der sås dosisrelaterede reduktioner i mortalitet, gennemsnitligt lungelæsiionsområde og *A. pleuropneumoniae*-reisolering, men der sås ikke fuldstændig helbredelse ved den laveste dosis (20 mg). Ved den højeste dosis (40 mg) sås ingen dødsfald, signifikant reducerede scorere for lungelæsioner samt ingen *A. pleuropneumoniae*-reisolering, hvilket peger på en stærk bakteriedræbende effekt.

Ud fra disse data konkluderer CVMP, at Denagard 45% ved en dosis på 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg produkt)/kg legemsvægt i 5 dage i træk ville være effektivt til behandling af pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae*.

Målartern kyllinger, indikationer og dosering

⁷ Felmingham, D. (May 2009) Report 'Determination of the antimicrobial susceptibility of the VetPath II (2004-2006) collection of bacterial pathogens'.

⁸ Kucerova, Z., Hradecka, H., Nechvatalova, K. & Nedbalcova, K. (2011) Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from clinical outbreaks of porcine respiratory diseases. *Veterinary Microbiology*, 150, 1/2, 203-206.

Behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* samt luftsækbetændelse og smitsom synovitis forårsaget af *Mycoplasma synoviae*, der er følsomme over for tiamulin. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

- Dosering: 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 55,6 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i 3-5 dage i træk.

Indikationerne hos kyllinger blev underbygget af *in vitro*-følsomhedsdata fra 3 undersøgelser samt en række undersøgelser med kunstig infektion og feltundersøgelser.

In vitro-følsomheden hos *M. gallisepticum* og *M. synoviae* fra kyllinger og kalkuner blev testet i 2 undersøgelser med isolater fra EU-medlemsstater indsamlet mellem 2005 og 2007 og mellem 2010 og 2013 samt i 1 undersøgelse med globale isolater indsamlet før 1997. I de ældre europæiske data var MIC-intervallet for *M. gallisepticum* relativt bredt (mellem $\leq 0,004$ og > 256 µg/ml) med MIC₅₀ på 0,008 µg/ml og MIC₉₀ på 1 µg/ml. 3 forskellige multiresistente stammer blev isoleret. MIC-intervallet for *M. synoviae* var 0,004-0,5 µg/ml, med MIC₅₀ på 0,125 µg/ml og MIC₉₀ på 0,25 µg/ml.

I de nyere europæiske stammer og de ældre globale isolater var MIC-intervallet for *M. gallisepticum* næsten det samme, idet det lå på 0,001-0,037 µg/ml, med MIC₅₀ på hhv. 0,001 og 0,008 µg/ml og MIC₉₀ på hhv. 0,025 og 0,031 µg/ml. Der blev ikke fundet resistente stammer. MIC-intervallet for *M. synoviae* var 0,05-0,5 µg/ml, med MIC₅₀ på 0,1 µg/ml og MIC₉₀ på 0,25 µg/ml.

9 tidlige undersøgelser med kunstig infektion og 3 tidlige feltundersøgelser blev fremlagt til understøttelse af indikationen "behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *M. gallisepticum*".

I undersøgelserne med kunstig infektion blev der anvendt tiamulin-inklusionsmængder i drikkevandet på 60-250 ppm eller estimerede doser på 10-64,2 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt. I feltundersøgelserne blev tiamulin administreret i inklusionsmængder på 125-250 ppm eller estimerede doser på 13,3-32,5 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt i 3 dage. Doser på helt ned til 10 mg sondeadministreret tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt gav fremragende mikrobiologiske resultater med henblik på forebyggelse/metafylakse, men langt højere doser var påkrævet til behandling. Ved 250 ppm tiamulinhydrogenfumarat administreret i 3 dage sås signifikant bedring med hensyn til kliniske endepunkter, patologiske tegn og elimination af *M. gallisepticum*.

Ud fra disse data konkluderer CVMP, at Denagard 45% ved en dosis på 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 55,6 mg produkt)/kg legemsvægt i 3-5 dage i træk ville være effektivt til behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *M. gallisepticum*.

Til understøttelse af indikationen "behandling og metafylakse af luftsækbetændelse og smitsom synovitis forårsaget af *M. synoviae*" blev der fremlagt 2 undersøgelser med kunstig infektion samt 2 gamle feltundersøgelser og 1 ny feltundersøgelse. I undersøgelserne med kunstig infektion blev der anvendt tiamulin-inklusionsmængder i drikkevandet på 60-250 ppm eller estimerede daglige doser på 15,4-64,2 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt. I feltundersøgelserne blev tiamulin administreret i inklusionsmængder på 125-250 ppm eller daglige doser på 12,7-59,7 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt i 3 dage. Doser på helt ned til 10 mg sondeadministreret tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt gav fremragende mikrobiologiske resultater med henblik på forebyggelse/metafylakse, men langt højere doser var påkrævet til behandling. Felteksponering for tiamulin ved en dosis tæt på den anførte dosis på 25 mg/kg legemsvægt gav et mikrobiologisk respons på 100 %.

Selv om der kun er begrænsede data om *M. synoviae* sammenholdt med *M. gallisepticum*, konkluderer CVMP, at de tilgængelige data fra de fremlagte undersøgelser er tilstrækkelige til at godtgøre, at

Denagard 45% i en dosis på 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 55,6 mg produkt)/kg legemsvægt i 3-5 dage i træk ville være effektivt til behandling og metafylakse af luftsækbetændelse og smitsom synovitis forårsaget af *M. synoviae*.

Målarten kalkuner, indikationer og dosering

Behandling og metafylakse af smitsom bihulebetændelse og luftsækbetændelse forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*, der er følsomme over for tiamulin. Sygdommens tilstedeværelse i besætningen skal være fastslået, før produktet anvendes.

- Dosering: 40 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 88,9 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i 3-5 dage i træk.

Indikationerne hos kalkuner blev understøttet af *in vitro*-følsomhedsdata fra de samme 3 undersøgelser som for kyllinger, begrænsede følsomhedsdata om *M. meleagridis*, et begrænset antal undersøgelser med kunstig infektion og feltundersøgelser samt en række case-rapporter fra sidst i 1970'erne og først i 1980'erne.

Tiamulin-følsomhedsdataene (MIC-data) for *M. gallisepticum* og *M. synoviae* hos kalkuner er de samme som *in vitro*-følsomhedsdataene for kyllinger, jf. ovenfor. For 5 franske isolater af *M. meleagridis* lå MIC på 0,03-0,06 µg/ml. Det er vanskeligt at skaffe *M. meleagridis*-isolater af nyere dato, da denne stamme er elimineret fra de fleste besætninger og kun sjældent ses i felten.

3 undersøgelser med kunstig infektion som omtalt under afsnittet om kyllinger og 2 feltundersøgelser understøtter indikationen behandling og metafylakse af smitsom bihulebetændelse og luftsækbetændelse. Tiamulin blev administreret i 3 dage via sonde i en dosis på 20-30 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt eller i drikkevandet. Administreret i drikkevandet i mængder på 125, 250 eller 500 ppm lå den estimerede dosis på mellem helt ned til 22 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt og en maksimal dosis på 102 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt. Der var en vis variation i de kliniske resultater, og der blev rapporteret om reduceret vandindtagelse ved tiamulin i drikkevandet. Reduktionen i læsionsscore og reduktionen i mikrobiologisk reisolering varierede mellem 55 % og 100 %, hvad angår forebyggelse/metafylakse af *M. gallisepticum*, men var helt nede på 33-67 %, hvad angår behandling af *M. gallisepticum*. Yderligere undersøgelser viser en læsionsreduktion på 95 % ved forebyggelse og en læsionsreduktion på 74 % ved behandling med en dosis tæt på den anførte dosis på 40 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt administreret i drikkevandet. I henhold til kliniske case-rapporter blev *M. synoviae* behandlet effektivt i en fransk undersøgelse, og undersøgelser fra Ungarn og Det Forenede Kongerige viste, at *M. meleagridis* også blev effektivt behandlet med reduktion af kliniske tegn, luftsækbetændelse og bihulebetændelse.

Ud fra disse data konkluderer CVMP, at Denagard 45% i en dosis på 40 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 88,9 mg produkt)/kg legemsvægt i 3-5 dage i træk ville være effektivt til behandling og metafylakse af smitsom bihulebetændelse og luftsækbetændelse forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*, der er følsomme over for tiamulin.

Tilbageholdelsestider

Hvad angår grise, blev der fremlagt relevante data fra GLP-undersøgelser for 2 forskellige doseringsregimer for at fastsætte tilbageholdelsestiden for spiseligt væv. Den laveste dosis (8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt i op til 5 dage) blev vurderet i en feltundersøgelse af 20 grise behandlet via drikkevandet. 0, 24, 36 og 48 timer efter den sidste behandling blev dyrene slagtet og hele leveren analyseret for 8- α -hydroxymutilin ved hjælp af en GC-analysemetode. Dataene om restkoncentrationer i leveren blev underkastet log-lineær regression ved brug af WT1.4-programmet, hvorefter tilbageholdelsestiden blev fastsat til 42 timer, rundet op til 2 dage.

For den højeste dosis (20 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt i op til 5 dage) blev der fremlagt en GLP-undersøgelse af restkoncentrationerne, hvor der var anvendt et bioækvivalent produkt indeholdende 125 mg tiamulinhydrogenfumarat pr. ml (tiamutin-opløsning 12,5 %). Grise blev behandlet med den fastsatte dosis og slagtet 24 timer, 3, 4, 5 og 6 dage efter sidste administration. Fra den enkelte gris blev der taget lever- og muskelprøver, som blev analyseret for 8- α -hydroxymutilin ved brug af en valideret LCMS-MS-analysemetode. Der blev fastsat en tilbageholdelsestid på 4 dage ud fra restkoncentrationerne i levervævet beregnet ved brug af WT1.4-programmet og indstillingsværdier på ½ LOQ (kvantificeringsgrænse) i overensstemmelse med CVMP's vejledning "Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (metode til harmonisering af tilbageholdelsestider) (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Med hensyn til kyllinger er der udført en GLP-undersøgelse af restkoncentrationerne hos læggehøns. Dyrene fik en gennemsnitlig dosis på 29 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt i 5 dage via drikkevandet. Denne dosis var højere end den indikerede dosis (25 mg tiamulinhydrogenfumarat). Der blev indsamlet æg to gange dagligt. Grupper af fjerkræ blev slagtet 0 timer, 8 timer, 1 dag, 2 dage, 3 dage og 5 dage efter seponering af behandlingen, og der blev taget prøver fra muskler (blandede bryst- og lårprøver), lever, skind og subkutan fedt til analyse af restkoncentrationer. Hvad angår spiseligt væv, blev der fastsat en tilbageholdelsestid på 26,2 timer, rundet op til 2 dage, ud fra restkoncentrationerne i leveren beregnet ved brug af WT1.4-programmet. Restkoncentrationerne i æg lå langt under maksimalgrænseværdien (MRL) på alle tidspunkter. Selv om VICH-retningslinje GL48 "Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods" (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) anbefaler at vente med indsamling af æg til tidligst 12 dage efter behandlingsafslutning, indikerer data fra 2 andre undersøgelser (hvor den ene målte tiamulin-lignende aktivitet ved brug af en mikrobiologisk metode, og hvor den anden målte samlede radioaktive restkoncentrationer), at tiamulin-koncentrationen i æg topper umiddelbart efter behandlingsafslutning. Der er således ingen grund til at frygte, at der vil være et øget tiamulin-indhold i æg på tidspunkter, der ligger efter de tidspunkter, der er målt i den centrale restkoncentrationsundersøgelse. Derfor kan en tilbageholdelsestid for æg på 0 dage accepteres.

Der blev fremlagt en GLP-undersøgelse af restkoncentrationer i kød og indmad fra kalkuner. Dyrene blev behandlet med den fastsatte dosis (40 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt administreret dagligt i 5 dage) og slagtet 0 timer, 8 timer, 1 dag, 2 dage og 3 dage efter behandlingsafslutning, og der blev taget prøver fra skeletmuskulatur, skind og subkutan fedt samt lever. Tilbageholdelsestiden blev beregnet ud fra restkoncentrationer i leveren ved brug af et 99/95-toleranceinterval for at tage hensyn til én restkoncentration over maksimalgrænseværdien (MRL) på dag 3 efter behandling. Tilbageholdelsestiden blev herefter fastsat til 6 dage beregnet ved brug af WT1.4-programmet.

3. Vurdering af benefit / risk-forholdet

Indledning

Denagard 45% er et veterinærlægemiddel, der fås som granulat til brug i drikkevandet til grise, kyllinger og kalkuner, og som indeholder 450 mg tiamulinhydrogenfumarat pr. gram produkt. Det er godkendt i 16 EU-medlemsstater.

Det bemærkes, at Denagard 45% og relaterede navne ikke har samme produktinformation i medlemsstaterne, hvad angår f.eks. målarter, indikationer, dosering og tilbageholdelsestid.

Vurdering af fordele

⁹ CVMP note for guidance "Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf

I forbindelse med denne indbringelsesprocedure er der indsendt fyldestgørende data til understøttelse af følgende indikationer:

Grise

- Behandling af svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae*, der er følsom over for tiamulin.
- Behandling af porcin kolonspirokætose (kolitis/tyktarmsbetændelse) forårsaget af *B. pilosicoli*, der er følsom over for tiamulin.
- Behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis/tyndtarmsbetændelse) forårsaget af *L. intracellularis*, der er følsom over for tiamulin.
- Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *P. multocida*, der er følsomme over for tiamulin.
- Behandling af pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae*, der er følsom over for tiamulin.

Kyllinger

- Behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *M. gallisepticum* samt luftsækbetændelse og smitsom synovitis forårsaget af *M. synoviae*, der er følsomme over for tiamulin.

Kalkuner

- Behandling og metafylakse af smitsom bihulebetændelse og luftsækbetændelse forårsaget af *M. gallisepticum*, *M. synoviae* og *M. meleagridis*, der er følsomme over for tiamulin.

Vurdering af risici

Med henvisning til indbringelsesprocedurens formål er der indsendt fyldestgørende data til understøttelse af følgende dosering:

Grise

- Svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* eller porcin kolonspirokætose (kolitis/tyktarmsbetændelse) forårsaget af *B. pilosicoli*: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i drikkevandet til grise i 3-5 dage i træk, alt efter hvor svær infektionen er, og/eller hvor længe sygdommen har stået på.
- Øgede MIC'er over for *B. hyodysenteriae*-isolater i flere EU-medlemsstater giver anledning til bekymring, da der kun er begrænsede antimikrobielle stoffer tilbage til behandling af svinedysenteri. Porcin proliferativ enteropati (ileitis/tyndtarmsbetændelse) forårsaget af *L. intracellularis*: 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i drikkevandet til grise i 5 dage i træk.
- Enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*, eller pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg produkt)/kg legemsvægt dagligt, administreret i 5 dage i træk.

Kyllinger

- Kronisk luftvejssygdom (CRD) forårsaget af *M. gallisepticum* samt luftsækbetændelse og smitsom synovitis forårsaget af *M. synoviae*: 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 55,6 mg produkt)/kg legemsvægt administreret dagligt i 3-5 dage i træk.

Kalkuner

- Smitsom bihulebetændelse og luftsækbetændelse forårsaget af *M. gallisepticum*, *M. synoviae* og *M. meleagridis*: 40 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 88,9 mg produkt)/kg legemsvægt administreret dagligt i 3-5 dage i træk.

De anbefalede harmoniserede indikationer og doseringsregimer er ikke blevet udvidet, og derfor bør anvendelse af produktet som anbefalet i produktinformationen ikke føre til øget miljøeksponering.

Denagard 45% tåles generelt godt af målarterne, og relevante oplysninger er anført i produktinformationen. Målarternes sikkerhed kan bringes i fare ved utilsigtet samtidig administration af ionoforer såsom monensin, salinomycin og narasin. En beskrivelse af dette er indført i produktinformationen.

Brugerne har risiko for øjenkontaminering og lokal hudeksponering under klargøringen af produktet før administration. Relevant vejledning er tilføjet i produktinformationen for at mindske risikoen.

Ud fra de tilgængelige restkoncentrationsdata anbefales følgende tilbageholdelsestider:

Grise

- Kød og indmad: 2 dage (ved en dosis på 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg produkt)/kg legemsvægt)
- Kød og indmad: 4 dage (ved en dosis på 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg produkt)/kg legemsvægt)

Kyllinger

- Kød og indmad: 2 dage
- Æg: 0 dage

Kalkuner

- Kød og indmad: 6 dage

Risikostyring og risikoreducerende foranstaltninger

Den harmoniserede produktinformation for Denagard 45% indeholder de nødvendige oplysninger til at sikre risikofri og effektiv anvendelse af lægemidlet. Dette omfatter en specificering af målpatogener, en udskiftning af indikationen forebyggelse med indikationen metafylakse og tydelige dosis anbefalinger angivet i mg tiamulinhydrogenfumarat/kg legemsvægt for den enkelte målart og den enkelte indikation samt anbefalinger vedrørende forsvarlig anvendelse af antibiotiske veterinærlægemidler, der er godkendt i EU. Brugerne rådes til at tage passende forholdsregler ved håndtering af produktet for at undgå eksponering. Det anføres også i produktinformationen, at bestemte ionoforer er kontraindiceret. Tilbageholdelsestiderne er blevet revideret efter en vurdering af de tilgængelige restkoncentrationsdata for at sikre forbrugersikkerheden.

Vurdering af benefit/risk-forholdet og konklusioner

Det er påvist, at produktet er effektivt til behandling af svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae*, porcin kolonspirokætose (kolitis/tyktarmsbetændelse) forårsaget af *B. pilosicoli* og porcin proliferativ enteropati (ileitis/tyndtarmsbetændelse) forårsaget af *L. intracellularis*. Øgede MIC'er over for *B. hyodysenteriae*-isolater i flere EU-medlemsstater giver anledning til bekymring, da der kun er begrænsede antimikrobielle stoffer tilbage til behandling af svinedysenteri.

Det er også påvist, at Denagard 45% er effektivt til behandling enzootisk pneumoni forårsaget af *M. hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*. Resistensforholdene for

disse patogener vurderes at være favorable. Denagard 45% er også effektivt til behandling af pleuropneumoni forårsaget af *A. pleuropneumoniae* hos grise.

Der foreligger ingen signifikant evidens for alvorlige bivirkninger, medmindre der sker samtidig anvendelse af de kontraindicerede coccidiostatiske ionoforer monensin, salinomycin og narasin. Når blot samtidig anvendelse af disse ionoforer undgås, navnlig hos slagtekyllinger, er det påvist, at Denagard 45% er sikkert og effektivt til behandling af luftsækkbetændelse, synovitis og bihulebetændelse forårsaget af *M. gallisepticum*, *M. synoviae* og/eller *M. meleagridis* hos kyllinger og kalkuner. Kyllingers og kalkuners vandindtagelse kan falde ved administration af tiamulin i drikkevandet. Inklusionsmængden må højst være på 250 ppm.

Brugerrisikoen vurderes at være lav, og der er anført relevante oplysninger i produktinformationen, så brugeren sikres risikofri anvendelse.

Der er fastsat tilfredsstillende tilbageholdelsestider til sikring af forbrugersikkerheden.

Overordnet set vurderes benefit/risk-forholdet for Denagard 45% at være positivt under forudsætning af, at de anbefalede ændringer indføres i produktinformationen (se bilag III).

Begrundelser for ændring af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen

Begrundelserne fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CVMP henviser til, at formålet med indbringelse af sagen var at opnå harmonisering af produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen.
- CVMP har gennemgået produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen som forelagt af markedsføringstilladelsesindehaverne under hensyn til alle de indsendte data.

CHMP anbefaler ændring af markedsføringstilladelserne for Denagard 45% og relaterede navne, jf. bilag I. Produktresumé, etikettering og indlægsseddel for disse fremgår af bilag III.

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN

Denagard 450 mg/g granulat til anvendelse i drikkevandet til svin, kyllinger og kalkuner

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Aktivt stof: Tiamulinhydrogenfumarat 450 mg/g
(svarende til tiamulin 365 mg/g)

Hjælpestoffer:

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til anvendelse i drikkevand
Hvidt til lysegult granulat

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter

Svin
Kyllinger
Kalkuner

4.2 Terapeutiske indikationer

Svin

i) Behandling af svinedysenteri forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira hyodysenteriae*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

ii) Behandling af porcin colonic spirochaetose (colitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira pilosicoli*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

iii) Behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Lawsonia intracellularis*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

iv) Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

v) Behandling af pleuropneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

Kyllinger

Behandling og metafylakse af kronisk respiratorisk sygdom forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma gallisepticum* og infektioner i luftsækkene og ledhindebetændelse forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma synoviae*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

Kalkuner

Behandling og metafylakse af bihulebetændelse og infektioner i luftsækkene forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*. Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

4.3 Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til svin og fugle, der kan få præparater, der indeholder monensin, narasin eller salinomycin, under og i mindst 7 dage før og 7 dage efter behandlingen med tiamulin. Dette kan medføre svær væksthæmning eller død.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for hjælpestoffet.

Se pkt. 4.8 for oplysninger vedrørende interaktion mellem tiamulin og ionophor-præparater.

4.4 Særlige advarsler

Dyr med reduceret vandindtag og/eller i svækket tilstand bør behandles parenteralt.

Vandindtaget kan være nedsat under administration af tiamulin til fugle. Det synes at være afhængigt af koncentrationen, hvor 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 1,11 g af produktet) i 4 liter vand reducerer vandindtaget med ca. 10 %, og 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 1,11 g af produktet) i 2 liter vand reducerer vandindtaget med 15 % hos kyllinger. Det synes ikke at have nogen skadelig indvirkning på fuglenes almene tilstand eller på veterinærlægemidlets effekt, men vandindtaget bør overvåges med hyppige mellemrum, især i varmt vejr. Hos kalkuner er det mere markant med en reduktion på ca. 20 %, og højere koncentrationer end 500 mg tiamulinhydrogenfumarat i 2 liter drikkevand frarådes derfor.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Anvendelsen af produktet bør være baseret på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen være baseret på lokal (regional, bedriftsniveau) epidemiologisk information om følsomheden hos målbakterier.

Uhensigtsmæssig anvendelse af veterinærlægemidlet kan øge prævalensen af bakterier, der er resistente over for tiamulin.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Personligt beskyttelsesudstyr i form af sikkerhedsbriller eller beskyttelsesbriller og handsker bør anvendes ved håndtering af lægemidlet for at undgå kontaminering af brugerens øjne og topisk eksponering af huden. På grund af produktets lokalirriterende egenskaber tilrådes det også at anvende støvmaske for at mindske inhalering af støv.

I tilfælde af eksponering eller utilsigtet spild på huden bør det berørte område vaskes med sæbe og vand. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld bør det åbne øje skylles med vand.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og etiketten bør vises til lægen.

Personer med kendt overfølsomhed over for tiamulin bør administrere lægemidlet med forsigtighed.

4.6 Bivirkninger

I meget sjældne tilfælde kan der forekomme erytemer eller milde ødemer på huden hos grise efter brug af tiamulin.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelige (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Drægtighed og diegivning:

Kan anvendes til grise under drægtighed og diegivning.

Æglæggende fugle:

Kan anvendes til æglæggende kyllinger og avlskyllinger og kalkuner.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er påvist, at tiamulin interagerer med ionophor-præparater, f.eks. monensin, salinomycin og narasin, og kan medføre tegn, som ikke kan skelnes fra en ionophor-toksikose. Dyr må ikke få præparater, der indeholder monensin, narasin eller salinomycin, under og i mindst 7 dage før og 7 dage efter behandling med tiamulin. Dette kan medføre svær væksthæmning, ataksi, lammelse eller dødsfald.

Hvis der forekommer tegn på en interaktion, standses indgiften straks både af det tiamulin-medicinerede drikkevand og det ionophor-kontaminerende foder. Foderet bør fjernes og erstattes med frisk foder, der ikke indeholder coccidiosemidlerne monensin, salinomycin eller narasin.

Samtidig brug af tiamulin og de divalente ionophore coccidiosemidler lasalocid og semduramicin synes ikke at forårsage nogen interaktion. Samtidig brug af maduramicin kan dog medføre mild til moderat væksthæmning i kyllinger. Situationen er forbigående, og bedring ses for det meste inden for 3-5 dage efter, at tiamulinbehandlingen er seponeret.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Vejledning i tilberedning af opløsninger:

Ved medicinering af store mængder drikkevand tilberedes først en koncentreret opløsning, som efterfølgende fortyndes til den ønskede koncentration.

Der bør tilberedes friske opløsninger af tiamulin-medicineret drikkevand hver dag.

For at sikre den korrekte dosis skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering. Indtaget af medicineret vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. Koncentrationen af tiamulin skal justeres i overensstemmelse hermed for at få den korrekte dosering.

For at undgå interaktioner mellem ionophor-præparater og tiamulin bør dyrlægen og landmanden kontrollere, at etiketten på foderet ikke angiver, at det indeholder salinomycin, monensin og narasin. Til kyllinger og kalkuner: For at undgå interaktioner mellem de inkompatible ionophor-præparater monensin, narasin og salinomycin og tiamulin bør fodermøllen, der leverer foder til fuglene, have besked om, at der vil blive anvendt tiamulin, og at disse coccidiosemidler ikke må inkluderes i foderet eller kontaminere foderet.

Foderet skal undersøges for ionophor-præparater før anvendelse, hvis der foreligger en eventuel mistanke om, at foderet kan blive kontamineret.

Hvis der forekommer en interaktion, standses lægemidlet tiamulin straks, og det erstattes af frisk drikkevand. Kontamineret foder fjernes så hurtigt som muligt og erstattes af foder, som ikke indeholder ionophor-præparater, der er inkompatible med tiamulin.

Doseringen af produktet bør beregnes efter følgende formel:

$$\frac{\text{Dosis (mg produkt pr. kg kropsvægt dagligt)} \times \text{Gennemsnitlig kropsvægt (kg) af dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt dagligt vandindtag (liter) pr. dyr pr. dag}} = \text{___ mg produkt pr. liter drikkevand}$$

Svin

i) Til behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*.

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

ii) Til behandling af porcin colonic spirochaetose (colitis) forårsaget af *Brachyspira pilosicoli*.

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

iii) Til behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis*.

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 5 på hinanden følgende dage.

iv) Til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*.

Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

v) Til behandling af pleuropneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

Kyllinger

Til behandling og metafylakse af kronisk respiratorisk sygdom forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og infektioner i luftsækkene og ledhindebetændelse forårsaget af *Mycoplasma synoviae*.

Doseringen er 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 55,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i en periode på 3-5 på hinanden følgende dage.

Kalkuner

Til behandling og metafylakse af bihulebetændelse og infektioner i luftsækkene forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*.

Doseringen er 40 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 88,9 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i en periode på 3-5 på hinanden følgende dage.

4.10 Overdosering

Enkelte perorale doser på 100 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt til svin forårsagede hyperventilation og abdominale gener. Ved en dosis på 150 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt blev der ikke observeret nogen effekt på centralnervesystemet bortset fra sløvhed. Ved en dosis på 55 mg

tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt indgivet dagligt i 14 dage opstod der forbigående spytafsondring og mild irritation af maven, Tiamulinhydrogenfumarat anses for at have et tilstrækkeligt højt terapeutisk indeks hos svin, og en mindste dødelig dosis er ikke fastlagt.

Hos fjerkræ har tiamulinhydrogenfumarat et relativt højt terapeutisk indeks, og sandsynligheden for en overdosis anses for lav, især da vandindtaget og dermed indtaget af tiamulinhydrogenfumarat er reduceret, hvis der indgives abnormt høje koncentrationer. LD₅ er 1090 mg/kg kropsvægt for kyllinger og 840 mg/kg kropsvægt for kalkuner.

Hos kyllinger er de kliniske tegn på akut forgiftning vokalisering, klonisk krampe og sideleje og hos kalkuner klonisk krampe, sideleje eller rygleje, spytafsondring og ptose.

Hvis tegnene på forgiftning opstår pludseligt, skal det medicinerede vand fjernes og erstattes af frisk vand.

4.11 Tilbageholdelsestid

Svin

Kød og indvolde: 2 dage (8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt)

Kød og indvolde: 4 dage (20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt)

Kyllinger

Kød og indvolde: 2 dage

Æg: Nul dage

Kalkuner

Kød og indvolde: 6 dage

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk brug / pleuromutiliner / tiamulin
ATCvet-kode: QJ 01 XQ 01

Tiamulin er et bakteriostatisk semisyntetisk antibiotikum, som tilhører pleuromutilin-gruppen af antibiotika, og som hæmmer den bakterielle proteinsyntese på det ribosomale niveau.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Tiamulin har udvist et højt niveau af *in vitro*-aktivitet over for både porcine og aviære *Mycoplasma*-arter, grampositive aerobe bakterier (streptokokker og stafylokokker), anaerobe bakterier (clostridia), gramnegative anaerobe bakterier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) og gramnegative aerobe bakterier (*Actinobacillus pleuropneumoniae* og *Pasteurella multocida*).

Det er blevet påvist, at tiamulin fungerer på 70S-ribosomniveauet, og det primære bindingssted er på 50S-underenheden. Tiamulin synes at hæmme den mikrobielle proteinproduktion ved at producere biokemiske inaktive initieringskomplekser, som forhindrer forlængelse af polypeptidkæden.

Baktericide koncentrationer kan opnås, men varierer alt efter bakterien. Koncentrationen kan være så lille som to gange MIC for *Brachyspira hyodysenteriae* og *Actinobacillus pleuropneumoniae*, men så høj som 50-100 gange det bakteriostatiske niveau for *Staphylococcus aureus*. MIC-fordelingen for tiamulin i forhold til *Brachyspira hyodysenteriae* er bimodal, hvilket tyder på nedsat følsomhed over for tiamulin i visse stammer. På grund af tekniske begrænsninger er det vanskeligt at teste følsomheden af *Lawsonia intracellularis in vitro*.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Svin

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos grise (over 90 %) efter peroral administration og fordeles ud i hele kroppen. Efter en enkelt peroral dosis på 10 mg og 25 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt var $C_{\max}$ henholdsvis 1,03 µg/ml og 1,82 µg/ml i serum i en mikrobiologisk analyse, og $T_{\max}$ var 2 timer for begge. Det er påvist, at det koncentrerer sig i lungerne, de polymorfnukleære leukocytter og også i leveren, hvor det omsættes og udskilles (70-85 %) i galden, resten udskilles via nyrerne (15-30 %). Binding til serumprotein er ca. 30 %. Tiamulin, som ikke er absorberet eller omsat, passerer ned gennem tarmene til tyktarmen. Koncentrationen af tiamulin i tyktarmen er blevet estimeret til 3,41 µg/ml efter administration af tiamulinhydrogenfumarat med 8,8 mg/kg kropsvægt.

Kyllinger

Tiamulinhydrogenfumarat absorberes godt hos kyllinger (70-95 %) efter peroral administration og når maksimale koncentrationer inden for 2-4 timer ($T_{\max}$ 2,85 timer). Efter en enkelt dosis på 50 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt var $C_{\max}$ 4,02 µg/ml i serum i en mikrobiologisk analyse, og efter en dosis på 25 mg/kg var den 1,86 µg/ml. I drikkevand gav en koncentration på 250 ppm (0,025 %) tiamulinhydrogenfumarat et gennemsnitligt serumniveau på 0,78 µg/ml (område 1,4-0,45 µg/ml) set over en medicineringsperiode på 48 timer, og en koncentration på 125 ppm (0,0125 %) gav et serumniveau på 0,38 µg/ml (område 0,65-0,2 µg/ml) hos 8 uger gamle kyllinger. Binding til serumprotein var ca. 45 %. Tiamulin fordeles ud i hele kroppen, og det er påvist, at det koncentrerer sig i leveren og nyrerne (udskillelsessteder) og i lungerne (30 gange serumniveau). Udskillelsen sker hovedsagligt via galden (55-65 %) og nyrerne (15-30 %) som primært mikrobiologisk inaktive metabolitter og er ganske hurtig, 99 % af dosis inden for 48 timer.

Kalkuner

Hos kalkuner er serumniveauerne af tiamulinhydrogenfumarat lavere ved en enkelt dosis på 50 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt, hvilket giver $C_{\max}$ på 3,02 µg/ml i serum og 1,46 µg/ml i serum ved en dosis på 25 mg/kg kropsvægt. Disse værdier blev opnået ca. 2-4 timer efter dosering. Hos avlskyllinger, der fik 0,025 % tiamulinhydrogenfumarat, var det gennemsnitlige serumniveau 0,36 µg/ml (område 0,22-0,5 µg/ml). Binding til serumprotein var ca. 50 %.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Lactose

6.2 Uforligeligheder

Ingen kendte.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 3 år.

Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder.

Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: Opløsningen er stabil i 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

6.5 Emballage

Poser af aluminiumsfolie på 55,6 g og 111,2 g

Præformet foliesæk på 1112 g og 5000 g

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldes nationalt.

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Udfyldes nationalt.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Udfyldes nationalt.

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldes nationalt.

FORBUD MOD SALG, UDLEVERING OG/ELLER BRUG

Ikke relevant.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. KOMBINERET ETIKET OG INDLÆGSSEDDEL

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE - KOMBINERET ETIKET OG INDLÆGSSEDDEL

POSE AF ALUMINIUMSLAMINAT

- 1. Navn og adresse på indehaveren af markedsføringstilladelsen samt på den indehaver af virksomhedsgodkendelse, som er ansvarlig for batchfrigivelse, hvis forskellig herfra**

Indehaver af markedsføringstilladelsen:

Udfyldes nationalt.

Fremstiller ansvarlig for batchfrigivelse:

Elanco France S.A.S.
26 Rue de la Chapelle
68330 Huningue
Frankrig

- 2. Veterinærlægemidlets navn**

Denagard 450 mg/g granulat til anvendelse i drikkevandet til svin, kyllinger og kalkuner
Tiamulinhydrogenfumarat

- 3. Angivelse af de(t) aktive stof(fer) og andre indholdsstoffer**

1 g indeholder:
Tiamulinhydrogenfumarat 450 mg/g

- 4. Lægemiddelform**

Granulat til anvendelse i drikkevand
Hvidt til lysegult granulat

- 5. Pakningsstørrelse(r)**

55,6 g
111,2 g
1112 g
5000 g

6. Indikation(er)

Svin

- Behandling af svinedysenteri forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira hyodysenteriae*.
- Behandling af porcin colonic spirochaetose (colitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Brachyspira pilosicoli*.
- Behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af tiamulinfølsomme *Lawsonia intracellularis*.
- Behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*.
- Behandling af pleuropneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

Kyllinger

- Behandling og metafylakse af kronisk respiratorisk sygdom forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma gallisepticum* og infektioner i luftsækkene og ledhindebetændelse forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma synoviae*.

Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

Kalkuner

- Behandling og metafylakse af bihulebetændelse og infektioner i luftsækkene forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*.

Sygdommens forekomst i besætningen skal fastlægges, inden behandlingen indledes.

7. Kontraindikationer

Bør ikke anvendes til svin og fugle, der kan få præparater, der indeholder monensin, narasin eller salinomycin, under og i mindst 7 dage før og 7 dage efter behandlingen med tiamulin. Dette kan medføre svær væksthæmning eller død.

Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for hjælpestoffet.

8. Bivirkninger

I meget sjældne tilfælde kan der forekomme erytemer eller milde ødemer på huden hos grise efter brug af tiamulin.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelige (flere end 1 ud af 10 behandlede dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 100 behandlede dyr)
- Ikke almindelige (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 1.000 behandlede dyr)
- Sjældne (flere end 1, men færre end 10 dyr ud af 10.000 behandlede dyr)
- Meget sjældne (færre end 1 dyr ud af 10.000 behandlede dyr, herunder isolerede rapporter).

Kontakt din dyrlæge, hvis du observerer bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, der ikke allerede er anført i denne indlægsseddel, eller hvis du mener, at dette lægemiddel ikke har virket efter anbefalingerne.

9. Dyrearter

Svin
Kyllinger
Kalkuner

10. Dosering for hver dyreart, anvendelsesmåde og indgivelsesvej(e)

Anvendes i drikkevandet.

Vejledning i tilberedning af opløsninger:

Ved medicinering af store mængder drikkevand tilberedes først en koncentreret opløsning, som efterfølgende fortyndes til den ønskede koncentration.

Der bør tilberedes friske opløsninger af tiamulin-medicineret drikkevand hver dag.

For at sikre den korrekte dosis skal kropsvægten bestemmes så nøjagtigt som muligt for at undgå underdosering. Indtaget af medicineret vand afhænger af dyrenes kliniske tilstand. Koncentrationen af tiamulin skal justeres i overensstemmelse hermed for at få den korrekte dosering.

Doseringen af produktet bør beregnes efter følgende formel:

$$\frac{\text{Dosis (mg produkt pr. kg kropsvægt dagligt)} \times \text{Gennemsnitlig kropsvægt (kg) af dyr, der skal behandles}}{\text{Gennemsnitligt dagligt vandindtag (liter) pr. dyr pr. dag}} = \text{mg produkt pr. liter drikkevand}$$

Svin

i) Til behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*.

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

ii) Til behandling af porcin colonic spirochaetose (colitis) forårsaget af *Brachyspira pilosicoli*.

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 3-5 på hinanden følgende dage afhængigt af infektionens sværhedsgrad og/eller sygdommens varighed.

iii) Til behandling af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis*.

Doseringen er 8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i drikkevandet til svin i 5 på hinanden følgende dage.

iv) Til behandling og metafylakse af enzootisk pneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Mycoplasma hyopneumoniae*, herunder infektioner kompliceret af *Pasteurella multocida*.

Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

v) Til behandling af pleuropneumoni forårsaget af tiamulinfølsomme *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Doseringen er 20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i 5 på hinanden følgende dage.

Kyllinger

Til behandling og metafylakse af kronisk respiratorisk sygdom forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum* og infektioner i luftsækkene og ledhindebetændelse forårsaget af *Mycoplasma synoviae*.

Doseringen er 25 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 55,6 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i en periode på 3-5 på hinanden følgende dage.

Kalkuner

Til behandling og metafylakse af bihulebetændelse og infektioner i luftsækkene forårsaget af *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* og *Mycoplasma meleagridis*.

Doseringen er 40 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 88,9 mg af produktet)/kg kropsvægt indgivet dagligt i en periode på 3-5 på hinanden følgende dage.

11. Oplysninger om korrekt anvendelse

For at undgå interaktioner mellem ionophor-præparater og tiamulin bør dyrlægen og landmanden kontrollere, at etiketten på foderet ikke angiver, at det indeholder salinomycin, monensin og narasin.

Til kyllinger og kalkuner: For at undgå interaktioner mellem de inkompatible ionophor-præparater monensin, narasin og salinomycin og tiamulin bør foderfabrikken, der leverer foder til fuglene, have besked om, at der vil blive anvendt tiamulin, og at disse coccidiosemidler ikke må inkluderes i foderet eller kontaminere foderet.

Foderet skal undersøges for ionophor-præparater før anvendelse, hvis der foreligger en eventuel mistanke om, at foderet kan blive kontamineret.

Hvis der forekommer en interaktion, standses lægemidlet tiamulin straks, og det erstattes af frisk drikkevand. Kontamineret foder fjernes så hurtigt som muligt og erstattes af foder, som ikke indeholder ionophor-præparater, der er inkompatible med tiamulin.

12. Tilbageholdelsestid

Svin

Kød og indvolde: 2 dage (8,8 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 19,6 mg af produktet)/kg kropsvægt)

Kød og indvolde: 4 dage (20 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 44,4 mg af produktet)/kg kropsvægt)

Kyllinger

Kød og indvolde: 2 dage

Æg: Nul dage

Kalkuner

Kød og indvolde: 6 dage

13. Eventuelle særlige forholdsregler vedrørende opbevaring

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25° C.

Brug ikke dette veterinærlægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten efter EXP.

14. Særlig(e) advarsel/advarsler

Særlige advarsler for hver dyreart:

Dyr med reduceret vandindtag og/eller i svækket tilstand bør behandles parenteralt.

Vandindtaget kan være nedsat under administration af tiamulin til fugle. Det synes at være afhængigt af koncentrationen, hvor 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 1,11 g af produktet) i 4 liter vand reducerer vandindtaget med ca. 10 %, og 500 mg tiamulinhydrogenfumarat (svarende til 1,11 g af produktet) i 2 liter vand reducerer vandindtaget med 15 % hos kyllinger. Det synes ikke at have nogen skadelig indvirkning på fuglenes almene tilstand eller på veterinærlægemidlets effekt, men vandindtaget bør overvåges med hyppige mellemrum, især i varmt vejr. Hos kalkuner er det mere markant med en reduktion på ca. 20 %, og højere koncentrationer end 500 mg tiamulinhydrogenfumarat i 2 liter drikkevand frarådes derfor.

Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen:

Anvendelsen af produktet bør være baseret på følsomhedsbestemmelse af bakterier isoleret fra dyret. Hvis dette ikke er muligt, bør behandlingen være baseret på lokal (regional, bedriftsniveau) epidemiologisk information om følsomheden hos målbakterier.

Uhensigtsmæssig anvendelse af veterinærlægemidlet kan øge prævalensen af bakterier, der er resistente over for tiamulin.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet:

Personligt beskyttelsesudstyr i form af sikkerhedsbriller eller beskyttelsesbriller og handsker bør anvendes ved håndtering af lægemidlet for at undgå kontaminering af brugerens øjne og topisk eksponering af huden. På grund af produktets lokalirriterende egenskaber tilrådes det også at anvende støvmaske for at mindske inhalering af støv.

I tilfælde af eksponering eller utilsigtet spild på huden bør det berørte område vaskes med sæbe og vand. I tilfælde af kontakt med øjnene ved hændeligt uheld bør det åbne øje skylles med vand.

I tilfælde af indgift ved hændeligt uheld skal der straks søges lægehjælp, og etiketten bør vises til lægen.

Personer med kendt overfølsomhed over for tiamulin bør administrere lægemidlet med forsigtighed.

Drægtighed og diegivning:

Kan anvendes til grise under drægtighed og diegivning.

Æglæggende fugle:

Kan anvendes til æglæggende kyllinger og avlskyllinger og -kalkuner.

Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion:

Det er påvist, at tiamulin interagerer med ionophor-præparater, f.eks. monensin, salinomycin og narasin, og kan medføre tegn, som ikke kan skelnes fra en ionophor-toksikose. Dyr må ikke få præparater, der indeholder monensin, narasin eller salinomycin, under og i mindst 7 dage før og 7 dage efter behandling med tiamulin. Dette kan medføre svær væksthæmning, ataksi, lammelse eller dødsfald.

Hvis der forekommer tegn på en interaktion, standses indgiften af både det tiamulin-medicinerede drikkevand og det ionophor-kontaminerende foder straks. Foderet bør fjernes og erstattes med frisk foder, der ikke indeholder coccidiosemidlerne monensin, salinomycin eller narasin.

Samtidig brug af tiamulin og de divalente ionophore coccidiosemidler lasalocid og semduramicin synes ikke at forårsage nogen interaktion. Samtidig brug af maduramicin kan dog medføre mild til moderat væksthæmning i kyllinger. Situationen er forbigående, og bedring ses for det meste inden for 3-5 dage efter, at tiamulinbehandlingen er stoppet.

Overdosis:

Enkelte perorale doser på 100 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt til svin forårsagede hyperventilation og abdominale gener. Ved en dosis på 150 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt blev der ikke observeret nogen effekt på centralnervesystemet bortset fra sløvhed. Ved en dosis på 55 mg tiamulinhydrogenfumarat/kg kropsvægt indgivet dagligt i 14 dage opstod der forbigående spytafsondring og mild irritation af maven. Tiamulinhydrogenfumarat anses for at have et tilstrækkeligt højt terapeutisk indeks hos svin, og en mindste dødelig dosis er ikke fastlagt.

Hos fjerkræ har tiamulinhydrogenfumarat et relativt højt terapeutisk indeks, og sandsynligheden for en overdosis anses for lav, især da vandindtaget og dermed indtaget af tiamulinhydrogenfumarat er reduceret, hvis der indgives abnormt høje koncentrationer. LD₅ er 1090 mg/kg kropsvægt for kyllinger og 840 mg/kg kropsvægt for kalkuner.

Hos kyllinger er de kliniske tegn på akut forgiftning vokalisering, klonisk krampe og sideleje og hos kalkuner klonisk krampe, sideleje eller rygleje, spytafsondring og ptose.

Hvis tegnene på forgiftning opstår pludseligt, skal det medicinerede vand fjernes og erstattes af frisk vand.

Uforligeligheder:

Ingen kendte.

15. Eventuelle særlige forholdsregler ved bortskaffelse af ubrugte lægemidler eller affald fra sådanne, om nødvendigt

Ikke anvendte veterinærlægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

16. Dato for seneste revision af indlægssedlen

Udfyldes nationalt.

17. Andre oplysninger

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Du bedes kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen, hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette veterinærlægemiddel.

18. Teksten "Til dyr" samt betingelser eller begrænsninger for udlevering og brug, om nødvendigt

Til dyr. Kræver recept.

19. Teksten "Opbevares utilgængeligt for børn"

Opbevares utilgængeligt for børn.

20. Udløbsdato

EXP {måned/år}

Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder
Efter fortynding eller rekonstituering ifølge anvisning: Opløsningen er stabil i 24 timer.

21. Markedsføringstiladelsens nummer (numre)

Udfyldes nationalt.

22. Fremstillerebatchnummer

<Batch> <Lot> {nummer}