

Anhang I

Liste der Bezeichnung, der Darreichungsform, der Stärke des Tierarzneimittels, der Zieltierarten, der Art der Anwendung und der Zulassungsinhaber in den Mitgliedstaaten

Mitgliedstaat EU / EEA	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarten	Art der Anwendung
Österreich	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat	Schweine, Hühner, Puten	Oral
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Schweine	Oral
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Hühner, Puten	Oral
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Schweine, Hühner, Puten	Oral
Tschechische Republik	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Schweine, Hühner (Masthühnchen, Lege- und Zuchthennen), Puten (Mast- und Zuchtvögel)	Oral
Finnland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat	Schweine	Oral zur Anwendung in Trinkwasser
Deutschland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulinhydrogen fumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulat	Schweine, Hühner, Puten	In Trinkwasser

Mitgliedstaat EU / EEA	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarten	Art der Anwendung
Deutschland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulinhydrogen fumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulat	Schweine	Anwendung in Trinkwasser oder Futter
Griechenland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für orale Lösung	Schweine, Hühner, Puten	Oral
Ungarn	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsóleges oldathoz A.U.V.	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Schweine, Hühner, Puten	Anwendung in Trinkwasser
Italien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Schweine, Hühner	Oral
Lettland	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Wasserlösliches Granulat	Schweine, Hühner, Puten	Anwendung in Trinkwasser
Litauen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Wasserlösliches Granulat	Schweine, Hühner (Masthühnchen, Lege- /Zuchthennen), Puten (Mast- und Zuchtvögel)	Oral
Niederlande	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Schweine, Hühner	Oral

Mitgliedstaat EU / EEA	Zulassungsinhaber	Bezeichnung	INN	Stärke	Darreichungs- form	Zieltierarten	Art der Anwendung
Polen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat	Schweine, Hühner, Puten	Orale Anwendung
Portugal	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat zum Eingeben	Schweine, Hühner (Masthühnchen, Aufzucht von Masthühnchen, Lege- /Zuchthennen), Puten (für Mast und Zucht)	Oral, verabreicht in Trinkwasser
Rumänien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulinhydrogen fumarat	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Schweine, Hühner (Masthühnchen, Lege- /Zuchthennen), Puten (Mast- und Zuchtvögel)	In Trinkwasser
Slowakei	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für orale Lösung	Schweine, Hühner (Masthühnchen, Lege- und Zuchthennen), Puten	Oral
Spanien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulinhydrogen fumarat	450 mg/g	Granulat für die Anwendung in Trinkwasser	Schweine, Hühner, Puten	Oral

Anhang II

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die
Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des
Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage**

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Denagard 45 % und zugehörigen Bezeichnungen (siehe Anhang I)

1. Einführung

Bei Denagard 45 % und zugehörigen Bezeichnungen handelt es sich um Tierarzneimittel in Form von Granulat zur Anwendung in Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten, das als Wirkstoff 450 mg Tiamulinhydrogenfumarat pro Gramm des Tierarzneimittels enthält. Tiamulinhydrogenfumarat ist ein bakteriostatisches halbsynthetisches Antibiotikum aus der Gruppe der Pleuromutilin-Antibiotika und wirkt auf ribosomaler Ebene, um die bakterielle Proteinsynthese zu hemmen. Tiamulin hat einen hohen Grad an porciner und aviärer *In-vitro*-Aktivität gegen *Mycoplasma*-Spezies sowie grampositive Aerobier (Streptococci und Staphylococci), Anaerobier (Clostridia), gramnegative Anaerobier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) und gramnegative Aerobier (*Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida*) gezeigt.

Am 25. August 2015 reichte Deutschland eine Benachrichtigung über eine Befassung gemäß Artikel 34 Absatz 1 der Richtlinie 2001/82/EG beim CVMP/der Europäischen Arzneimittel-Agentur für Denagard 45 % und zugehörige Bezeichnungen (im Folgenden „Denagard 45 %“) ein. Deutschland verwies die Angelegenheit aufgrund voneinander abweichender nationaler Entscheidungen der EU-Mitgliedstaaten und der daraus resultierenden Diskrepanzen in den Produktinformationen für Denagard 45 %.

Die Hauptbereiche der Abweichungen in den bestehenden Produktinformationen betreffen die Zieltierarten, die Anwendungsgebiete, die Dosierung und die Wartezeiten.

2. Erörterung der verfügbaren Daten

Zieltierart Schweine, Anwendungsgebiete und Dosierung

Die Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *Brachyspira hyodysenteriae* verursachten Schweinedysenterie. Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

- *Dosierung: 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage, je nach Schwere der Infektion und/oder Dauer der Erkrankung, über das Trinkwasser von Schweinen verabreicht wird.*

Das Anwendungsgebiet der Behandlung der durch *B. hyodysenteriae* verursachten Schweinedysenterie wurde anhand einer Überprüfung der Literatur und unternehmenseigener *In-vitro*-Wirkungsdaten sowie alter klinischer Studien erneut bewertet.

In europäischen Isolat, die zwischen 1990 und 2012 gesammelt wurden, reichte die minimale Hemmkonzentration (MHK) von $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ bis $> 16 \mu\text{g/ml}$, mit einer MHK_{50} von $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ bis $4 \mu\text{g/ml}$ und einer MHK_{90} von $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ bis $> 16 \mu\text{g/ml}$. Der epidemiologische Berücksichtigungsgrenzwert bzw. die MHK des Wildtyps betrug etwa $0,5 \mu\text{g/ml}$, während Resistenz-MHK bei $> 2,0 \mu\text{g/ml}$ eintraten. Erhöhte MHK gegen *B. hyodysenteriae*-Isolate in verschiedenen europäischen Mitgliedstaaten lassen Bedenken aufkommen, da es nur eine begrenzte Anzahl an Antibiotika zur Behandlung von Schweinedysenterie gibt.

Die klinische Wirksamkeit bei der Behandlung von durch *B. hyodysenteriae* verursachter Schweinedysenterie wurde in zwei Studien mit künstlicher Infektion und sechs Feldstudien

nachgewiesen. In diesen Studien wurden die Dosen als Konzentrationen in Trinkwasser angegeben. Die tatsächlichen Dosen in mg/kg Körpergewicht konnten nur geschätzt werden. Bei 60 ppm Tiamulinhydrogenfumarat entsprechend 8-9 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht, das den infizierten Schweinen über drei bis fünf Tage verabreicht wurde, zeigten sich signifikante Verbesserungen bei den klinischen Endpunkten, den pathologischen Zeichen und der Elimination von *B. hyodysenteriae*.

Ausgehend von diesen Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass Denagard 45 % in einer Dosis von 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht über drei bis fünf aufeinanderfolgende Tage bei der Behandlung der durch *B. hyodysenteriae* verursachten Schweinedysenterie wirksam ist.

Die Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *Brachyspira pilosicoli* verursachten porcinen intestinalen Spirochätose (Colitis). Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

- Dosierung: 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage, je nach Schwere der Infektion und/oder Dauer der Erkrankung, über das Trinkwasser von Schweinen verabreicht wird.

Das Anwendungsgebiet der durch *B. pilosicoli* verursachten porcinen intestinalen Spirochätose (Colitis) wurde durch *In-vitro*-Wirkungsdaten und Feldstudien gestützt.

Die Empfindlichkeit von *B. pilosicoli* gegenüber Tiamulin wurde in drei Studien untersucht.

Dreiundneunzig Isolate von *B. pilosicoli*, die in Schweden gesammelt wurden (Pringle *et al.* 2006¹), 33 Isolate, die im Vereinigten Königreich, in Spanien und Deutschland gesammelt wurden (unternehmenseigene Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen 2008), sowie 324 Isolate, die zwischen 2002 und 2010 in Schweden gesammelt wurden, (Pringle *et al.* 2012²) wurden untersucht. In diesen Studien lagen die MHK bei $\leq 0,008$ -64 µg/ml, mit MHK₅₀ von $\leq 0,062$ µg/ml bis 0,125 µg/ml und MHK₉₀ von 0,25 µg/ml bis 8 µg/ml. Der epidemiologische Berücksichtigungsgrenzwert bzw. die MHK des Wildtyps betrug etwa $\leq 0,25$ µg/ml, während Resistenz-MHK bei 0,5 µg/ml (Erst-Schritt-Mutant) und 4,0 µg/ml (Zweit-Schritt-Mutant) (unternehmenseigene Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen 2008) eintraten.

Die klinische Wirksamkeit der Behandlung der durch *B. pilosicoli* verursachten porcinen intestinalen Spirochätose (Colitis) wurde in drei Feldstudien nachgewiesen. Tiamulin in Eingaberaten von 100 ppm (entsprechend 5 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht) und Dosen von 8 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht wurden fünf bis zehn Tage lang verabreicht. Die behandelten Tiere zeigten signifikante Verbesserungen bei den klinischen Endpunkten, wie etwa dem Durchfallwert, der Futterverwertung und der täglichen Gewichtszunahme, und die Bakterienausscheidung wurde vollständig gestoppt (nicht in allen Studien untersucht). Es waren keine spezifischen Studien mit künstlicher Challenge verfügbar.

Ausgehend von diesen Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass Denagard 45 % in Dosen von 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht an drei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei der Behandlung der durch *B. pilosicoli* verursachten porcinen intestinalen Spirochätose (Colitis) wirksam sein würde.

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.

Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *Lawsonia intracellularis* verursachten porcinen proliferativen Enteropathie (Ileitis). Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

- Dosierung: 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 5 aufeinanderfolgende Tage über das Trinkwasser von Schweinen verabreicht wird.

Das Anwendungsgebiet der Behandlung der durch *L. intracellularis* verursachten porcinen proliferativen Enteropathie (Ileitis) wurde durch *In-vitro*-Wirkungsdaten, Studien mit künstlichen Infektionen und eine Feldstudie gestützt.

Empfindlichkeitsprüfungen von *L. intracellularis* sind anspruchsvoll, da es sich um einen obligat intrazellulären Organismus handelt. Die verfügbaren *In-vitro*-Wirkungsdaten zur Unterstützung des Anwendungsgebietes sind begrenzt. McOrist *et al.* (1995)³ untersuchten drei Stämme von *L. intracellularis* und bestimmten eine intrazelluläre MHK (iMHK) und eine extrazelluläre MHK (eMHK) von Tiamulin von 4 µg/ml. McOrist und Gebhart (1995)⁴ bestimmten eine intrazelluläre minimale bakterizide Konzentration (iMBK) von < 2 µg/ml in einem anderen Stamm. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ untersuchten 10 Isolate von *L. intracellularis* (sechs aus den USA, vier aus Europa). Die iMHK₅₀ betrug 0,125 µg/ml, die iMHK₉₀ 0,125 µg/ml mit einem iMHK-Bereich von 0,125-0,5 µg/ml. Die eMHK₅₀ betrug 4,0 µg/ml, die eMHK₉₀ 8,0 µg/ml mit einem eMHK-Bereich von 1,0-32 µg/ml. Berücksichtigt man alle verfügbaren Daten, schien der epidemiologische Berücksichtigungsgrenzwert bei 0,5 µg/ml zu liegen, während sich weniger empfindliche Stämme bei ≥ 2,0 µg/ml gruppierten. Es wurden aktuelle weitere Isolate aus Korea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brasilien und Thailand (unternehmenseigene Daten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, 2016) untersucht. Eine Reihe von Isolaten in Korea und Thailand könnten höhere iMHK-Zahlen als zuvor in der EU und in den USA von Wattanaphansak *et al.* (2009) berichtet aufweisen. Dies weist darauf hin, dass eine verminderte Empfindlichkeit einzelner *Lawsonia*-Stämme auftreten kann. Da jedoch keine unerwünschten Ereignisse in der EU in Bezug auf ein Versagen der Behandlung von Ileitis berichtet wurden, lässt dies annehmen, dass sich diese verminderte Empfindlichkeit nicht weitreichend in der EU entwickelt hat. Die für die verfügbaren *Lawsonia*-Stämme aus der EU bestimmten MHK-Daten für Tiamulin liegen alle unterhalb der geschätzten ilealen Tiamulin-Gehalte von 0,63 µg/ml.

Die klinische Wirksamkeit der Behandlung der durch *L. intracellularis* verursachten porcinen proliferativen Enteropathie (Ileitis) wurde in drei Studien mit künstlichen Infektionen und einer Feldstudie nachgewiesen. In diesen Studien wurden die Dosen als Konzentrationen in Trinkwasser angegeben. Die tatsächlichen Dosen in mg/kg Körpergewicht wurden auf 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht geschätzt. Wurden diese Dosen fünf Tage lang verabreicht, führten sie zu signifikanten Verbesserungen bei den klinischen Endpunkten (z. B. Futterverwertung, durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme, Durchfall-Wert) und den pathologischen Zeichen, obwohl keine vollständige Elimination von *L. intracellularis* erreicht werden konnte.

Ausgehend von diesen Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass Denagard 45 % in Dosen von 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht an

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.

fünf aufeinanderfolgenden Tage bei der Behandlung der durch *L. intracellularis* verursachten porcinen proliferativen Enteropathie (Ileitis) wirksam sein würde.

Die Behandlung und Metaphylaxe der durch *Mycoplasma hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie, einschließlich Infektionen mit Komplikationen aufgrund von Tiamulin-empfindlicher *Pasteurella multocida*. Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

- *Dosierung: 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird.*

Das Anwendungsgebiet der Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie, einschließlich Infektionen mit Komplikationen aufgrund von *P. multocida*, wurde durch *In-vitro*-Wirkungsdaten aus dem Projekt European MycoPath I, unternehmenseigenen klinischen Studien und der Literatur gestützt.

In europäischen Isolaten war Tiamulin hochwirksam gegen *M. hyopneumoniae*, mit einer MHK₅₀ von 0,016 µg/ml, einer MHK₉₀ von 0,062 µg/ml und einem MHK-Bereich von 0,002-0,125 µg/ml (Projekt MycoPath I, 2014). Ähnliche Ergebnisse lieferten andere Studien aus der Zeit zwischen 1997 und 2014 mit MHK₅₀ zwischen ≤ 0,015 µg/ml und 0,06 µg/ml, MHK₉₀ zwischen 0,031 µg/ml und 0,125 µg/ml und MHK-Bereichen von 0,002 µg/ml bis 0,125 µg/ml. Die in diesen Studien bestimmten Empfindlichkeitsmuster waren vom Wildtyp und wiesen darauf hin, dass sich während des untersuchten Zeitraums keine Resistenz entwickelt hat.

Die Behandlung der durch *M. hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie wurde in zwei Studien mit künstlicher Infektion und einer Reihe von acht Feldstudien untersucht. Die verabreichten Dosen reichten von 8,8 bis 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht über 5 Tage. Bei niedrigeren Dosen von 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht war man der Auffassung, dass sie eine hemmende/bakteriostatische Wirkung bei der MHK₉₀ hatten. Höhere Dosen, die in das Trinkwasser eingegeben wurden, hatten eine mykoplas mazide Wirkung bei der MHK₉₀, führten zum Rückgang der Lungenläsionen und eliminierten den Organismus in einigen Fällen.

Ausgehend von diesen Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass Denagard 45 % in Dosen von 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie, einschließlich Infektionen mit Komplikationen aufgrund *P. multocida*, wirksam sein würde.

Die Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *Actinobacillus pleuropneumoniae* verursachten Pleuropneumonie. Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

- *Dosierung: 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird.*

Das Anwendungsgebiet der durch *A. pleuropneumoniae* verursachten Pleuropneumonie wurde durch *In-vitro*-Wirkungsdaten und Studien mit künstlichen Infektionen gestützt.

Für europäische Isolate, die zwischen 2009 und 2012 als Teil des Projekts VetPath III gesammelt wurden, wurden die folgenden MHK von Tiamulin erfasst: MHK₅₀ von 8,0 µg/ml, MHK₉₀ von 16 µg/ml, MHK-Bereich von 2,0 µg/ml bis 16 µg/ml. Die MHK₅₀ wurde als hoch erachtet, aber die Isolate wiesen ein Empfindlichkeitsmuster vom Wildtyp auf, was darauf hinweist, dass keine Resistenz besteht. Daten

aus weiteren Studien (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) bestätigen diese Befunde mit einer MHK₅₀ und einer MHK₉₀ von 8 µg/ml bzw. 16 µg/ml und MHK-Bereichen von 0,25 µg/ml bis 16 µg/ml und 0,5 µg/ml bis 64 µg/ml. Die MHK von Tiamulin gegen *A. pleuropneumoniae* sind hoch. Das Empfindlichkeitsmuster mit einem Modalwert wies darauf hin, dass sich bisher wenig Resistenz entwickelt hat. Der epidemiologische Grenzwert wurde auf 16 µg/ml festgelegt, was dem aktuellen Standard des Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) entspricht ($S \leq 16 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$).

Es wurden Studien mit künstlicher Challenge unter Verwendung von Tiamulin-Eingaberaten in Trinkwasser zwischen 120 und 180 ppm durchgeführt, was Dosen von 20 bis 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht entspricht. Es wurden dosisbedingte Senkungen der Mortalität, des durchschnittlichen Läsionsbereichs in der Lunge und der Re-Isolation von *A. pleuropneumoniae*, jedoch keine vollständige klinische Heilung bei niedrigeren Dosen (20 mg) festgestellt. Bei höheren Dosen (40 mg) wurden keine Todesfälle, signifikant reduzierte Lungenläsionswerte und keine Re-Isolation von *A. pleuropneumoniae* beobachtet, was auf eine starke bakterizide Wirkung hinweist.

Ausgehend von diesen Daten kam der CVMP zu dem Schluss, dass Denagard 45 % in einer Dosis von 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht über fünf aufeinanderfolgende Tage bei der Behandlung von durch *A. pleuropneumoniae* verursachter Pleuropneumonie wirksam ist.

Zieltierart Hühner, Anwendungsgebiete und Dosierung

Die Behandlung und Metaphylaxe der durch *Mycoplasma gallisepticum* verursachten chronischen Atemwegserkrankung sowie der durch Tiamulin-empfindliche *Mycoplasma synoviae* verursachten Aerosacculitis und infektiösen Synovitis. Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

- *Dosierung: 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 55,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird.*

Die Anwendungsgebiete bei Hühnern wurden durch *In-vitro*-Wirkungsdaten aus drei Studien sowie verschiedene Studien mit künstlicher Infektion und Feldstudien gestützt.

Die *In-vitro*-Empfindlichkeit von *M. gallisepticum* und *M. synoviae* von Hühnern und Puten wurde in zwei Studien mit Isolaten aus den europäischen Mitgliedstaaten, die 2005-2007 und 2010-2013 gesammelt wurden, und in einer Studie mit weltweiten Isolaten, die vor 1997 gesammelt wurden, untersucht. In den älteren europäischen Daten bestand ein größerer MHK-Bereich für *M. gallisepticum* ($\leq 0,004$ und $> 256 \mu\text{g/ml}$) mit einer MHK₅₀ von 0,008 µg/ml und einer MHK₉₀ von 1 µg/ml. Drei verschiedene multiresistente Stämme wurden isoliert. Für *M. synoviae* lagen die MHK zwischen 0,004 und 0,5 µg/ml, mit einer MHK₅₀ von 0,125 µg/ml und einer MHK₉₀ von 0,25 µg/ml.

In den neueren europäischen Stämmen und den älteren weltweiten Isolaten waren die MHK-Bereiche einander ähnlich: MHK für *M. gallisepticum* mit 0,001–0,037 µg/ml, mit MHK_{50s} von 0,001 und 0,008 µg/ml und MHK_{90s} von 0,025 und 0,031 µg/ml. Es wurden keine resistenten Stämme gefunden. Für *M. synoviae* lagen die MHK zwischen 0,05 und 0,5 µg/ml, mit einer MHK_{50s} von 0,1 µg/ml und einer MHK₉₀ von 0,25 µg/ml.

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.

Neun ältere Studien mit künstlichen Infektionen und drei alte Feldstudien wurden zur Stützung des Anwendungsgebietes der „Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. gallisepticum* verursachten chronischen Atemwegserkrankung“ vorgelegt.

Es wurden Studien mit künstlicher Challenge unter Verwendung von Tiamulin-Eingaberaten in Trinkwasser zwischen 60 und 250 ppm oder geschätzten Dosen von 10 bis 64,2 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht durchgeführt. In den Feldstudien wurde Tiamulin in Eingaberaten von 125 bis 250 ppm und geschätzten Dosen von 13,3 bis 32,5 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht über drei Tage verabreicht. Dosen von nur 10 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht, das zwangsverabreicht wurde, führten zu hervorragenden mikrobiologischen Ergebnissen bei Anwendung zur Vorbeugung/Metaphylaxe. Zur Behandlung waren jedoch wesentlich höhere Dosen erforderlich. Bei 250 ppm Tiamulinhydrogenfumarat, das über drei Tage verabreicht wurde, zeigten sich signifikante Verbesserungen der klinischen Endpunkte, der pathologischen Zeichen und der Elimination von *M. gallisepticum*.

Ausgehend von diesen Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass Denagard 45 % in Dosen von 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 55,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht an drei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. gallisepticum* verursachten chronischen Atemwegserkrankung wirksam sein würde.

In Bezug auf das Anwendungsgebiet der „Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. synoviae* verursachten Aerosacculitis und infektiösen Synovitis“ wurden zwei Studien mit künstlichen Infektionen und zwei alte und eine neue Feldstudie zur Stützung des Antrags vorgelegt. Die Studien mit künstlicher Infektion wurden unter Verwendung von Tiamulin-Eingaberaten in Trinkwasser zwischen 60 und 250 ppm oder geschätzten täglichen Dosen von 15,4 bis 64,2 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht durchgeführt. In den Feldstudien wurde Tiamulin in Eingaberaten von 125 bis 250 ppm und geschätzten Dosen von 12,7 bis 59,7 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht über drei Tage verabreicht. Dosen von nur 10 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht, das zwangsverabreicht wurde, führten zu hervorragenden mikrobiologischen Ergebnissen bei Anwendung zur Vorbeugung/Metaphylaxe. Zur Behandlung waren jedoch wesentlich höhere Dosen erforderlich. Die Feldexposition gegenüber Tiamulin in etwa der vorgeschlagenen Dosisrate von 25 mg/kg Körpergewicht erzielte ein mikrobiologisches Ansprechen von 100 %.

Der CVMP kam überein, dass trotz der begrenzten Daten für *M. synoviae* im Vergleich zu *M. gallisepticum* die verfügbaren Informationen aus den vorgelegten Studien hinreichend sind, um die Schlussfolgerung zu unterstützen, dass Denagard 45 % in einer Dosis von 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 55,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht über drei bis fünf aufeinanderfolgende Tage bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. synoviae* verursachten Aerosacculitis und infektiösen Synovitis wirksam sein würde.

Zieltierart Puten, Anwendungsgebiete und Dosierung

Die Behandlung und Metaphylaxe der durch Tiamulin-empfindliche *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis* verursachten Aerosacculitis und infektiösen Sinusitis. Das Vorliegen der Erkrankung in der Herde muss vor der Anwendung des Tierarzneimittels nachgewiesen werden.

- *Dosierung: 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 88,9 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird.*

Die Anwendungsgebiete bei Puten wurden durch *In-vitro*-Wirkungsdaten aus denselben drei Studien wie bei Hühnern und begrenzten Wirkungsdaten zu *M. meleagridis*, eine begrenzte Anzahl an Studien mit künstlichen Infektionen und Feldstudien sowie eine Reihe von Fallberichten, die in den späten 1970er- und frühen 1980er-Jahren veröffentlicht wurden, gestützt.

Eine Zusammenfassung der Empfindlichkeit (MHK-Daten) von *M. gallisepticum* und *M. synoviae* bei Puten gegenüber Tiamulin findet sich oben in den *In-vitro*- Wirkungsdaten zu Hühnern. Für fünf französische Isolate von *M. meleagridis* lag die MHK zwischen 0,03 und 0,06 µg/ml. Neuere *M. - meleagridis*-Isolate sind schwierig zu erhalten, da es in den meisten Zuchtherden ausgerottet wurde und in der Praxis nur selten auftritt.

Drei Studien mit künstlichen Infektionen, die bereits in Bezug auf Hühner besprochen wurden, sowie zwei Feldstudien stützten den Antrag in Hinblick auf die Behandlung und Metaphylaxe von infektiöser Sinusitis und Aerosacculitis. Tiamulin wurde über drei Tage in Dosen von 20-30 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht zwangsverabreicht oder in das Trinkwasser eingegeben. Bei Verabreichung über das Trinkwasser zu 125, 250 oder 500 ppm reichten die geschätzten Dosen von 22 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht bis zu maximal 102 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht. Es gab einige Abweichungen bei den klinischen Ergebnissen und es gab einen berichteten Rückgang der Wasseraufnahme, wenn Tiamulin im Trinkwasser war. Der Rückgang beim Läsionswert und der Rückgang der mikrobiologischen Re-Isolation lagen zwischen 55 % und 100 % für die Vorbeugung/Metaphylaxe, lagen jedoch für die Behandlung von *M. gallisepticum* bei nur 33 % bis 67 %. Weitere Studien zeigten einen Rückgang bei den Läsionen um 95 % bei der Vorbeugung und um 74 % bei der Behandlung bei etwa der vorgeschlagenen Dosis von 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht im Trinkwasser. Klinische Fallbericht wiesen darauf hin, dass *M. synoviae* in einer französischen Studien wirksam behandelt wurde, und Studien aus Ungarn und dem Vereinigten Königreich zeigten, dass *M. meleagridis* ebenfalls wirksam behandelt wurde. Es kam zu Reduktionen bei den klinischen Zeichen, Aerosacculitis und Sinusitis.

Ausgehend von diesen Daten gelangte der CVMP zu dem Schluss, dass Denagard 45 % in Dosen von 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 88,9 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht an drei bis fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei der Behandlung und Metaphylaxe der durch Tiamulin-empfindliche *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis* verursachten infektiösen Sinusitis und Aerosacculitis wirksam sein würde.

Wartezeiten

Für Schweine wurden angemessene, die gute Laborpraxis einhaltende Studiendaten geliefert, um Wartezeiten für essbares Gewebe für zwei verschiedene Dosisregime abzuleiten. Für die niedrigere Dosis (8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat pro kg Körpergewicht über bis zu fünf Tage) wurde eine Studie bei 20 Schweinen durchgeführt, die über das Trinkwasser unter Feldbedingungen behandelt wurden. Die Tiere wurden 0, 24, 36 und 48 Stunden nach der letzten Behandlung einer Autopsie unterzogen und die gesamte Leber wurde im Hinblick auf 8- α -Hydroxymutilin auf Grundlage eines GC-Analyseverfahrens analysiert. Die Daten zu den Rückständen in der Leber wurden einer log-linearen Regression unter Verwendung des Berechnungsprogramms WT1.4 unterzogen und die resultierende Wartezeit betrug 42 Stunden, was auf zwei Tage aufgerundet wurde.

Für höhere Dosierungen (20 mg Tiamulinhydrogenfumarat pro kg Körpergewicht über bis zu fünf Tage) wurde eine die gute Laborpraxis einhaltende Studie über den Abbau der Rückstände unter Verwendung eines bioäquivalenten Tierarzneimittels, das 125 mg Tiamulinhydrogenfumarat pro ml enthält (Tiamutin 12,5 % Lösung), vorgelegt. Die Schweine wurden in der beabsichtigten Dosis behandelt und 24 Stunden sowie 3, 4, 5 und 6 Tage nach der letzten Verabreichung eingeschläfert. Von jedem einzelnen Schwein wurden Proben von der Leber und dem Muskelgewebe genommen und im Hinblick auf 8- α -Hydroxymutilin unter Verwendung eines validierten LCMS-MS-Analyseverfahrens analysiert. Eine Wartezeit von 4 Tagen wurde auf Grundlage der Rückstandskonzentrationen in Lebergewebe berechnet, wobei das Berechnungsprogramms WT1.4 verwendet und die Werte gemäß der Leitlinie

„Ansatz zur Harmonisierung von Wartezeiten“ des CVMP (EMA/CVMP/036/95)⁹ unter die Quantifikationsgrenze (engl. limit of quantification; kurz LOQ) auf ½ LOQ gesetzt wurden.

Zu Hühnern wurde eine die gute Laborpraxis einhaltende Studie über den Abbau der Rückstände bei Legehennen durchgeführt. Die Tiere erhielten eine durchschnittliche Dosis von 29 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht über fünf Tage über das Trinkwasser; diese Dosis überschritt die angezeigte Dosis (25 mg Tiamulinhydrogenfumarat). Es wurden zweimal täglich Eiprobe genommen. Jeweilige Gruppen von Vögeln wurden 0 Stunden, 8 Stunden, 1 Tag, 2 Tage, 3 Tage und 5 Tage nach Beenden der Behandlung eingeschlachtet und es wurden Proben aus dem Muskelgewebe (gemischte Proben aus der Brust und dem Bein), der Leber, der Haut und dem subkutanen Fettgewebe zur Analyse der Rückstände genommen. Für essbares Gewebe und beruhend auf den Rückstandskonzentrationen in der Leber wurde mithilfe des Berechnungsprogramms WT1.4 eine Wartezeit von 26,2 Stunden berechnet, die auf 2 Tage aufgerundet wurde. Die Rückstände in Eiern lagen zu allen Zeitpunkten weit unter der Rückstandshöchstmenge. Obwohl die VICH-Leitlinie GL48 (Studien zur Bewertung des Metabolismus und der Rückstandskinetik von Tierarzneimitteln bei Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen: Studien zur Depletion von Markerrückständen für die Festlegung von Wartezeiten für Tierarzneimittel; EMA/CVMP/VICH/463199/2009) empfiehlt, Eiprobe bis mindestens 12 Tage nach Beenden der Behandlung zu nehmen, weisen die Daten aus zwei anderen Studien (von der eine die tiamulinähnliche Wirkung unter Verwendung einer mikrobiologischen Methode und die andere die radioaktiven Gesamtrückstände misst) darauf hin, dass die Tiamulinkonzentrationen in Eiern unmittelbar nach Beenden der Behandlung am höchsten sind und daher keine Bedenken bestehen, dass erhöhte Tiamulinkonzentrationen in Eiern zu Zeitpunkten, die nach den in den Pivotstudien zum Abbau der Rückstände gemessenen Zeitpunkten liegen, auftreten. Daher wird eine Wartezeit bei Eiern von null Tagen akzeptiert.

Für Fleisch und Schlachtnebenzeugnisse von Puten wurde eine die gute Laborpraxis einhaltende Studie zum Abbau der Rückstände vorgelegt. Die Tiere wurden mit der beabsichtigten Dosis (40 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht über 5 Tage) behandelt und 0 Stunden, 8 Stunden, 1 Tag, 2 Tage und 3 Tage nach Beenden der Behandlung eingeschlachtet und es wurden Proben aus dem Skelettmuskel, der Haut und dem subkutanen Fettgewebe sowie der Leber genommen. Die Wartezeiten wurden anhand der Rückstandskonzentrationen in der Leber und unter Verwendung eines 99/95-Toleranzintervalls pro Rückstandskonzentration über der Rückstandshöchstmenge an Tag 3 nach der Behandlung berechnet, was zu einer Wartezeit von 6 Tagen führte, die mithilfe des Berechnungsprogramms WT1.4 berechnet wurde.

3. Nutzen-Risiko-Bewertung

Einführung

Bei Denagard 45 % handelt es sich um ein Tierarzneimittel in Form von Granulat zur Anwendung in Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten, das 450 mg Tiamulinhydrogenfumarat pro Gramm des Tierarzneimittels enthält. Es ist in 16 EU-Mitgliedstaaten zugelassen.

Es wurde festgestellt, dass Denagard 45 % und zugehörige Bezeichnungen bezüglich z. B. der Zieltierarten, der Anwendungsgebiete, der Dosierung und der Wartezeiten nicht in allen Mitgliedstaaten die gleichen Produktinformationen aufweist.

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

Bewertung des Nutzens

Während dieses Verfahrens wurden angemessene Daten zur Stützung der folgenden Anwendungsgebiete eingereicht:

Schweine

- Die Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *B. hyodysenteriae* verursachten Schweinedysenterie.
- Die Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *B. pilosicoli* verursachten porcinen intestinalen Spirochätose (Colitis).
- Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *L. intracellularis* verursachten porcinen proliferativen Enteropathie (Ileitis).
- Die Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie, einschließlich Infektionen mit Komplikationen aufgrund von Tiamulin-empfindlichen *P. multocida*.
- Die Behandlung der durch Tiamulin-empfindliche *A. pleuropneumoniae* verursachten Pleuropneumonie.

Hühner

- Die Behandlung und Metaphylaxe der durch *M. gallisepticum* verursachten chronischen Atemwegserkrankung sowie der durch Tiamulin-empfindliche *M. synoviae* verursachten Aerosacculitis und infektiösen Synovitis.

Puten

- Die Behandlung und Metaphylaxe der durch Tiamulin-empfindliche *M. gallisepticum*, *M. synoviae* und *M. meleagris* verursachten Aerosacculitis und infektiösen Sinusitis.

Bewertung des Risikos

Die im Rahmen dieses Verfahrens und unter Berücksichtigung seines Anwendungsbereichs vorgelegten Daten sind ausreichend, um die folgende Dosierung zu unterstützen:

Schweine

- Durch *B. hyodysenteriae* verursachte Schweinedysenterie oder durch *B. pilosicoli* verursachte porcine intestinale Spirochätose (Colitis): 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage, je nach Schwere der Infektion und/oder Dauer der Erkrankung, über das Trinkwasser von Schweinen verabreicht wird.
- Erhöhte MHK gegen *B. hyodysenteriae*-Isolate in verschiedenen europäischen Mitgliedstaaten lassen Bedenken aufkommen, da es nur eine begrenzte Anzahl an Antibiotika zur Behandlung von Schweinedysenterie gibt. Durch *L. intracellularis* verursachte porcine proliferative Enteropathie (Ileitis): 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 5 aufeinanderfolgende Tage über das Trinkwasser von Schweinen verabreicht wird.
- Durch *M. hyopneumoniae* verursachte enzootische Pneumonie, einschließlich Infektionen mit Komplikationen aufgrund von *Pasteurella multocida*, oder durch *A. pleuropneumoniae* verursachte Pleuropneumonie: 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird.

Hühner

- Durch *M. gallisepticum* verursachte chronische Atemwegserkrankung sowie durch *M. synoviae* verursachte Aerosacculitis und infektiöse Synovitis: 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 55,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird.

Puten

- Durch *M. gallisepticum*, *M. synoviae* und *M. meleagridis* verursachte Aerosacculitis und infektiöse Sinusitis: 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entsprechend 88,9 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht, das täglich über 3 bis 5 aufeinanderfolgende Tage verabreicht wird.

Die empfohlenen harmonisierten Anwendungsgebiete und Dosisregimes wurden nicht erweitert und somit sollte die Anwendung des Tierarzneimittels gemäß den Empfehlungen in den Produktinformationen nicht zu einer erhöhten Exposition der Umwelt führen.

Denagard 45 % wird von den Zieltierarten im Allgemeinen gut vertragen und es wurden angemessene Informationen in die Produktinformationen aufgenommen. Die Sicherheit bei der Zieltierart kann im Falle einer unbeabsichtigten gleichzeitigen Verabreichung von Ionophoren, wie etwa Monensin, Salinomycin und Narasin, beeinträchtigt werden. Entsprechende Abschnitte wurden in die Produktinformationen aufgenommen.

Das Risiko für Anwender bezieht sich auf das Potenzial für eine Kontamination der Augen des Anwenders sowie einer topischen Exposition der Haut bei der Zubereitung des Tierarzneimittels zur Verabreichung. Eine entsprechende Anleitung wurde in die Produktinformationen aufgenommen, um das Risiko zu minimieren.

Auf Grundlage der Daten zum Abbau der Rückstände werden die folgenden Wartezeiten empfohlen:

Schweine

- Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 2 Tage (bei Verabreichung einer Dosis von 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat [entsprechend 19,6 mg des Tierarzneimittels]/kg Körpergewicht)
- Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 4 Tage (bei Verabreichung einer Dosis von 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat [entsprechend 44,4 mg des Tierarzneimittels]/kg Körpergewicht)

Hühner

- Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 2 Tage
- Eier: Null Tage

Puten

- Fleisch und Schlachtnebenerzeugnisse: 6 Tage

Risikomanagement oder Maßnahmen zur Risikominderung

Die harmonisierten Produktinformationen von Denagard 45 % enthalten die erforderlichen Informationen, um die sichere und wirksame Anwendung des Tierarzneimittels zu gewährleisten. Dies umfasst die Angabe der Zielpathogene, das Ersetzen des Anspruchs der „Vorbeugung“ durch „Metaphylaxe“ und klare Dosisempfehlungen auf Grundlage von mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht für jede Zieltierart und jedes Anwendungsgebiet sowie Empfehlungen zur umsichtigen Anwendung antimikrobieller Tierarzneimittel, die in der EU zugelassen sind. Anwender werden darauf hingewiesen, dass beim Umgang mit dem Tierarzneimittel angemessene Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden müssen, um eine Exposition zu vermeiden. Eine Gegenanzeige für spezifische

Ionophore wurde in die Produktinformationen aufgenommen. Die Wartezeiten wurden gemäß der Beurteilung der verfügbaren Daten zum Abbau der Rückstände überarbeitet, um die Verbrauchersicherheit sicherzustellen.

Beurteilung und Schlussfolgerungen zum Nutzen-Risiko-Verhältnis

Das Tierarzneimittel hat sich bei der Behandlung der durch *B. hyodysenteriae* verursachten Schweinedysenterie, der durch *B. pilosicoli* verursachten porcinen intestinalen Spirochätose (Colitis) und der durch *L. intracellularis* verursachten porcinen proliferativen Enteropathie (Ileitis) als wirksam erwiesen. Erhöhte MHK gegen *B.-hyodysenteriae*-Isolate in verschiedenen europäischen Mitgliedstaaten lassen Bedenken aufkommen, da es nur eine begrenzte Anzahl an Antibiotika zur Behandlung von Schweinedysenterie gibt.

Denagard 45 % hat sich außerdem bei der Behandlung der durch *M. hyopneumoniae* verursachten enzootischen Pneumonie, einschließlich Infektionen mit Komplikationen aufgrund von *Pasteurella multocida*, als wirksam erwiesen. Die Resistenzsituation für diese Pathogene wurde als positiv erachtet. Denagard 45 % ist darüber hinaus bei der Behandlung der durch *A. pleuropneumoniae* verursachten Pleuropneumonie bei Schweinen wirksam.

Es liegt wenig Evidenz für schwere Nebenwirkungen vor, außer es wird zusammen mit den inkompatiblen ionophoren Kokzidiostatika Monensin, Salinomycin und Narasin angewendet. Sofern die kombinierte Anwendung mit diesen Ionophoren vermieden wird, insbesondere bei Masthühnern, hat sich Denagard 45 % bei der Behandlung von durch *M. gallisepticum*, *M. synoviae* und/oder *M. meleagridis* verursachter Aerosacculitis, Synovitis und Sinusitis bei Hühnern und Puten als sicher und wirksam erwiesen. Die Wasseraufnahme kann bei Hühnern und Puten während der Verabreichung von Tiamulin über das Trinkwasser verringert sein und eine Eingaberate von 250 ppm darf nicht überschritten werden.

Die Risiken für Anwender wurden als gering erachtet und es wurden angemessene Informationen in die Produktinformationen aufgenommen, um die Sicherheit der Anwender sicherzustellen.

Es wurden zufriedenstellende Wartezeiten festgelegt, um die Verbrauchersicherheit zu gewährleisten.

Das allgemeine Nutzen-Risiko-Verhältnis von Denagard 45 % wurde vorbehaltlich der empfohlenen Änderungen an der Produktinformation (siehe Anhang III) als positiv eingestuft.

Gründe für die Änderung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Geltungsbereich des Verfahrens war nach Auffassung des CVMP die Harmonisierung der Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.
- Der CVMP berücksichtigte die von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Etikettierung und Packungsbeilage und prüfte sämtliche eingereichten Daten.

empfahl der CVMP die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Denagard 45 % und zugehörigen Bezeichnungen wie in Anhang I dargelegt für die in Anhang III aufgeführte Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, der Etikettierung und der Packungsbeilage.

Anhang III

Zusammenfassung der Merkmale des Tierarzneimittels, Kennzeichnung und Packungsbeilage

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES TIERARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES TIERARZNEIMITTELS

Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Tiamulinhydrogenfumarat 450 mg/g
(entspricht 365 mg/g Tiamulin)

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser
Weißes bis blassgelbes Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Zieltierarten

Schweine
Hühner
Puten

4.2 Anwendungsgebiete unter Angabe der Zieltierarten

Schweine

i) Behandlung von Schweinedysenterie hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

ii) Behandlung von Porciner Intestinaler Spirochätose (Colitis) verursacht durch *Brachyspira pilosicoli*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

iii) Behandlung von Porciner Proliferativer Enteropathie (Ileitis) verursacht durch *Lawsonia intracellularis*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

iv) Behandlung und Metaphylaxe von enzootischer Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* einschließlich Infektionen, die durch *Pasteurella multocida* kompliziert werden und die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

v) Behandlung von Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

Hühner

Behandlung und Metaphylaxe der Chronic Respiratory Disease verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* sowie der Luftsackentzündung und der infektiösen Synovitis verursacht durch *Mycoplasma*

synoviae, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

Puten

Behandlung und Metaphylaxe von infektiöser Sinusitis und Luftsackentzündung verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

4.3 Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Schweinen, Hühnern und Puten, wenn diese Monensin, Narasin oder Salinomycin innerhalb von 7 Tagen vor, während oder 7 Tagen nach der Behandlung mit Tiamulin erhalten sollen. Schwere Wachstumsdepression oder Todesfälle können die Folge sein.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

Siehe auch Abschnitt 4.8 über Wechselwirkungen zwischen Tiamulin und Ionophoren.

4.4 Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart

Tiere, die eine verminderte Wasseraufnahme zeigen und/oder in geschwächtem Zustand sind, sollten parenteral behandelt werden.

Die Wasseraufnahme beim Geflügel kann während der Anwendung von Tiamulin vermindert sein. Dies scheint konzentrationsabhängig zu sein: 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat (equivalent zu 1,11 g des Tierarzneimittels) in 4 Liter Wasser vermindern die Wasseraufnahme bei Hühnern um circa 10 % und 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat (equivalent zu 1,11 g des Tierarzneimittels) in 2 Liter Wasser vermindern die Wasseraufnahme um circa 15 %.

Dies scheint keine negativen Auswirkungen auf die Gesamtleistung der Tiere oder die Wirksamkeit des Tierarzneimittels zu haben, allerdings sollte die Wasseraufnahme, besonders bei heißer Witterung, in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei Puten ist dieser Effekt noch ausgeprägter - hierbei kommt es zu einer circa 20%igen Reduktion der Wasseraufnahme. Daher wird empfohlen, die Konzentration von 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat in 2 Litern Trinkwasser nicht zu überschreiten.

4.5 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf Basis eines Empfindlichkeitstests der isolierten Erreger der Tiere erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene), epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien basieren.

Eine unsachgemäße Verwendung des Tierarzneimittels kann das Vorkommen von Tiamulin-resistenten Erregern fördern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Der Anwender sollte persönliche Schutzausrüstung bestehend aus Schutzbrille und Handschuhen bei der Handhabung des Tierarzneimittels tragen, um Kontaminationen der Augen sowie der Haut zu vermeiden. Aufgrund der reizenden Eigenschaften des Tierarzneimittels wird auch empfohlen, eine Staubmaske zu tragen, um das Einatmen des Tierarzneimittels zu minimieren.

Bei dermalen Exposition oder versehentlichem Verschütten auf die Haut sollte die betroffene Stelle mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei versehentlichem Augenkontakt sollten die Augen mit Wasser gespült werden.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und das Etikett vorzuzeigen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tiamulin sollten mit dem Tierarzneimittel vorsichtig hantieren.

4.6 Nebenwirkungen (Häufigkeit und Schwere)

In sehr seltenen Fällen können bei Schweinen nach Anwendung von Tiamulin Rötungen oder schwache Ödeme der Haut auftreten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Trächtigkeit und Laktation:

Kann bei Schweinen während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.

Legegeflügel:

Kann bei Legehennen, Zuchthühnern sowie -puten verwendet werden.

4.8 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen

Tiamulin zeigt Wechselwirkungen mit Ionophoren wie Monensin, Salinomycin und Narasin und kann Symptome hervorrufen, die von einer Ionophorintoxikose nicht unterschieden werden können. Tiere sollten 7 Tage vor, während oder 7 Tage nach der Behandlung mit Tiamulin keine Produkte mit Monensin, Salinomycin oder Narasin erhalten.

Schwere Wachstumsdepression, Ataxie, Paralyse oder Todesfälle können auftreten.

Wenn Anzeichen von Wechselwirkungen auftreten, sind sofort sowohl die Verabreichung des Tiamulin-medikierten Trinkwassers als auch die Verabreichung von Ionophor-haltigem Futter einzustellen. Das Futter sollte entfernt und durch frisches Futter ersetzt werden, das keines der Antikokzidien Monensin, Salinomycin oder Narasin enthält.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tiamulin und den bivalenten Ionophor-Antikokzidien Lasalocid und Semduramicin scheint keine Wechselwirkungen zu verursachen, wohingegen die gleichzeitige Verwendung von Maduramicin zu leichter bis mittelgradiger Wachstumsdepression bei Hühnern führt. Dieser Zustand ist vorübergehend, und normalerweise tritt binnen 3-5 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit Tiamulin Besserung ein.

4.9 Dosierung und Art der Anwendung

Anleitung zur Herstellung der Tiamulin-Trinkwasser-Lösung:

Wenn große Mengen Wasser medikiert werden, sollte zuerst eine konzentrierte Lösung hergestellt und diese anschließend auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt werden.

Das Tiamulin-medikierte Trinkwasser ist täglich frisch zuzubereiten.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierung zu vermeiden, muss das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden. Die Aufnahme des medikierten Wassers ist vom Gesundheitszustand der Tiere abhängig. Um die korrekte Dosierung zu erreichen, muss die Tiamulinkonzentration dementsprechend angepasst werden.

Um Wechselwirkungen zwischen Ionophoren und Tiamulin zu vermeiden, sollten sich der Tierarzt und der Landwirt versichern, dass das Futter weder Salinomycin, Monensin noch Narasin enthält.

Im Falle von Hühnern und Puten sollte die Futtermühle, die das Geflügelfutter zur Verfügung stellt, darüber informiert werden, dass Tiamulin verwendet wird und dass diese Antikokzidien nicht im Futter enthalten sein und dieses auch nicht kontaminieren dürfen.

Das Futter sollte vor Gebrauch auf Ionophore getestet werden, wenn ein Verdacht auf eine Kontamination des Futters besteht.

Wenn eine Wechselwirkung auftritt, ist die Verabreichung von Tiamulin sofort zu beenden und das medikierte Wasser durch frisches Trinkwasser zu ersetzen. Verunreinigtes Futter ist schnellstens zu entfernen und durch Futter zu ersetzen, das keine Tiamulin-inkompatiblen Ionophore enthält.

Die Dosierung des aufzunehmenden Tierarzneimittels sollte gemäß nachstehender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht pro Tag)}}{\text{Mittlere tägliche Trinkwasseraufnahme (Liter) pro Tier}} \times \frac{\text{Mittleres Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{1} = \frac{\text{mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser}}$$

Schweine

i) Zur Behandlung von Schweinedysenterie hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*.

Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, abhängig von der Schwere der Infektion und/oder der Krankheitsdauer.

ii) Zur Behandlung von Porciner Intestinaler Spirochätose (Colitis) verursacht durch *Brachyspira pilosicoli*.

Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, abhängig von der Schwere der Infektion und/oder der Krankheitsdauer.

iii) Zur Behandlung von Porciner Proliferativer Enteropathie (Ileitis) verursacht durch *Lawsonia intracellularis*.

Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

iv) Zur Behandlung und Metaphylaxe von enzootischer Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* einschließlich Infektionen, die durch *Pasteurella multocida* kompliziert werden und die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Die Dosierung beträgt 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

v) Zur Behandlung von Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Die Dosierung beträgt 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Hühner

Zur Behandlung und Metaphylaxe der Chronic Respiratory Disease verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* sowie der Luftsackentzündung und der infektiösen Synovitis verursacht durch *Mycoplasma synoviae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Die Dosierung beträgt 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 55,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Puten

Zur Behandlung und Metaphylaxe von infektiöser Sinusitis und Luftsackentzündung verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis*.

Die Dosierung beträgt 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 88,9 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

4.10 Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel), falls erforderlich

Einzelne orale Dosen von 100 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht bei Schweinen verursachten Hyperpnoe und abdominales Unwohlsein. Bei 150 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht wurden bis auf eine beruhigende Wirkung keine Effekte auf das Zentralnervensystem beobachtet. Bei 55 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht, 14 Tage lang täglich verabreicht, traten vorübergehende Speichelbildung sowie leichte Magen-Darm-Reizung auf. Es wird angenommen, dass Tiamulinhydrogenfumarat eine angemessene therapeutische Breite bei Schweinen besitzt. Eine minimale, letale Dosis wurde nicht bestimmt.

Bei Geflügel besitzt Tiamulinhydrogenfumarat eine relative hohe therapeutische Breite, und die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung wird als gering betrachtet, besonders, da die Wasseraufnahme und dadurch auch die Aufnahme von Tiamulinhydrogenfumarat vermindert ist, wenn ungewöhnlich hohe Konzentrationen verabreicht werden. Die LD₅ beträgt 1090 mg/kg Körpergewicht bei Hühnern und 840 mg/kg Körpergewicht bei Puten.

Die klinischen Symptome akuter Vergiftungen bei Hühnern sind Lautgebung, klonische Krämpfe sowie Liegen in lateraler Position und bei Puten klonische Krämpfe, Liegen in lateraler oder dorsaler Position, Speichelbildung und Ptosis.

Wenn Anzeichen einer Vergiftung auftreten, ist mediziertes Wasser sofort zu entfernen und durch frisches Wasser zu ersetzen.

4.11 Wartezeit(en)

Schweine

Essbare Gewebe:	2 Tage (8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht)
Essbare Gewebe:	4 Tage (20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht)

Hühner

Essbare Gewebe:	2 Tage
Eier:	Null Tage

Puten

Essbare Gewebe:	6 Tage
-----------------	--------

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung / Pleuromutiline / Tiamulin
ATCvet-Code: QJ 01 XQ 01

Tiamulin ist ein bakteriostatisches, semi-synthetisches Antibiotikum, das zur Antibiotikagruppe der Pleuromutiline zählt und auf ribosomaler Ebene wirkt und die Proteinsynthese von Bakterien hemmt.

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Tiamulin zeigt eine ausgeprägte *in vitro*-Aktivität gegen porcine and aviäre *Mycoplasma*-Erreger sowie gegen gram-positive Aerobier (Streptokokken and Staphylokokken), Anaerobier (Clostridien), gram-negative Anaerobier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) und gram-negative Aerobier (*Actinobacillus pleuropneumoniae* und *Pasteurella multocida*).

Tiamulin wirkt auf Ebene der 70S-Ribosomen. Die primären Bindungsstellen befinden sich auf der 50S-Untereinheit. Tiamulin scheint die mikrobielle Proteinproduktion zu hemmen, indem es biochemisch inaktive Starterkomplexe bildet, die die Elongation der Polypeptidkette verhindern.

Bakterizide Konzentrationen können erreicht werden, hängen jedoch vom jeweiligen Bakterium ab. Sie liegen beim Zweifachen der MHK bei *Brachyspira hyodysenteriae* und *Actinobacillus pleuropneumoniae*, und beim 50- bis 100fachen des bakteriostatischen Levels bei *Staphylococcus aureus*. Die MHK-Verteilung von Tiamulin ist bimodal bei *Brachyspira hyodysenteriae*, was auf verringerte Empfindlichkeit einiger Stämme gegen Tiamulin schließen lässt. Aufgrund technischer Schwierigkeiten ist die Empfindlichkeit von *Lawsonia intracellularis* *in vitro* nicht einfach zu testen.

5.2 Angaben zur Pharmakokinetik

Schweine

Tiamulinhydrogenfumarat wird bei Schweinen nach oraler Verabreichung gut resorbiert (über 90 %) und weit im Körper verteilt. Nach einer einzelnen, oralen Dosis von 10 mg bzw. 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht betrug die Maximalkonzentration im Serum $C_{\max}$ 1,03 µg/ml bzw. 1,82 µg/ml im mikrobiologischen Assay, die $T_{\max}$ betrug 2 Stunden bei beiden Dosen. Tiamulin wird in der Lunge, den polymorphkernigen Leukozyten sowie in der Leber konzentriert, wo es metabolisiert und über die Galle (70 – 85 %) ausgeschieden wird. Der Rest wird über die Niere (15 – 30 %) ausgeschieden. Die Serumproteinbindung beträgt circa 30 %. Tiamulin, das weder resorbiert noch metabolisiert wurde, gelangt vom Darm weiter in den Dickdarm. Die Tiamulinkonzentration im Dickdarminhalt wurde bei Gabe von 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht auf 3,41 µg/ml geschätzt.

Hühner

Tiamulinhydrogenfumarat wird bei Hühnern nach oraler Verabreichung gut resorbiert (70-95%) und erreicht seine Maximalkonzentration innerhalb von 2-4 Stunden ($T_{\max}$ 2,85 Stunden). Nach einer Einzeldosis von 50 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht lag $C_{\max}$ im Serum bei 4,02 µg/ml im mikrobiologischen Assay und nach einer Dosis von 25 mg/kg bei 1,86 µg/ml. Bei acht Wochen alten Hühnern wurde während der Behandlungsdauer von 48 Stunden bei einer Trinkwasserkonzentration von 250 ppm (0,025 %) Tiamulinhydrogenfumarat ein gleitender Serumspiegel von 0,78 µg/ml (Bereich 1,4 – 0,45 µg/ml) bzw. bei 125 ppm (0,0125 %) ein gleitender Serumspiegel von 0,38 µg/ml (Bereich 0,65 – 0,2 µg/ml) festgestellt. Die Serumproteinbindung betrug circa 45 %. Tiamulin verteilt sich weit im Körper und konzentriert sich in der Leber und der Niere sowie in der Lunge (30fache Serumkonzentration). Die Exkretion erfolgt weitestgehend über die Galle (55 – 65 %) und Niere (15 – 30 %) hauptsächlich in Form mikrobiologisch inaktiver Metaboliten und mit 99 % der Dosis binnen 48 Stunden recht schnell.

Puten

Bei Puten sind die Serumspiegel niedriger: Nach Einzeldosen von 50 mg bzw. 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht lag die $C_{\max}$ im Serum bei 3,02 µg/ml bzw. 1,46 µg/ml. Diese Werte wurden innerhalb von 2-4 Stunden nach Verabreichung erreicht. Bei Zuchttieren betrug der mittlere Serumspiegel 0,36 µg/ml (Bereich 0,22 – 0,5 µg/ml) bei einer Trinkwasserkonzentration von 0,025 % Tiamulinhydrogenfumarat. Die Serumproteinbindung betrug circa 50 %.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Verzeichnis der sonstigen Bestandteile

Laktose

6.2 Wesentliche Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit des Tierarzneimittels im unversehrten Behältnis: 3 Jahre.

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach Verdünnen oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: Die Lösung ist 24 Stunden stabil.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Beschaffenheit des Behältnisses

Aluminiumfolienbeutel mit 55,6 g und 111,2 g

Vorgeformte Folienbeutel mit 1112 g und 5000 g

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung nicht verwendeter Tierarzneimittel oder bei der Anwendung entstehender Abfälle

Nicht verwendete Tierarzneimittel oder davon stammende Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Vorschriften zu entsorgen.

7. ZULASSUNGSINHABER

National zu ergänzen.

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

National zu ergänzen.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

National zu ergänzen.

10. STAND DER INFORMATION

National zu ergänzen.

VERBOT DES VERKAUFS, DER ABGABE UND/ODER DER ANWENDUNG

Nicht zutreffend.

ANHANG III
KENNZEICHNUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. KOMBINIERTE KENNZEICHNUNG - PACKUNGSBEILAGE

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS – KOMBINIERTE KENNZEICHNUNG ETIKETT UND PACKUNGSBEILAGE

LAMINierter ALUMINIUMSACK

1. Name und Anschrift des Zulassungsinhabers und, wenn unterschiedlich, des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Zulassungsinhaber:

National zu ergänzen.

Für die Chargenfreigabe verantwortlicher Hersteller:

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

2. Bezeichnung des Tierarzneimittels

Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner und Puten

Tiamulinhydrogenfumarat

3. Wirkstoff(e) und sonstige Bestandteile

Jedes g enthält:

Tiamulinhydrogenfumarat 450 mg

4. Darreichungsform

Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser

Weißes bis blassgelbes Granulat

5. Packungsgröße(n)

55,6 g

111,2 g

1112 g

5000 g

6. Anwendungsgebiet(e)

Schweine

- Behandlung von Schweinedysenterie hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

- Behandlung von Porciner Intestinaler Spirochätose (Colitis) verursacht durch *Brachyspira pilosicoli*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.
- Behandlung von Porciner Proliferativer Enteropathie (Ileitis) verursacht durch *Lawsonia intracellularis*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.
- Behandlung und Metaphylaxe von enzootischer Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* einschließlich Infektionen, die durch *Pasteurella multocida* kompliziert werden und die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.
- Behandlung von Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

Hühner

- Behandlung und Metaphylaxe der Chronic Respiratory Disease verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* sowie der Luftsackentzündung und der infektiösen Synovitis verursacht durch *Mycoplasma synoviae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

Puten

- Behandlung und Metaphylaxe von infektiöser Sinusitis und Luftsackentzündung verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Vor der Anwendung des Tierarzneimittels muss die Erkrankung in der Herde nachgewiesen sein.

7. Gegenanzeigen

Nicht anwenden bei Schweinen, Hühnern und Puten, wenn diese Monensin, Narasin oder Salinomycin innerhalb von 7 Tagen vor, während oder 7 Tagen nach der Behandlung mit Tiamulin erhalten sollen. Schwere Wachstumsdepression oder Todesfälle können die Folge sein.

Nicht anwenden bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile.

8. Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen können bei Schweinen nach Anwendung von Tiamulin Rötungen oder schwache Ödeme der Haut auftreten.

Die Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:

- Sehr häufig (mehr als 1 von 10 behandelten Tieren zeigen Nebenwirkungen)
- Häufig (mehr als 1 aber weniger als 10 von 100 behandelten Tieren)
- Gelegentlich (mehr als 1 aber weniger als 10 von 1000 behandelten Tieren)
- Selten (mehr als 1 aber weniger als 10 von 10.000 behandelten Tieren)
- Sehr selten (weniger als 1 von 10.000 behandelten Tieren, einschließlich Einzelfallberichte).

Falls Sie Nebenwirkungen, insbesondere solche, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt sind, bei Ihrem Tier feststellen, oder falls Sie vermuten, dass das Tierarzneimittel nicht gewirkt hat, teilen Sie dies bitte Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit.

9. Zieltierart(en)

Schweine
Hühner
Puten

10. Dosierung für jede Tierart, Art und Dauer der Anwendung

Zur Anwendung in Trinkwasser.

Anleitung zur Herstellung der Tiamulin-Trinkwasser-Lösung:

Wenn große Mengen Wasser medikiert werden, sollte zuerst eine konzentrierte Lösung hergestellt und diese anschließend auf die gewünschte Endkonzentration verdünnt werden.

Das Tiamulin-medikierte Trinkwasser ist täglich frisch zuzubereiten.

Um eine korrekte Dosierung zu gewährleisten und Unterdosierung zu vermeiden, muss das Körpergewicht so genau wie möglich bestimmt werden. Die Aufnahme des medikierten Wassers ist vom Gesundheitszustand der Tiere abhängig. Um die korrekte Dosierung zu erreichen, muss die Tiamulinkonzentration dementsprechend angepasst werden.

Die Dosierung des aufzunehmenden Tierarzneimittels sollte gemäß nachstehender Formel berechnet werden:

$$\frac{\text{Dosis (mg Tierarzneimittel pro kg Körpergewicht pro Tag)} \times \text{Mittleres Körpergewicht (kg) der zu behandelnden Tiere}}{\text{Mittlere tägliche Trinkwasseraufnahme (Liter) pro Tier}} = \text{mg Tierarzneimittel pro Liter Trinkwasser}$$

Schweine

i) Zur Behandlung von Schweinedysenterie hervorgerufen durch *Brachyspira hyodysenteriae*. Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, abhängig von der Schwere der Infektion und/oder der Krankheitsdauer.

ii) Zur Behandlung von Porciner Intestinaler Spirochätose (Colitis) verursacht durch *Brachyspira pilosicoli*. Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, abhängig von der Schwere der Infektion und/oder der Krankheitsdauer.

iii) Zur Behandlung von Porciner Proliferativer Enteropathie (Ileitis) verursacht durch *Lawsonia intracellularis*. Die Dosierung beträgt 8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich im Trinkwasser von Schweinen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

iv) Zur Behandlung und Metaphylaxe von enzootischer Pneumonie verursacht durch *Mycoplasma hyopneumoniae* sowie Infektionen, die durch *Pasteurella multocida* kompliziert werden und die gegenüber Tiamulin empfindlich sind. Die Dosierung beträgt 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

v) Zur Behandlung von Pleuropneumonie verursacht durch *Actinobacillus pleuropneumoniae*, die gegenüber Tiamulin empfindlich sind.

Die Dosierung beträgt 20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Hühner

Zur Behandlung und Metaphylaxe der Chronic Respiratory Disease verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum* sowie Luftsackentzündung und infektiöser Synovitis verursacht durch *Mycoplasma synoviae*.

Die Dosierung beträgt 25 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 55,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Puten

Zur Behandlung und Metaphylaxe von infektiöser Sinusitis und Kehlsackentzündung verursacht durch *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* und *Mycoplasma meleagridis*.

Die Dosierung beträgt 40 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 88,9 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht täglich an 3 bis 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

11. Hinweise für die richtige Anwendung

Um Wechselwirkungen zwischen Ionophoren und Tiamulin zu vermeiden, sollten sich der Tierarzt und der Landwirt versichern, dass das Futter weder Salinomycin, Monensin noch Narasin enthält.

Im Falle von Hühnern und Puten sollte die Futtermühle, die das Geflügelfutter zur Verfügung stellt, darüber informiert werden, dass Tiamulin verwendet wird. Dementsprechend sollten diese Antikokzidien weder im Futter enthalten noch das Futter damit kontaminiert sein.

Das Futter sollte vor der Verfütterung auf Ionophore getestet werden, wenn ein Verdacht auf Kontamination des Futters besteht.

Wenn eine Wechselwirkung auftritt, ist die Verabreichung von Tiamulin sofort zu beenden und frisches unmediziertes Trinkwasser anzubieten. Verunreinigtes Futter ist schnellstens zu entfernen und durch Futter zu ersetzen, das keine Tiamulin-inkompatiblen Ionophore enthält.

12. Wartezeit(en)

Schweine

Essbare Gewebe: 2 Tage (8,8 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 19,6 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht)

Essbare Gewebe: 4 Tage (20 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 44,4 mg des Tierarzneimittels)/kg Körpergewicht)

Hühner

Essbare Gewebe: 2 Tage

Eier: Null Tage

Puten

Essbare Gewebe: 6 Tage

13. Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C lagern.

Sie dürfen das Tierarzneimittel nach dem auf dem Etikett angegebenen Verfalldatum nach EXP nicht mehr anwenden.

14. Besondere Warnhinweise

Besondere Warnhinweise für jede Zieltierart:

Tiere, die eine verminderte Wasseraufnahme zeigen und/oder in geschwächtem Zustand sind, sollten parenteral behandelt werden.

Die Wasseraufnahme bei Geflügel kann während der Anwendung von Tiamulin vermindert sein.

Dies scheint konzentrationsabhängig zu sein: 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 1,11 g des Tierarzneimittels) in 4 Liter Wasser vermindern die Wasseraufnahme bei Hühnern um circa 10 % und 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat (entspricht 1,11 g des Tierarzneimittels) in 2 Liter Wasser vermindern die Wasseraufnahme um circa 15 %.

Dies scheint keine negativen Auswirkungen auf die Gesamtleistung der Tiere oder die Wirksamkeit des Tierarzneimittels zu haben, allerdings sollte die Wasseraufnahme, besonders bei heißer Witterung, in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Bei Puten ist dieser Effekt noch ausgeprägter - hierbei kommt es zu einer circa 20%igen Reduktion der Wasseraufnahme. Daher wird empfohlen, die Konzentration von 500 mg Tiamulinhydrogenfumarat in 2 Litern Trinkwasser nicht zu überschreiten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung bei Tieren

Die Anwendung des Tierarzneimittels sollte auf Basis eines Empfindlichkeitstests der isolierten Erreger der Tiere erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, sollte die Therapie auf lokalen (regional, auf Betriebsebene), epidemiologischen Informationen über die Empfindlichkeit der Zielbakterien basieren.

Eine unsachgemäße Verwendung des Tierarzneimittels kann das Vorkommen von Tiamulin-resistenten Erregern fördern.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für den Anwender

Der Anwender sollte persönliche Schutzausrüstung bestehend aus Schutzbrille und Handschuhen bei der Handhabung des Tierarzneimittels tragen, um Kontaminationen der Augen sowie der Haut zu vermeiden. Aufgrund der reizenden Eigenschaften des Tierarzneimittels wird auch empfohlen, eine Staubmaske zu tragen, um das Einatmen des Tierarzneimittels zu minimieren.

Bei dermalen Exposition oder versehentlichem Verschütten auf die Haut sollte die betroffene Stelle mit Seife und Wasser gewaschen werden. Bei versehentlichem Augenkontakt sollten die Augen mit Wasser gespült werden.

Bei versehentlicher Einnahme ist unverzüglich ein Arzt zu Rate zu ziehen und das Etikett vorzuzeigen.

Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Tiamulin sollten vorsichtig mit dem Tierarzneimittel hantieren.

Trächtigkeit und Laktation:

Kann bei Schweinen während der Trächtigkeit und Laktation angewendet werden.

Legegeflügel:

Kann bei Legehennen, Zuchthühnern sowie -puten verwendet werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und andere Wechselwirkungen:

Tiamulin zeigte Wechselwirkungen mit Ionophoren wie Monensin, Salinomycin und Narasin und kann Symptome hervorrufen, die von einer Ionophortoxikose nicht unterschieden werden können. Tiere sollten 7 Tage vor, während oder 7 Tage nach der Behandlung mit Tiamulin keine Produkte mit Monensin, Salinomycin oder Narasin erhalten.

Schwere Wachstumsdepression, Ataxie, Paralyse oder Todesfälle können auftreten.

Wenn Anzeichen von Wechselwirkungen auftreten, sind sofort sowohl die Verabreichung des Tiamulin-medikierten Trinkwassers als auch die Verabreichung von Ionophor-haltigem Futter einzustellen. Das Futter sollte entfernt und durch frisches Futter ersetzt werden, das keines der Antikokzidia Monensin, Salinomycin oder Narasin enthält.

Die gleichzeitige Verabreichung von Tiamulin und den bivalenten Ionophor-Antikokzidia Lasalocid und Semduramicin scheint keine Wechselwirkungen zu verursachen, wohingegen die gleichzeitige Verwendung von Maduramicin zu leichter bis mittelgradiger Wachstumsdepression bei Hühnern führt. Dieser Zustand ist vorübergehend, und normalerweise tritt binnen 3-5 Tagen nach Absetzen der Behandlung mit Tiamulin Besserung ein.

Überdosierung (Symptome, Notfallmaßnahmen, Gegenmittel):

Einzelne orale Dosen von 100 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht verursachte Hyperpnoe und abdominales Unwohlsein bei Schweinen. Bei 150 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht wurden bis auf eine beruhigende Wirkung keine Effekte auf das Zentralnervensystem beobachtet. Bei 55 mg Tiamulinhydrogenfumarat/kg Körpergewicht, 14 Tage lang täglich verabreicht, traten vorübergehende Speichelbildung sowie leichte Magen-Darm-Reizung auf. Es wird angenommen, dass Tiamulinhydrogenfumarat eine angemessene therapeutische Breite bei Schweinen besitzt. Eine minimale letale Dosis wurde nicht bestimmt.

Bei Geflügel besitzt Tiamulinhydrogenfumarat eine relative hohe therapeutische Breite und die Wahrscheinlichkeit einer Überdosierung wird als gering betrachtet, besonders, da die Wasseraufnahme und dadurch auch die Tiamulinhydrogenfumarataufnahme vermindert wird, wenn ungewöhnlich hohe Konzentrationen verabreicht werden. Die LD₅ beträgt 1090 mg/kg Körpergewicht bei Hühnern und 840 mg/kg Körpergewicht bei Puten.

Die klinischen Symptome akuter Vergiftungen bei Hühnern sind Lautgebung, klonische Krämpfe sowie Liegen in lateraler Position und bei Puten klonische Krämpfe, Liegen in lateraler oder dorsaler Position, Speichelbildung und Ptosis.

Wenn Anzeichen einer Vergiftung auftreten, ist mediziertes Wasser sofort zu entfernen und durch frisches Wasser zu ersetzen.

Inkompatibilitäten:

Keine bekannt.

15. Besondere Vorsichtsmassnahmen für die Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel oder von Abfallmaterialien, sofern erforderlich

Die Entsorgung von Abfallmaterialien ist entsprechend den nationalen Vorschriften durchzuführen.

16. Genehmigungsdatum der Packungsbeilage

National zu ergänzen.

17. Weitere Angaben

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Falls weitere Informationen über das Tierarzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem Zulassungsinhaber in Verbindung.

18. Vermerk „Für Tiere“ sowie Bedingungen oder Beschränkungen für eine sichere und wirksame Anwendung des Tierarzneimittels, sofern zutreffend

Für Tiere. Verschreibungspflichtig.

19. Kinderwarnhinweis „Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren“

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

20. Verfalldatum

EXP {Monat/Jahr}

Haltbarkeit nach erstmaligem Öffnen/Anbruch des Behältnisses: 3 Monate.

Haltbarkeit nach Verdünnen oder Rekonstitution gemäß den Anweisungen: Die Lösung ist 24 Stunden stabil.

21. Zulassungsnummer(n)

National zu ergänzen.

22. Chargenbezeichnung des Herstellers

Ch.-B. {Nummer}