

Παράρτημα Ι

Κατάλογος ονομάτων, φαρμακοτεχνικών μορφών, περιεκτικότητας των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ειδών ζώων, οδού χορήγησης, Κατόχων αδείας κυκλοφορίας στα Κράτη Μέλη.

Κράτος Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχοι Αδειών Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Είδη ζώων	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος
Βέλγιο	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Χοίροι	Από του στόματος
Βέλγιο	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος
Βέλγιο	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος
Τσεχία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες (κρεοπαραγωγής, πουλάδες, ωποτόκες και αναπαραγωγής), ινδόρνιθες (κρεοπαραγωγής και αναπαραγωγικά πτηνά)	Από του στόματος
Φινλανδία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία	Χοίροι	Από του στόματος χορήγηση με το πόσιμο νερό
Γερμανία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Κοκκία	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Με πόσιμο νερό

Κράτος Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχοι Αδειών Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Είδη ζώων	Οδός χορήγησης
Γερμανία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Κοκκία	Χοίροι	Χορήγηση με το πόσιμο νερό ή την τροφή
Ελλάδα	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος
Ουγγαρία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belseleges oldathoz A.U.V.	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Χορήγηση με το πόσιμο νερό
Ιταλία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Λετονία	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Υδατοδιαλυτά κοκκία	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Χορήγηση με το πόσιμο νερό
Λιθουανία	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Υδατοδιαλυτά κοκκία	Χοίροι, όρνιθες (κρεοπαραγωγής, πουλάδες αντικατάστασης, ωστόκες και αναπαραγωγής), ινδόρνιθες (κρεοπαραγωγής και αναπαραγωγής)	Από του στόματος

Κράτος Μέλος ΕΥ/ΕΕΑ	Κάτοχοι Αδειών Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Είδη ζώων	Οδός χορήγησης
Ολλανδία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με το πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Πολωνία	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulát dla świń, kur i indyków	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος χορήγηση
Πορτογαλία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Πόσιμα κοκκία	Χοίροι, όρνιθες (κρεοπαραγωγής, ορνίθια πάχυνσης, ωτόκες / αναπαραγωγής), ινδόρνιθες (για πάχυνση και αναπαραγωγή)	Από του στόματος χορήγηση με το πόσιμο νερό
Ρουμανία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες (κρεοπαραγωγής, πουλάδες αντικατάστασης, ωτόκες και αναπαραγωγής), ινδόρνιθες (κρεοπαραγωγής και αναπαραγωγής)	Με το πόσιμο νερό
Σλοβακία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι, όρνιθες (κρεοπαραγωγής, ωτόκες και αναπαραγωγής), ινδόρνιθες	Από του στόματος

Κράτος Μέλος EU/ΕΕΑ	Κάτοχοι Αδειών Κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Περιεκτικότη τα	Φαρμακοτεχνι κή μορφή	Είδη ζώων	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη	450 mg/g	Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό	Χοίροι Όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Denagard 45% και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλέπε Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το Denagard 45% και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του είναι κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα υπό μορφή κοκκίων προς χρήση στο πόσιμο νερό για χοίρους, όρνιθες και ινδόρνιθες, τα οποία περιέχουν 450 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης ως δραστικής ουσίας ανά γραμμάριο προϊόντος. Η όξινη φουμαρική τιαμουλίνη είναι βακτηριοστατικό ημισυνθετικό αντιβιοτικό της ομάδας των πλευρομουτιλινών και δρα σε επίπεδο ριβοσωμάτων αναστέλλοντας την πρωτεϊνοσύνθεση στα βακτήρια. Η τιαμουλίνη έχει επιδείξει υψηλό επίπεδο δραστηριότητας *in vitro* κατά των ειδών *Mycoplasma* των χοίρων και των πτηνών, καθώς και των θετικών κατά gram αερόβιων (στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι), αναερόβιων (κλωστρίδια), αρνητικών κατά gram αναερόβιων (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) και αρνητικών κατά gram αερόβιων (*Actinobacillus pleuropneumoniae* και *Pasteurella multocida*) μικροοργανισμών.

Στις 25 Αυγούστου 2015, η Γερμανία υπέβαλλε στην CVMP/στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων κοινοποίηση της διαδικασίας παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 34 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/EK για το Denagard 45% και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του (εφεξής καλούμενα Denagard 45%). Η Γερμανία παρέπεμψε το ζήτημα λόγω των αποκλινοσών εθνικών αποφάσεων που έχουν ληφθεί από τα κράτη μέλη της ΕΕ, οι οποίες οδηγούν σε ανακολουθίες στις πληροφορίες προϊόντος για το Denagard 45%.

Οι βασικοί τομείς της δυσαρμονίας στις υφιστάμενες πληροφορίες προϊόντος σχετίζονται με τα είδη προορισμού, τις ενδείξεις, τη δοσολογία και τους χρόνους αναμονής.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Είδος προορισμού χοίροι, ενδείξεις και δοσολογία

Για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *Brachyspira hyodysenteriae*. Η παρουσία νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

- Δοσολογία: 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης ή/και τη διάρκεια της νόσου.

Η ένδειξη για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *B. hyodysenteriae* επαναξιολογήθηκε μέσω μιας ανασκόπησης της βιβλιογραφίας και ιδιοκτησιακών δεδομένων για την ευαισθησία *in vitro*, καθώς και παλαιών κλινικών μελετών.

Σε ευρωπαϊκά απομονωθέντα στελέχη που συλλέχθηκαν μεταξύ 1990 και 2012 η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) κυμάνθηκε από $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ έως >16 $\mu\text{g/ml}$, με τιμή MIC₅₀ της τάξης των $\leq 0,063$ $\mu\text{g/ml}$ έως 4 $\mu\text{g/ml}$ και τιμή MIC₉₀ της τάξης των $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ έως >16 $\mu\text{g/ml}$. Η επιδημιολογική τιμή αποκοπής ή η τιμή MIC φυσικού τύπου ήταν περίπου 0,5 $\mu\text{g/ml}$, ενώ οι τιμές MIC αντοχής φαίνονταν να ξεκινούν στα $>2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Οι αυξημένες MIC εναντίον των απομονωθέντων στελεχών του *B. hyodysenteriae* στα διάφορα ευρωπαϊκά κράτη μέλη εγείρουν ανησυχίες, καθώς απομένει περιορισμένος μόνο αριθμός αντιμικροβιακών παραγόντων για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων.

Η κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *B. hyodysenteriae* καταδείχθηκε σε δύο μελέτες τεχνητής μόλυνσης και σε μια σειρά έξι επιτόπιων δοκιμών. Σε αυτές τις μελέτες, οι δόσεις εκφράστηκαν ως συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό. Οι πραγματικές δόσεις σε mg/kg σωματικού βάρους μπορούσαν μόνο να εκτιμηθούν. Στα 60 ppm όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης, ισοδύναμα με 8-9 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενα για τρεις έως πέντε ημέρες, οι μολυσμένοι χοίροι έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στα κλινικά καταληκτικά σημεία, στα παθολογικά σημεία και εκκρίωση του *B. hyodysenteriae*.

Από αυτά τα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι το Denagard 45% σε δόση 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για τρεις έως πέντε συνεχείς ημέρες θα ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το *B. hyodysenteriae*.

Θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *Brachyspira pilosicoli*. Η παρουσία νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

- Δοσολογία: 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης ή/και τη διάρκεια της νόσου.

Η ένδειξη για την εντερική σπειροχαιτώση (κολίτιδα) των χοίρων που προκαλείται από το *B. pilosicoli* υποστηρίχθηκε από δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και από επιτόπιες μελέτες.

Η ευαισθησία του *B. pilosicoli* στην τιαμουλίνη διερευνήθηκε σε τρεις μελέτες.

Εξετάστηκαν ενενήντα τρία απομονωθέντα στελέχη του *B. pilosicoli* που συλλέχθηκαν στη Σουηδία (Pringle *et al.* 2006¹), 33 απομονωθέντα στελέχη που συλλέχθηκαν στο Ην. Βασίλειο, την Ισπανία και τη Γερμανία (ιδιοκτησιακά δεδομένα του ΚΑΚ 2008), καθώς και 324 απομονωθέντα στελέχη που συλλέχθηκαν στη Σουηδία μεταξύ 2002 και 2010 (Pringle *et al.* 2012²). Σε αυτές τις μελέτες, οι τιμές MIC κυμάνθηκαν από $\leq 0,008$ -64 $\mu\text{g/ml}$, με τιμές MIC₅₀ της τάξης των $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ έως και 0,125 $\mu\text{g/ml}$ και τιμές MIC₉₀ της τάξης των 0,25 $\mu\text{g/ml}$ έως και 8 $\mu\text{g/ml}$. Η επιδημιολογική τιμή αποκοπής ή η MIC φυσικού τύπου ήταν περίπου $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, ενώ οι τιμές MIC αντοχής φαίνονταν να ξεκινούν στα 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (μεταλλαγμένο στέλεχος πρώτου σταδίου) και τα 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (μεταλλαγμένο στέλεχος δεύτερου σταδίου) (ιδιοκτησιακά δεδομένα του ΚΑΚ 2008).

Η κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από το *B. pilosicoli* καταδείχθηκε σε τρεις επιτόπιες δοκιμές. Χορηγήθηκε τιαμουλίνη σε ποσοστό ενσωμάτωσης 100 ppm (ισοδύναμα με 5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους) και σε δόσεις των 8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους για πέντε έως δέκα ημέρες. Τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία έδειξαν σημαντική βελτίωση στα κλινικά καταληκτικά σημεία, όπως η βαθμολογία διάρροιας, η αποτελεσματικότητα επεξεργασίας της ζωοτροφής, η μέση ημερήσια αύξηση βάρους, ενώ η αποβολή του βακτηρίου σταμάτησε εντελώς (δεν εξετάστηκε σε όλες τις μελέτες). Δεν ήταν διαθέσιμες συγκεκριμένες μελέτες τεχνητής πρόκλησης.

Από αυτά τα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι το Denagard 45% σε δόση 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για τρεις έως πέντε συνεχείς ημέρες θα ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από το *B. pilosicoli*.

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.

Για τη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδα) που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *Lawsonia intracellularis*. Η παρουσία νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

- Δοσολογία: 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 5 συνεχείς ημέρες.

Η ένδειξη για τη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδα) που προκαλείται από *L. intracellularis* υποστηρίχθηκε από δεδομένα ευαισθησίας *in vitro*, μελέτες τεχνητής μόλυνσης και μια επιτόπια δοκιμή.

Ο έλεγχος ευαισθησίας του *L. intracellularis* είναι δύσκολος, δεδομένου ότι πρόκειται για υποχρεωτικά ενδοκυτταρικό μικροοργανισμό. Τα διαθέσιμα δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* προς υποστήριξη της ένδειξης είναι περιορισμένα. Οι McOrist *et al.* (1995)³ εξέτασαν τρία στελέχη του *L. intracellularis* και διαπίστωσαν ότι η ενδοκυτταρική MIC (iMIC) και η εξωκυτταρική MIC (eMIC) της τιαμουλίνης ήταν 4 µg/ml. Οι McOrist και Gebhart (1995)⁴ εντόπισαν μια ενδοκυτταρική ελάχιστη βακτηριοκτόνο συγκέντρωση (iMBC) της τάξης των <2 µg/ml σε ένα άλλο στέλεχος. Οι Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵, εξέτασαν 10 απομονωθέντα στελέχη του *L. intracellularis* (έξι από τις Η.Π.Α., τέσσερα από την Ευρώπη). Η iMIC₅₀ ήταν 0,125 µg/ml, η iMIC₉₀ ήταν 0,125 µg/ml με εύρος iMIC της τάξης των 0,125-0,5 µg/ml. Η eMIC₅₀ ήταν 4,0 µg/ml, η eMIC₉₀ ήταν 8,0 µg/ml με εύρος eMIC της τάξης των 1,0-32 µg/ml. Λαμβανομένου υπόψη του συνόλου των διαθέσιμων δεδομένων, η επιδημιολογική τιμή αποκοπής φαινόταν να είναι στο 0,5 µg/ml, ενώ τα λιγότερο ευαίσθητα στελέχη συνέκλιναν στα ≥2,0 µg/ml. Επί του παρόντος, έχουν ελεγχθεί περαιτέρω απομονωθέντα στελέχη από την Κορέα (Yeh *et al.*, 2011)⁶, τη Βραζιλία και την Ταϊλάνδη (ιδιοκτησιακά δεδομένα του ΚΑΚ, 2016). Ένας αριθμός απομονωθέντων στελεχών στην Κορέα και την Ταϊλάνδη ενδέχεται να έχει υψηλότερες τιμές iMIC από ό,τι αναφέρθηκε προηγουμένως στην ΕΕ και τις Η.Π.Α. από τους Wattanaphansak *et al.* (2009). Αυτό υποδεικνύει ότι μπορεί να υπάρχει μειωμένη ευαισθησία μεμονωμένων στελεχών του *Lawsonia*, αλλά, καθώς δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες στην ΕΕ αναφορικά με αποτυχίες στη θεραπεία της ειλεΐτιδας, υποδηλώνει ότι αυτή η μειωμένη ευαισθησία δεν έχει αναπτυχθεί εκτενώς στην ΕΕ. Τα δεδομένα αναφορικά με την τιμή MIC της τιαμουλίνης που προσδιορίστηκαν για τα διαθέσιμα στην ΕΕ στελέχη του *Lawsonia* είναι όλα χαμηλότερα από την εκτιμώμενη περιεκτικότητα του ειλεού σε τιαμουλίνη της τάξης των 0,63 µg/ml.

Η κλινική αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδας) που προκαλείται από *L. intracellularis* καταδείχθηκε σε τρεις μελέτες τεχνητής μόλυνσης και σε μία επιτόπια δοκιμή. Σε αυτές τις μελέτες, οι δόσεις εκφράστηκαν ως συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό. Οι πραγματικές δόσεις σε mg/kg σωματικού βάρους εκτιμήθηκαν στα 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους. Χορηγούμενες για πέντε ημέρες, αυτές οι δόσεις επέφεραν σημαντική βελτίωση στα κλινικά καταληκτικά σημεία (π.χ. αποτελεσματικότητα αξιοποίησης της ζωοτροφής, μέση ημερήσια αύξηση βάρους, βαθμολογία διάρροιας) και στα παθολογικά σημεία, αν και δεν ήταν δυνατή η επίτευξη πλήρους εκκρίζωσης του *L. intracellularis*.

Από αυτά τα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι το Denagard 45% σε δόση 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για πέντε συνεχείς ημέρες θα

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.

ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδας) που προκαλείται από το *L. intracellularis*.

Θεραπεία και μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από το *Mycoplasma hyorhneumoniae*, συμπεριλαμβανομένων των επιπλεγμένων από την ευαίσθητη στην τιαμουλίνη *Pasteurella multocida* λοιμώξεων. Η παρουσία νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

- Δοσολογία: 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για 5 συνεχείς ημέρες.

Η ένδειξη για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από το *M. hyorhneumoniae*, συμπεριλαμβανομένων των επιπλεγμένων από την *P. multocida* λοιμώξεων, υποστηρίχθηκε από δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* από το ευρωπαϊκό πρόγραμμα MycoPath I, από ιδιοκτησιακές κλινικές μελέτες και από τη βιβλιογραφία.

Σε ευρωπαϊκά απομονωθέντα στελέχη, η τιαμουλίνη έδειξε υψηλή δραστηριότητα εναντίον του *M. hyorhneumoniae*, με MIC₅₀ της τάξης των 0,016 µg/ml, MIC₉₀ της τάξης των 0,062 µg/ml και εύρος MIC από 0,002-0,125 µg/ml (πρόγραμμα MycoPath I, 2014). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν από άλλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τα έτη 1997 - 2014 με τη MIC₅₀ να κυμαίνεται από ≤0,015 µg/ml - 0,06 µg/ml, τη MIC₉₀ από 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml και εύρη MIC της τάξης των 0,002-0,125 µg/ml. Τα μοτίβα ευαισθησίας που προσδιορίστηκαν σε αυτές τις μελέτες ήταν μοτίβα φυσικού τύπου, κάτι που υποδεικνύει ότι δεν είχε αναπτυχθεί αντοχή κατά την περίοδο που διερευνήθηκε.

Η θεραπεία της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από *M. hyorhneumoniae* διερευνήθηκε σε δύο μελέτες τεχνητής μόλυνσης και σε μια σειρά οκτώ επιτόπιων δοκιμών. Οι δόσεις που χορηγήθηκαν κυμάνθηκαν από 8,8–20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους για 5 ημέρες. Οι χαμηλότερες δόσεις των 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους θεωρήθηκε ότι παρουσίασαν ανασταλτική/βακτηριοστατική δράση στο επίπεδο της MIC₉₀. Οι υψηλότερες δόσεις, χορηγούμενες στο πόσιμο νερό, είχαν μυκοπλασμοκτόνο δράση στο επίπεδο της MIC₉₀, μείωσαν τις πνευμονικές βλάβες και, σε ορισμένες περιπτώσεις, εξάλειψαν τον μικροοργανισμό.

Από αυτά τα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι το Denagard 45% σε δόση 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για πέντε συνεχείς ημέρες θα ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από το *M. hyorhneumoniae*, συμπεριλαμβανομένων των επιπλεγμένων από την *P. multocida* λοιμώξεων.

Θεραπεία της πλευροπνευμονίας που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Η παρουσία νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

- Δοσολογία: 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για 5 συνεχείς ημέρες.

Η ένδειξη πλευροπνευμονία που προκαλείται από *A. pleuropneumoniae* υποστηρίχθηκε από δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* και από μελέτες τεχνητής μόλυνσης.

Σε ευρωπαϊκά απομονωθέντα στελέχη που συλλέχθηκαν μεταξύ 2009 και 2012 στο πλαίσιο του προγράμματος VetPath III, προσδιορίστηκαν οι ακόλουθες MIC της τιαμουλίνης: MIC₅₀ της τάξης των 8,0 µg/ml, MIC₉₀ της τάξης των 16 µg/ml, εύρος MIC της τάξης των 2,0-16 µg/ml. Η MIC₅₀ θεωρήθηκε υψηλή, αλλά τα απομονωθέντα στελέχη παρουσίασαν φυσικού τύπου μοτίβα ευαισθησίας, κάτι που υποδήλωνε απουσία αντοχής. Δεδομένα που αναφέρθηκαν από περαιτέρω μελέτες (Felmingham, 2009⁷,

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

Kuzerova *et al.*, 2011⁸) επιβεβαιώνουν αυτά τα ευρήματα με MIC₅₀ και MIC₉₀ της τάξης των 8 µg/ml και των 16 µg/ml αντίστοιχα, και εύρη MIC της τάξης των 0,25-16 µg/ml και 0,5-64 µg/ml. Οι MIC της τιμουλίνης είναι υψηλές έναντι του *A. pleuropneumoniae*. Το ενιαίο μοτίβο ευαισθησίας υποδηλώνει ότι έως σήμερα υπάρχει μικρή ανάπτυξη αντοχής. Η επιδημιολογική τιμή αποκοπής θεωρήθηκε ότι είναι στα 16 µg/ml, τιμή που αντιστοιχεί με το τρέχον πρότυπο του Ινστιτούτου κλινικών και εργαστηριακών προτύπων (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Διενεργήθηκαν μελέτες τεχνητής πρόκλησης με χρήση ποσοστών ενσωμάτωσης της τιμουλίνης στο πόσιμο νερό που κυμαίνονταν από 120 έως 180 ppm, τα οποία ισοδυναμούσαν με δόσεις 20 έως 40 mg όξινης φουμαρικής τιμουλίνης/kg σωματικού βάρους. Σε χαμηλότερες δόσεις (20 mg), παρατηρήθηκαν δοσοεξαρτώμενες ελαττώσεις στη θνησιμότητα, στη μέση έκταση των πνευμονικών βλαβών και στην εκ νέου απομόνωση του *A. Pleuropneumoniae*, αλλά δεν παρατηρήθηκε πλήρης κλινική ίαση. Σε υψηλότερες δόσεις (40 mg), δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι, παρατηρήθηκαν σημαντικά μειωμένες βαθμολογίες πνευμονικών βλαβών και δεν παρατηρήθηκε εκ νέου απομόνωση του *A. pleuropneumoniae*, κάτι που υποδεικνύει ισχυρή βακτηριοκτόνο δράση.

Από αυτά τα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι το Denagard 45% σε δόση 20 mg όξινης φουμαρικής τιμουλίνης (ισοδύναμα με 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για πέντε συνεχείς ημέρες θα ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία της πλευροπνευμονίας που προκαλείται από το *A. pleuropneumoniae*.

Είδος προορισμού όρνιθες, ενδείξεις και δοσολογία

Θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από *Mycoplasma gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της μολυσματικής αρθροθυλακίτιδας που προκαλούνται από *Mycoplasma synoviae*, τα οποία είναι ευαίσθητα στην τιμουλίνη. Η παρουσία νόσου στο σμήνος πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

- Δοσολογία: 25 mg όξινης φουμαρικής τιμουλίνης (ισοδύναμα με 55,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες.

Οι ενδείξεις στις όρνιθες υποστηρίχθηκαν από δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* από τρεις μελέτες και από διάφορες μελέτες τεχνητής μόλυνσης και επιτόπιες μελέτες.

Η ευαισθησία *in vitro* του *M. gallisepticum* και του *M. synoviae* από όρνιθες και ινδόρνιθες ελέγχθηκε σε δύο μελέτες με απομονωθέντα στελέχη από ευρωπαϊκά κράτη μέλη, τα οποία συλλέχθηκαν τα έτη 2005-2007 και 2010-2013, καθώς και σε μία μελέτη με παγκόσμια απομονωθέντα στελέχη που συλλέχθηκαν πριν από το 1997. Στα παλαιότερα ευρωπαϊκά δεδομένα υπήρχε μεγαλύτερο εύρος τιμών MIC για το *M. gallisepticum* (≤0,004 και >256 µg/ml) με MIC₅₀ της τάξης των 0,008 µg/ml και MIC₉₀ της τάξης του 1 µg/ml. Απομονώθηκαν τρία διαφορετικά πολυανθεκτικά στελέχη. Για το *M. synoviae*, οι τιμές MIC κυμαίνονταν από 0,004 έως 0,5 µg/ml με MIC₅₀ της τάξης των 0,125 µg/ml και MIC₉₀ της τάξης των 0,25 µg/ml.

Στα νεότερα ευρωπαϊκά στελέχη και στα παλαιότερα παγκόσμια απομονωθέντα στελέχη, τα εύρη των τιμών MIC ήταν παρόμοια για το *M. gallisepticum*, κυμαινόμενα από 0,001 – 0,037 µg/ml με MIC_{50s} της τάξης των 0,001 και 0,008 µg/ml και MIC_{90s} της τάξης των 0,025 και 0,031 µg/ml. Δεν βρέθηκαν ανθεκτικά στελέχη. Για το *M. synoviae*, οι τιμές MIC κυμαίνονταν από 0,05 έως 0,5 µg/ml με τιμές MIC₅₀ της τάξης των 0,1 µg/ml και MIC₉₀ της τάξης των 0,25 µg/ml.

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.

Εννέα παλαιότερες μελέτες τεχνητής μόλυνσης και τρεις παλαιές επιτόπιες μελέτες παρουσιάστηκαν προς υποστήριξη της ένδειξης «θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από το *M. gallisepticum*».

Διενεργήθηκαν μελέτες τεχνητής πρόκλησης με χρήση ποσοστών ενσωμάτωσης της τιαμουλίνης στο πόσιμο νερό που κυμαίνονταν από 60 έως 250 ppm ή εκτιμώμενες δόσεις από 10 έως 64,2 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης /kg σωματικού βάρους. Στις επιτόπιες δοκιμές η τιαμουλίνη χορηγήθηκε σε ποσοστά ενσωμάτωσης 125 – 250 ppm και σε εκτιμώμενες δόσεις από 13,3 – 32,5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης /kg σωματικού βάρους για τρεις ημέρες. Δόσεις της τάξης μόλις των 10 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης /kg σωματικού βάρους χορηγούμενες από το στόμα με γαστρικό καθετήρα έδωσαν εξαιρετικά μικροβιολογικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιήθηκαν για πρόληψη/μεταφύλαξη, αλλά για τη θεραπεία απαιτήθηκαν πολύ υψηλότερες δόσεις. Με τα 250 ppm όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης χορηγούμενα για τρεις ημέρες καταδείχθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στα κλινικά καταληκτικά σημεία, τα παθολογικά σημεία και την εκρίζωση του *M. gallisepticum*.

Από αυτά τα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι το Denagard 45% σε δόση 25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 55,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για τρεις έως πέντε συνεχείς ημέρες θα ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από το *M. gallisepticum*.

Αναφορικά με την ένδειξη «θεραπεία και μεταφύλαξη της νόσου των αεροφόρων σάκων και της μολυσματικής αρθροθυλακίτιδας που προκαλούνται από *M. synoviae*», προς υποστήριξη της αξίωσης παρουσιάστηκαν δύο μελέτες τεχνητής μόλυνσης, καθώς και δύο παλαιές και μία νέα επιτόπια μελέτη. Οι μελέτες τεχνητής μόλυνσης διενεργήθηκαν με χρήση ποσοστών ενσωμάτωσης της τιαμουλίνης στο πόσιμο νερό που κυμαίνονταν από 60 έως 250 ppm ή εκτιμώμενες ημερήσιες δόσεις από 15,4 έως 64,2 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης /kg σωματικού βάρους. Στις επιτόπιες μελέτες, η τιαμουλίνη χορηγήθηκε σε ποσοστά ενσωμάτωσης 125 – 250 ppm ή ημερήσιες δόσεις από 12,7 έως 59,7 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους για τρεις ημέρες. Δόσεις της τάξης μόλις των 10 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης /kg σωματικού βάρους χορηγούμενες από το στόμα με γαστρικό καθετήρα έδωσαν εξαιρετικά μικροβιολογικά αποτελέσματα όταν χρησιμοποιήθηκαν για πρόληψη/μεταφύλαξη, αλλά για τη θεραπεία απαιτήθηκαν πολύ υψηλότερες δόσεις. Η επιτόπια έκθεση στην τιαμουλίνη περίπου στον προτεινόμενο ρυθμό δόσης των 25 mg/kg σωματικού βάρους απέδωσε μικροβιολογική ανταπόκριση της τάξης του 100%.

Η CVMP συμφώνησε ότι, αν και τα δεδομένα για το *M. synoviae* σε σχέση με το *M. gallisepticum* είναι περιορισμένα, οι διαθέσιμες πληροφορίες από τις μελέτες που παρασχέθηκαν επαρκούν για την υποστήριξη του πορίσματος ότι το Denagard 45% σε δόση 25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 55,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για τρεις έως πέντε συνεχείς ημέρες θα ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της νόσου των αεροφόρων σάκων και της μολυσματικής αρθροθυλακίτιδας που προκαλούνται από το *M. synoviae*.

Είδος προορισμού ινδόρνητες, ενδείξεις και δοσολογία

Θεραπεία και μεταφύλαξη της μολυσματικής μετωπιαίας κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από ευαίσθητα στην τιαμουλίνη *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* και *Mycoplasma meleagridis*. Η παρουσία νόσου στο σμήνος πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

- Δοσολογία: 40 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 88,9 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες.

Οι ενδείξεις στις ινδόρνητες υποστηρίχθηκαν από δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* από τις ίδιες τρεις μελέτες που διενεργήθηκαν για τις όρνητες και από περιορισμένα δεδομένα ευαισθησίας για το *M. meleagridis*, από περιορισμένο αριθμό μελετών τεχνητής μόλυνσης και επιτόπιων μελετών, καθώς και

από μια σειρά αναφορών περιστατικών που δημοσιεύθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του 1970 και στις αρχές της δεκαετίας του 1980.

Η ευαισθησία (δεδομένα MIC) των *M. gallisepticum* και *M. synoviae* από ινδόρνιθες στην τιαμουλίνη συνοψίζεται παραπάνω με τα δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* στις όρνιθες. Για πέντε γαλλικά απομονωθέντα στελέχη του *M. meleagridis* η MIC κυμάνθηκε μεταξύ 0,03 και 0,06 µg/ml. Είναι δύσκολο να ληφθούν πρόσφατα απομονωθέντα στελέχη του *M. meleagridis*, καθώς αυτό εξαλείφθηκε από τα περισσότερα σμήνη αναπαραγωγής, και εμφανίζεται σπανίως στο φυσικό περιβάλλον.

Τρεις μελέτες τεχνητής μόλυνσης που συζητήθηκαν ήδη για τις όρνιθες και δύο επιτόπιες δοκιμές υποστήριξαν τις αξιώσεις για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της μολυσματικής μετωπιαίας κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων. Η τιαμουλίνη χορηγήθηκε για τρεις ημέρες από το στόμα με γαστρικό καθετήρα σε δόση 20-30 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους ή στο πόσιμο νερό. Όταν χορηγήθηκε στο πόσιμο νερό σε 125, 250 ή 500 ppm, οι εκτιμώμενοι ρυθμοί δόσης κυμάνθηκαν από ελάχιστη δόση μόλις 22 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους έως μέγιστη δόση 102 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους. Υπήρξε κάποια διαφοροποίηση στα κλινικά αποτελέσματα, ενώ αναφέρθηκε μια μείωση της πρόσληψης νερού με την προσθήκη τιαμουλίνης στο πόσιμο νερό. Η μείωση της βαθμολογίας των βλαβών και η μείωση της μικροβιολογικής εκ νέου απομόνωσης κυμάνθηκε από 55% έως 100% για την πρόληψη/μεταφύλαξη, αλλά ήταν ιδιαίτερα χαμηλή, μόλις 33% έως 67%, για τη θεραπεία του *M. gallisepticum*. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν 95% μείωση των βλαβών για την πρόληψη και 74% κατά τη διάρκεια της θεραπείας με περίπου την προτεινόμενη δόση των 40 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους χορηγούμενων στο πόσιμο νερό. Κλινικές αναφορές περιστατικών υπέδειξαν ότι το *M. synoviae* αντιμετωπίστηκε αποτελεσματικά σε μια γαλλική μελέτη, ενώ μελέτες από την Ουγγαρία και το Ηνωμένο Βασίλειο έδειξαν ότι το *M. meleagridis* αντιμετωπίστηκε επίσης αποτελεσματικά, προκαλώντας μειώσεις των κλινικών σημείων, της νόσου των αεροφόρων σάκων και της μετωπιαίας κολπίτιδας.

Από αυτά τα δεδομένα, η CVMP έκρινε ότι το Denagard 45% σε δόση 40 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 88,9 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους για τρεις έως πέντε συνεχείς ημέρες θα ήταν αποτελεσματικό στη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της μολυσματικής μετωπιαίας κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από ευαίσθητα στην τιαμουλίνη *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* και *Mycoplasma meleagridis*.

Χρόνοι αναμονής

Για τους χοίρους, παρασχέθηκαν κατάλληλα και συμμορφούμενα με την ΟΕΠ δεδομένα μελετών προκειμένου να προκύψουν οι χρόνοι αναμονής για τους εδωδιμους ιστούς για δύο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα. Για τη χαμηλότερη δόση (8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης ανά kg σωματικού βάρους για έως και πέντε ημέρες) διενεργήθηκε μια μελέτη σε 20 χοίρους που υποβλήθηκαν σε θεραπεία μέσω του πόσιμου νερού σε επιτόπιες συνθήκες. Στις 0, 24, 36 και 48 ώρες μετά την τελευταία θεραπεία, τα ζώα υποβλήθηκαν σε νεκροψία και ολόκληρο το ήπαρ αναλύθηκε για 8-α-υδροξυμουτιλίνη με βάση μια αναλυτική μέθοδο αέριας χρωματογραφίας (GC). Τα δεδομένα καταλοίπων στο ήπαρ υποβλήθηκαν σε ανάλυση λογαριθμικής γραμμικής παλινδρόμησης με χρήση του προγράμματος υπολογισμού WT1.4. Ο χρόνος αναμονής που προέκυψε ήταν 42 ώρες, οι οποίες στρογγυλοποιήθηκαν προς τα επάνω στις δύο ημέρες.

Για την υψηλότερη δοσολογία (20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης ανά kg σωματικού βάρους για έως και πέντε ημέρες) παρασχέθηκε μια συμμορφούμενη με την ΟΕΠ μελέτη μείωσης των καταλοίπων με χρήση ενός βιοϊσοδύναμου προϊόντος που περιείχε 125 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης ανά ml (διάλυμα Tiamutin 12,5%). Οι χοίροι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την προοριζόμενη δόση και σφαγιάστηκαν 24 ώρες, 3, 4, 5 και 6 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση. Από κάθε μεμονωμένο χοίρο, δείγματα από το ήπαρ και τον μυϊκό ιστό ελήφθησαν και αναλύθηκαν για 8-α-υδροξυμουτιλίνη με χρήση μιας επικυρωμένης αναλυτικής μεθόδου υγρής χρωματογραφίας-φασματομετρίας μάζας

(LCMS-MS). Υπολογίστηκε χρόνος αναμονής 4 ημερών βάσει των συγκεντρώσεων καταλοίπων στους ηπατικούς ιστούς με χρήση του προγράμματος υπολογισμού WT1.4 και με ρύθμιση των τιμών κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (LOQ) στο ½ LOQ σύμφωνα με την κατευθυντήρια σημείωση της CVMP «Προσέγγιση για την επίτευξη εναρμόνισης των χρόνων αναμονής» (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Για τις όρνιθες, διενεργήθηκε μια συμμορφούμενη με την ΟΕΠ μελέτη μείωσης καταλοίπων σε ωοπαραγωγές όρνιθες. Τα ζώα έλαβαν μια μέση δόση 29 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης /kg σωματικού βάρους για πέντε ημέρες μέσω του πόσιμου νερού. Αυτή η δόση υπερέβαινε την ενδεδειγμένη δόση (25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης). Η δειγματοληψία των αβγών γινόταν δύο φορές την ημέρα. Ομάδες πτηνών σφαγιάστηκαν 0 ώρες, 8 ώρες, 1 ημέρα, 2 ημέρες, 3 ημέρες και 5 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας και ελήφθησαν δείγματα από μυϊκό ιστό (ανάμεικτα δείγματα από το στήθος και το πόδι), το ήπαρ, το δέρμα και το υποκείμενο υποδόριο λίπος για ανάλυση καταλοίπων. Για τους εδώδιμους ιστούς και με βάση τις συγκεντρώσεις καταλοίπων στο ήπαρ, υπολογίστηκε χρόνος αναμονής 26,2 ωρών με χρήση του προγράμματος υπολογισμού WT1.4, ο οποίος στρογγυλοποιήθηκε προς τα επάνω, στις 2 ημέρες.). Τα κατάλοιπα στα αβγά ήταν πολύ κάτω από το ΑΟΚ σε όλα τα χρονικά σημεία. Αν και η κατευθυντήρια γραμμή GL48 της VICH σχετικά με τις Μελέτες για την αξιολόγηση του μεταβολισμού και της κινητικής καταλοίπων των κτηνιατρικών φαρμάκων σε ζώα παραγωγής τροφίμων: μελέτες μείωσης καταλοίπων-δεικτών για τον καθορισμό χρόνων αναμονής για τα προϊόντα (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) συνιστά δειγματοληψία των αβγών έως τουλάχιστον 12 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας, δεδομένα από δύο άλλες μελέτες (μία εκ των οποίων μέτρησε τη δραστηριότητα που είναι παρόμοια με αυτήν της τιαμουλίνης με χρήση μιας μικροβιολογικής μεθόδου, ενώ η άλλη μέτρησε το σύνολο των ραδιενεργών καταλοίπων) υποδεικνύουν ότι τα επίπεδα της τιαμουλίνης στα αβγά φθάνουν στο μέγιστο αμέσως μετά το τέλος της θεραπείας και, συνεπώς, δεν υπάρχει ανησυχία για εμφάνιση αυξημένων επιπέδων τιαμουλίνης στα αβγά σε χρονικά σημεία πέραν αυτών που μετρήθηκαν στη βασική μελέτη μείωσης καταλοίπων. Συνεπώς, γίνεται δεκτός χρόνος αναμονής μηδέν ημερών για τα αβγά.

Για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς από ινδόρνιθες, παρασχέθηκε μια συμμορφούμενη με την ΟΕΠ μελέτη μείωσης καταλοίπων. Τα ζώα υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την προοριζόμενη δόση (40 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για 5 ημέρες) και σφαγιάστηκαν 0 ώρες, 8 ώρες, 1 ημέρα, 2 ημέρες και 3 ημέρες μετά τη θεραπεία, και ελήφθησαν δείγματα από σκελετικό μυϊκό ιστό, δέρμα και υποκείμενο λίπος, καθώς και από το ήπαρ. Οι χρόνοι αναμονής υπολογίστηκαν με βάση τις συγκεντρώσεις καταλοίπων στο ήπαρ και με χρήση του διαστήματος ανοχής 99/95 προκειμένου να συνυπολογιστεί μία συγκέντρωση καταλοίπων που υπερέβαινε το ΑΟΚ την ημέρα 3 μετά τη θεραπεία, οδηγώντας στον υπολογισμό χρόνου αναμονής 6 ημερών με το πρόγραμμα υπολογισμού WT1.4.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Το Denagard 45% είναι κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν υπό μορφή κοκκίων προς χρήση στο πόσιμο νερό για χοίρους, όρνιθες και ινδόρνιθες, το οποίο περιέχει 450 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης ανά γραμμάριο προϊόντος. Έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε 16 κράτη μέλη της ΕΕ.

Έχει σημειωθεί ότι το Denagard 45% και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του δεν έχουν τις ίδιες πληροφορίες προϊόντος σε όλα τα κράτη μέλη, π.χ. αναφορικά με τα είδη προορισμού, τις ενδείξεις, τη δοσολογία και τους χρόνους αναμονής

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

Αξιολόγηση οφέλους

Κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, υποβλήθηκαν επαρκή δεδομένα προς υποστήριξη των ακόλουθων ενδείξεων:

Χοίροι

- Θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *B. hyodysenteriae*.
- Θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *B. pilosicoli*.
- Θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδα) που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *L. intracellularis*.
- Θεραπεία και μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας των χοίρων που προκαλείται από το *M. hyorhneumoniae*, συμπεριλαμβανομένων των επιπλεγμένων από την ευαίσθητη στην τιαμουλίνη *P. multocida* λοιμώξεων.
- Θεραπεία της πλευροπνευμονίας που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη *A. pleuropneumoniae*.

Όρνιθες

- Θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από *M. gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της μολυσματικής αρθροθλακίτιδας που προκαλείται από *M. synoviae*, τα οποία είναι ευαίσθητα στην τιαμουλίνη.

Ινδόρνιθες

- Θεραπεία και μεταφύλαξη της μολυσματικής μετωπιαίας κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από ευαίσθητα στην τιαμουλίνη *M. gallisepticum*, *M. synoviae* και *M. meleagridis*.

Αξιολόγηση κινδύνου

Κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας παραπομπής και, λαμβανομένου υπόψη του πεδίου εφαρμογής της διαδικασίας, υποβλήθηκαν επαρκή δεδομένα προς υποστήριξη της ακόλουθης δοσολογίας:

Χοίροι

- Δυσεντερία των χοίρων που προκαλείται από *B. hyodysenteriae* ή εντερική σπειροχαιτώση (κολίτιδα) των χοίρων που προκαλείται από *B. pilosicoli*: 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες ανάλογα με τη βαρύτητα της λοίμωξης ή/και τη διάρκεια της νόσου.
- Οι αυξημένες MIC εναντίον των απομονωθέντων στελεχών του *B. hyodysenteriae* στα διάφορα ευρωπαϊκά κράτη μέλη εγείρουν ανησυχίες, καθώς απομένει περιορισμένος μόνο αριθμός αντιμικροβιακών παραγόντων για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων. Υπερπλαστική εντεροπάθεια των χοίρων (ειλεΐτιδα) που προκαλείται από *L. intracellularis*: 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 5 συνεχείς ημέρες.
- Ενζωτική πνευμονία που προκαλείται από *M. hyorhneumoniae*, συμπεριλαμβανομένων των επιπλεγμένων από *Pasteurella multocida* λοιμώξεων ή πλευροπνευμονία που προκαλείται από *A.*

pleuropneumoniae: 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για 5 συνεχείς ημέρες.

Όρνιθες

- Χρόνια αναπνευστική νόσος που προκαλείται από *M. gallisepticum* και νόσος των αεροφόρων σάκων και μολυσματική αρθροθυλακίτιδα που προκαλείται από *M. synoviae*: 25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 55,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για την περίοδο 3 έως 5 συνεχών ημερών.

Ινδόρνιθες

- Μολυσματική μετωπιαία κολπίτιδα και νόσος των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από *M. gallisepticum*, *M. synoviae* και *M. meleagridis*: 40 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 88,9 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενα ημερησίως για την περίοδο 3 έως 5 συνεχών ημερών

Οι συνιστώμενες εναρμονισμένες ενδείξεις και δοσολογικά σχήματα δεν έχουν επεκταθεί και, ως εκ τούτου, η χρήση του προϊόντος κατά τα συνιστώμενα στις πληροφορίες προϊόντος δεν θα πρέπει να οδηγήσει σε αυξημένη έκθεση του περιβάλλοντος.

Το Denagard 45% είναι γενικώς καλά ανεκτό στα είδη προορισμού και οι κατάλληλες πληροφορίες περιλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος. Η ασφάλεια των ειδών προορισμού μπορεί να διακυβευτεί σε περίπτωση ακούσιας συγχορήγησης ιονοφόρων όπως η μονενσίνη, η σαλινομυκίνη και η ναρασίνη. Η αντίστοιχη διατύπωση προστίθεται στις πληροφορίες προϊόντος.

Ο κίνδυνος για τους χρήστες σχετίζεται με την πιθανότητα μόλυνσης των οφθαλμών του χρήστη και τοπικής έκθεσης του δέρματος κατά την παρασκευή του προϊόντος για τη χορήγηση. Η κατάλληλη καθοδήγηση έχει συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων μείωσης καταλοίπων, συνιστώνται οι ακόλουθοι χρόνοι αναμονής:

Χοίροι

- Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 2 ημέρες [όταν η χορηγούμενη δόση είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους]
- Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 4 ημέρες [όταν η χορηγούμενη δόση είναι 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμα με 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους]

Όρνιθες

- Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 2 ημέρες
- Αβγά: Μηδέν ημέρες

Ινδόρνιθες

- Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 6 ημέρες

Μέτρα διαχείρισης ή ελαχιστοποίησης του κινδύνου

Οι εναρμονισμένες πληροφορίες προϊόντος του Denagard 45% περιέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες ώστε να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του προϊόντος. Αυτές περιλαμβάνουν τον προσδιορισμό των στοχευόμενων παθογόνων, την αντικατάσταση της αξίωσης πρόληψης από τη μεταφύλαξη και από σαφείς δοσολογικές συστάσεις με βάση τα mg της όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους για κάθε είδος προορισμού και για κάθε ένδειξη, καθώς και συστάσεις για τη συνετή χρήση αντιμικροβιακών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ. Συνιστάται στους χρήστες να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις κατά το

χειρισμό του προϊόντος προκειμένου να αποφύγουν την έκθεση σε αυτό. Στις πληροφορίες προϊόντος περιλαμβάνεται μια αντένδειξη για συγκεκριμένα ιονοφόρα. Οι χρόνοι αναμονής αναθεωρήθηκαν έπειτα από την αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων μείωσης καταλοίπων ώστε να διασφαλιστεί η ασφάλεια των καταναλωτών.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Το προϊόν έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *B. hyodysenteriae*, της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *B. pilosicoli* και της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδα) που προκαλείται από *L. intracellularis*. Οι αυξημένες MIC εναντίον των απομονωθέντων στελεχών του *B. hyodysenteriae* στα διάφορα ευρωπαϊκά κράτη μέλη εγείρουν ανησυχίες, καθώς απομένει περιορισμένος μόνο αριθμός αντιμικροβιακών παραγόντων για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων.

Το Denagard 45% έχει επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικό για τη θεραπεία της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από *M. hyopneumoniae* συμπεριλαμβανομένων των επιπλεγμένων από *Pasteurella multocida* λοιμώξεων. Η κατάσταση αντοχής για αυτά τα παθογόνα θεωρείται ευνοϊκή. Το Denagard 45% είναι επίσης αποτελεσματικό στη θεραπεία της πλευροπνευμονίας που προκαλείται από *A. pleuropneumoniae* στους χοίρους.

Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, εκτός από την περίπτωση που αυτό χρησιμοποιηθεί με τα ασύμβατα κοκκιδιοστατικά ιονοφόρα μονενσίνη, σαλινομυκίνη και ναρασίνη. Εφόσον αποφεύγεται η συνδυαστική χρήση με αυτά τα ιονοφόρα, ειδικά στις κρεατοπαραγωγές όρνιθες, το Denagard 45% έχει αποδειχθεί ότι είναι ασφαλές και αποτελεσματικό στη θεραπεία της νόσου των αεροφόρων σάκων, της αρθροθυλακίτιδας και της μετωπιαίας κολπίτιδας που προκαλούνται από τα *M. gallisepticum*, *M. synoviae* ή/και *M. meleagridis* στις όρνιθες και τις ινδόρνιθες. Η πρόσληψη νερού μπορεί να κατασταλεί στις όρνιθες και τις ινδόρνιθες κατά τη διάρκεια της χορήγησης τιαμουλίνης στο πόσιμο νερό και δεν πρέπει να γίνει υπέρβαση του ποσοστού ενσωμάτωσης των 250 ppm.

Οι κίνδυνοι για τους χρήστες θεωρήθηκαν χαμηλοί, ενώ επαρκείς πληροφορίες περιλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος για τη διασφάλιση της ασφάλειας του χρήστη.

Ορίσθηκαν ικανοποιητικοί χρόνοι αναμονής ώστε να διασφαλίζεται η ασφάλεια των καταναλωτών.

Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για το Denagard 45% κρίθηκε θετική, υπό την επιφύλαξη των συνηστώμενων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος (βλ. παράρτημα III).

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- η CVMP έκρινε ότι σκοπός της διαδικασίας παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης
- η CVMP ανασκόπησε την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας και έλαβε υπόψη όλα τα συνολικά δεδομένα που υποβλήθηκαν

η CVMP συνέστησε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για το Denagard 45% και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του κατά τα αναφερόμενα στο Παράρτημα I για τις οποίες η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο Παράρτημα III.

Παράρτημα Ι Ι Ι

Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Denagard 450 mg/g κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό για χοίρους, όρνιθες και ινδόρνιθες

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικό συστατικό: Tiamulin Hydrogen fumarate (όξινη φουμαρική τιαμουλίνη) 450 mg/g
(ισοδύναμη προς 365 mg τιαμουλίνης/g)

Έκδοχα:

Βλέπε τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό.
Λευκά έως υποκίτρινα κοκκία.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Χοίροι
Όρνιθες
Ινδόρνιθες

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις, προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Χοίροι

i) Θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

ii) Θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira pilosicoli* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

iii) Θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας (ειλεΐτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Lawsonia intracellularis* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

iv) Θεραπεία και μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από *Mycoplasma hyopneumoniae* περιλαμβανομένων λοιμώξεων που επιπλέκονται από *Pasteurella multocida* ευαίσθητων στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

v) Θεραπεία της πλευροπνευμονίας που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

Όρνιθες

Θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από *Mycoplasma gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της λοιμώδους υμενίτιδας που προκαλούνται από

Mycoplasma synoviae αμφότερα ευαίσθητα στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στο σμήνος πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

Ινδόρνιθες

Θεραπεία και μεταφύλαξη της λοιμώδους κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* και *Mycoplasma meleagridis* ευαίσθητα στην τιαμουλίνη. Η παρουσία της νόσου στο σμήνος πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

4.3 Αντενδείξεις

Μην το χρησιμοποιείτε σε χοίρους και πτηνά που μπορεί να λαμβάνουν προϊόντα τα οποία περιέχουν μονενσίνη, ναρασίνη ή σαλινομυκίνη κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για επτά ημέρες πριν ή μετά τη θεραπεία με τιαμουλίνη. Ενδέχεται να προκληθεί σοβαρή καταστολή της ανάπτυξης ή θάνατος.

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή στα έκδοχα.

Για πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ της τιαμουλίνης και των ιοντοφόρων, βλ. κεφάλαιο 4.8.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Ζώα με μειωμένη πρόσληψη νερού ή/και εξασθενημένα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία παρεντερικώς.

Ενδέχεται να μειωθεί η πρόσληψη νερού από τα πτηνά κατά τη διάρκεια χορήγησης της τιαμουλίνης. Φαίνεται να εξαρτάται από τη συγκέντρωση, με 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 1,11 g προϊόντος) σε 4 λίτρα νερού μειώνουν την πρόσληψη νερού κατά περίπου 10% και 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 1,11 g προϊόντος) σε 2 λίτρα νερού κατά 15% στις όρνιθες. Δεν φαίνεται να έχει καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη συνολική συμπεριφορά των πτηνών ή στην αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά η πρόσληψη νερού πρέπει να ελέγχεται σε τακτά διαστήματα, ιδιαίτερα όταν ο καιρός είναι ζεστός. Στις ινδόρνιθες, η μείωση πρόσληψης νερού είναι εντονότερη, περίπου 20%, και συνεπώς συνιστάται να μη γίνεται υπέρβαση της συγκέντρωσης των 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης σε 2 λίτρα πόσιμου νερού.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται σε δοκιμασίες ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (σε επίπεδο περιοχής, αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των ελεγχόμενων βακτηρίων.

Η ακατάλληλη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό βακτηρίων ανθεκτικών στην τιαμουλίνη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Πρέπει να χρησιμοποιείται προστατευτικός εξοπλισμός από γυαλιά ασφαλείας ή προστατευτικά γυαλιά και γάντια κατά τον χειρισμό του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση των οφθαλμών του χρήστη και η τοπική έκθεση του δέρματος. Λόγω των ερεθιστικών ιδιοτήτων του προϊόντος, συνιστάται επίσης να χρησιμοποιείται μάσκα σκόνης για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης μέσω της εισπνοής.

Σε περίπτωση έκθεσης ή τυχαίας διαρροής (πιτσίλισμα) στο δέρμα, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να πλυθεί με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση τυχαίας διαρροής (πιτσίλισμα) εντός των οφθαλμών, οι οφθαλμοί πρέπει να κρατηθούν ανοικτοί και να ξεπλυθούν με άφθονο νερό.

Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει κατάποση, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην τιαμουλίνη πρέπει να χορηγούν το προϊόν με προσοχή.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να εμφανιστεί ερύθημα ή ήπιο οίδημα του δέρματος σε χοίρους μετά τη χρήση της τιαμουλίνης.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Κύηση και γαλουχία:

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε χοίρους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Πτηνά σε περίοδο ωοτοκίας:

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε φωτόκες όρνιθες και σε όρνιθες και ινδόρνιθες σε περίοδο αναπαραγωγής.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η τιαμουλίνη έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με ιοντοφόρα, όπως η μονενσίνη, η σαλινομυκίνη και η ναρασίνη, και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα τα οποία δεν διακρίνονται από εκείνα της τοξίκωσης από ιοντοφόρα. Τα ζώα δεν πρέπει να λαμβάνουν προϊόντα τα οποία περιέχουν μονενσίνη, σαλινομυκίνη ή ναρασίνη κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για 7 ημέρες πριν ή μετά τη θεραπεία με τιαμουλίνη. Ενδέχεται να προκληθεί σοβαρή καταστολή της ανάπτυξης, αταξία, παράλυση ή θάνατος.

Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα αλληλεπίδρασης, δακώστε αμέσως και τη χορήγηση φαρμακούχου νερού με τιαμουλίνη και τη χορήγηση επιμολυσμένης τροφής με ιοντοφόρα. Η τροφή πρέπει να απομακρυνθεί και να αντικατασταθεί με φρέσκια τροφή η οποία δεν περιέχει τα αντικοκκιδιακά μονενσίνη, σαλινομυκίνη ή ναρασίνη.

Η ταυτόχρονη χρήση της τιαμουλίνης και των δισθενών ιοντοφόρων αντικοκκιδιακών λασαλοσίδη και σεμντουραμυκίνη δεν φαίνεται να προκαλεί καμία αλληλεπίδραση, ωστόσο, η ταυτόχρονη χρήση μαντουραμυκίνης μπορεί να προκαλέσει ήπια έως μέτρια καταστολή της ανάπτυξης στις όρνιθες. Η κατάσταση αυτή είναι παροδική και η αποκατάσταση επέρχεται συνήθως εντός 3-5 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με τιαμουλίνη.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Οδηγίες για την προετοιμασία διαλυμάτων του προϊόντος:

Όταν ετοιμάζετε μεγάλους όγκους φαρμακούχου νερού, ετοιμάστε πρώτα ένα πυκνό διάλυμα και στη συνέχεια αραιώστε το μέχρι την απαιτούμενη τελική συγκέντρωση.

Φρέσκα διαλύματα πόσιμου νερού με τιαμουλίνη πρέπει να παρασκευάζονται σε καθημερινή βάση.

Για τη διασφάλιση της σωστής δοσολογίας, το σωματικό βάρος πρέπει να προσδιορίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα ώστε να αποφευχθεί η υποδοσολογία. Η πρόσληψη του φαρμακούχου νερού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ζώων. Για την επίτευξη της σωστής δοσολογίας, η συγκέντρωση της τιαμουλίνης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Για την αποφυγή αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ιοντοφόρων και της τιαμουλίνης, ο κτηνίατρος και ο ιδιοκτήτης του αγροκτήματος πρέπει να ελέγχουν ότι στην επισήμανση της τροφής δεν δηλώνεται ότι περιέχει σαλινομυκίνη, μονενσίνη και ναρασίνη.

Για τις όρνιθες και τις ινδόρνιθες, για να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ασύμβατων ιοντοφόρων μονενσίνης, ναρασίνης και σαλινομυκίνης και τιαμουλίνης, οι μύλλοι που προμηθεύουν την πτηνοτροφή πρέπει να ενημερώνονται ότι πρόκειται να χρησιμοποιηθεί τιαμουλίνη και ότι αυτά τα αντικοκκιδιακά δεν πρέπει να περιλαμβάνονται στη τροφή ή να επιμολύνουν την τροφή.

Η τροφή πρέπει να ελέγχεται για ιοντοφόρα πριν από τη χρήση εφόσον υπάρχει υποψία πιθανής επιμόλυνσης της τροφής.

Αν συμβεί αλληλεπίδραση διακόψτε αμέσως τη χορήγηση τιαμουλίνης και αντικαταστήστε με φρέσκο πόσιμο νερό. Απομακρύνετε την επιμολυσμένη τροφή το συντομότερο δυνατό και αντικαταστήστε με τροφή που δεν περιέχει τα μη-συμβατά με την τιαμουλίνη ιοντοφόρα.

Η δοσολογία του προϊόντος που θα ενσωματωθεί στο πόσιμο νερό πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Δόση (mg προϊόντος ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα)} \times \text{Μέσο σωματικό βάρος (kg) των προς θεραπεία ζώων}}{\text{Μέση ημερήσια κατανάλωση νερού (λίτρο) ανά ζώο ανά ημέρα}} = \text{___ mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού}$$

Χοίροι

i) Για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.

Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης και/ή τη διάρκεια της νόσου.

ii) Για τη θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira pilosicoli*.

Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης και/ή τη διάρκεια της νόσου.

iii) Για τη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας (ειλεΐτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Lawsonia intracellularis*.

Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 5 συνεχείς ημέρες.

iv) Για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της ενζωοτικής πνευμονίας που προκαλείται από *Mycoplasma hyopneumoniae* περιλαμβανομένων λοιμώξεων που επιπλέκονται από *Pasteurella multocida* ευαίσθητα στην τιαμουλίνη.

Η δοσολογία είναι 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενης καθημερινά για 5 συνεχείς ημέρες.

v) Για τη θεραπεία της Πλευροπνευμονίας που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae* ευαίσθητα στην τιαμουλίνη.

Η δοσολογία είναι 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενης καθημερινά για 5 συνεχείς ημέρες.

Όρνιθες

Για τη θεραπεία και την μεταφύλαξη της Χρόνιας Αναπνευστικής Νόσου που προκαλείται από *Mycoplasma gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της λοιμώδους υμενίτιδας που προκαλούνται από *Mycoplasma synoviae*.

Η δοσολογία είναι 25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 55,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως για περίοδο 3 έως 5 συνεχών ημερών.

Ινδόρνιθες

Για τη θεραπεία και την μεταφύλαξη της λοιμώδους κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma. synoviae* και *Mycoplasma meleagridis*.

Η δοσολογία είναι 40 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 88,9 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως για περίοδο 3 έως 5 συνεχών ημερών.

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

Εφάπαξ από του στόματος δόσεις των 100 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους σε χοίρους προκάλεσαν υπέρπνοια και κοιλιακή δυσφορία. Με δόση 150 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εκτός από ηρέμηση. Με δόση 55 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη καθημερινά για 14 ημέρες παρατηρήθηκαν παροδική σιελόρροια και ελαφρύς γαστρικός ερεθισμός. Η όξινη φουμαρική τιαμουλίνη θεωρείται ότι έχει επαρκή θεραπευτικό δείκτη στον χοίρο και δεν έχει προσδιοριστεί η ελάχιστη θανατηφόρος δόση.

Όσον αφορά τα πτηνά, υπάρχει ένας σχετικά υψηλός θεραπευτικός δείκτης με την όξινη φουμαρική τιαμουλίνη και η πιθανότητα υπερδοσολογίας θεωρείται αμυδρή, ειδικά καθώς η πρόσληψη νερού, και συνεπώς η πρόσληψη όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης, μειώνεται εάν χορηγηθούν αφύσικα υψηλές συγκεντρώσεις. Η LD₅ (θανατηφόρος δόση) είναι 1090 mg/kg σωματικού βάρους για τις όρνιθες και 840 mg/kg σωματικού βάρους για τις ινδόρνιθες.

Τα κλινικά σημεία (συμπτώματα) της οξείας τοξίκωσης στις όρνιθες είναι – κρώξιμο, μυοκλονίες και κατάκλιση σε πλάγια θέση, και στις ινδόρνιθες – μυοκλονίες, κατάκλιση σε πλάγια ή ύπτια θέση, σιελόρροια και πτώση βλεφάρου.

Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα τοξίκωσης (δηλητηρίασης), απομακρύνετε αμέσως το φαρμακώχο νερό και αντικαταστήστε το με φρέσκο νερό.

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Χοίροι

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 2 ημέρες (8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 19,6 mg προϊόντος / kg σωματικού βάρους)

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 4 ημέρες (20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 44,4 mg προϊόντος / kg σωματικού βάρους)

Όρνιθες

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 2 ημέρες

Αυγά: Μηδέν ημέρες

Ινδόρνιθες

Κρέας και εδώδιμο ιστοί: 6 ημέρες

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιβακτηριακό για συστηματική χρήση / Πλευρομουτιλίνες / Τιαμουλίνη

Κωδικός ATCvet: QJ 01 XQ 01

Η τιαμουλίνη είναι ένα βακτηριοστατικό ημισυνθετικό αντιβιοτικό που ανήκει στην ομάδα των πλευρομουτιλινών και δρα στο επίπεδο του ριβοσώματος αναστέλλοντας τη βακτηριακή πρωτεϊνική σύνθεση.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η τιαμουλίνη έχει επιδείξει ένα υψηλό επίπεδο δραστηριότητας *in-vitro* έναντι των ειδών Μυκοπλάσματος των χοίρων και των πτηνών, καθώς και έναντι Gram θετικών αερόβιων (στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι), αναερόβιων (κλωστρίδια), Gram αρνητικών αναερόβιων (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) και Gram αρνητικών αερόβιων (*Actinobacillus pleuropneumoniae* και *Pasteurella multocida*).

Η τιαμουλίνη έχει αποδειχθεί ότι δρα στο επίπεδο του 70S ριβοσώματος και οι αρχικές θέσεις δέσμησης βρίσκονται στην υπομονάδα 50S. Φαίνεται ότι αναστέλλει την παραγωγή της μικροβιακής πρωτεΐνης με την παραγωγή βιοχημικά ανενεργών συμπλόκων έναρξης τα οποία εμποδίζουν την επιμήκυνση της πολυπεπτιδικής αλυσίδας.

Βακτηριοκτόνες συγκεντρώσεις είναι δυνατόν να επιτευχθούν, αλλά ποικίλλουν ανάλογα με το βακτήριο. Μπορεί να είναι τόσο χαμηλές όσο δύο φορές η MIC (ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση) για τα *Brachyspira hyodysenteriae* και *Actinobacillus pleuropneumoniae*, αλλά και τόσο υψηλές όσο 50-100 φορές το βακτηριοστατικό επίπεδο για τον *Staphylococcus aureus*.

Η κατανομή της MIC για την τιαμουλίνη έναντι του *Brachyspira hyodysenteriae* εμφανίζει δύο κορυφές, γεγονός που υποδηλώνει μειωμένη ευαισθησία ορισμένων στελεχών στην τιαμουλίνη. Λόγω τεχνικών περιορισμών η ευαισθησία του *Lawsonia intracellularis* είναι δύσκολο να ελεγχθεί *in vitro*.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Χοίροι

Η όξινη φουμαρική τιαμουλίνη απορροφάται καλά στον χοίρο (πάνω από 90%) μετά από του στόματος χορήγηση και κατανέμεται ευρέως μέσα στο σώμα. Μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος δόσεων 10 mg και 25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους, η μέγιστη συγκέντρωση C_{max} ήταν 1,03 μg/ml και 1,82 μg/ml στον ορό αντίστοιχα με μικροβιολογικό προσδιορισμό και ο μέγιστος χρόνος T_{max} ήταν 2 ώρες και για τις δύο δόσεις. Η τιαμουλίνη έχει αποδειχθεί ότι συγκεντρώνεται στους πνεύμονες, στα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα και επίσης στο ήπαρ, όπου μεταβολίζεται και απεκκρίνεται (70-85%) στη χολή, το δε υπόλοιπο απεκκρίνεται μέσω των νεφρών (15-30%). Η δέσμηση στις πρωτεΐνες του ορού είναι περίπου 30%. Η τιαμουλίνη που δεν έχει απορροφηθεί ή μεταβολιστεί, περνάει από το έντερο στο κόλον. Οι συγκεντρώσεις της τιαμουλίνης στο περιεχόμενο του κόλου έχει εκτιμηθεί ότι είναι 3,41 μg/ml μετά από χορήγηση όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης 8,8 mg/kg σωματικού βάρους.

Όρνιθες

Η όξινη φουμαρική τιαμουλίνη απορροφάται καλά στις όρνιθες (70-95%) μετά από χορήγηση από του στόματος και φθάνει σε μέγιστες συγκεντρώσεις εντός 2-4 ωρών (T_{max} 2,85 ώρες). Μετά από εφάπαξ δόση 50 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους η C_{max} ήταν 4,02 μg/ml στον ορό με μικροβιολογικό προσδιορισμό και μετά από δόση 25 mg/kg ήταν 1,86 μg/ml. Στο πόσιμο νερό, η συγκέντρωση όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης 250 ppm (0,025%) έδωσε τιμές κυλιόμενων επιπέδων στον ορό 0,78 μg/ml (εύρος 1,4-0,45 μg/ml) κατά τη διάρκεια περιόδου χορήγησης 48 ωρών και η συγκέντρωση 125 ppm (0,0125%) έδωσε τιμές 0,38 μg/ml (εύρος 0,65-0,2 μg/ml) σε όρνιθες ηλικίας οκτώ εβδομάδων. Η δέσμηση στις πρωτεΐνες του ορού ήταν περίπου 45%. Η τιαμουλίνη κατανέμεται ευρέως στο σώμα και έχει αποδειχθεί ότι συγκεντρώνεται στο ήπαρ και στους νεφρούς (σημεία απέκκρισης) και στους πνεύμονες (30 φορές το επίπεδο στον ορό). Η απέκκριση γίνεται κυρίως μέσω της χολής (55-65%) και των νεφρών (15-30%) υπό μορφή μικροβιολογικώς ανενεργών μεταβολιτών κυρίως και είναι ταχεία, με το 99% της δόσης να απεκκρίνεται εντός 48 ωρών.

Ινδόρνητες

Στις ινδόρνητες, τα επίπεδα της όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης στον ορό είναι χαμηλότερα, με μια εφάπαξ δόση 50 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους να δίνει C_{max} 3,02 µg/ml στον ορό, και μια εφάπαξ δόση 25 mg/kg να δίνει C_{max} 1,46 µg/ml. Αυτές οι τιμές επιτεύχθηκαν περίπου στις 2-4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Σε ινδόρνητες αναπαραγωγής υπό θεραπεία με 0,025% όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης, ο μέσος όρος επιπέδων στον ορό ήταν 0,36 µg/ml (εύρος 0,22-0,5 µg/ml). Η δέσμευση στις πρωτεΐνες του ορού ήταν περίπου 50%.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Λακτόζη

6.2 Κύριες ασυμβατότητες

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 3 έτη.
Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 3 μήνες.
Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση ή την ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες: Το διάλυμα παραμένει σταθερό για 24 ώρες.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Φακελίσκοι από φύλλο αλουμινίου των 55,6 g και 111,2 g

Σάκος από προδιαμορφωμένο φύλλο των 1112 g και 5000 g

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμματά του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

Δεν ισχύει.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΓΙΑ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ-ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
– ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΑ ΚΕΙΜΕΝΑ ΓΙΑ ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΣΑΚΟΣ ΑΠΟ ΦΥΛΛΟ ΑΛΟΥΜΙΝΙΟΥ

1. Όνομα και διεύθυνση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του κατόχου της άδειας παραγωγής που είναι υπεύθυνος για την την απελευθέρωση παρτίδων, εφόσον διαφέρουν

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

Παρασκευαστής υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:

Elanco France SAS
26, rue de la Chapelle
68330 Huningue
Γαλλία

2. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

Denagard 450 mg/g κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό για χοίρους, όρνιθες και ινδόρνιθες
Όξινη φουμαρική τιαμουλίνη

3. Σύνθεση σεδραστική (ές) ουσία (ες) και άλλα συστατικά

Κάθε g περιέχει:

Tiamulin hydrogen fumarate (όξινη φουμαρική τιαμουλίνη) 450 mg

4. Φαρμακοτεχνική μορφή

Κοκκία για χορήγηση με πόσιμο νερό
Λευκά έως υποκίτρινα κοκκία.

5. Συσκευασία

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

6. Ένδειξη (εις)

Χοίροι

- Θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη.

- Θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira pilosicoli* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη.
- Θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας (ειλεΐτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Lawsonia intracellularis* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη.
- Θεραπεία και μεταφύλαξη της ενζωτικής πνευμονίας που προκαλείται από *Mycoplasma hyopneumoniae* περιλαμβανομένων λοιμώξεων που επιπλέκονται από *Pasteurella multocida* ευαίσθητων στην τιαμουλίνη.
- Θεραπεία της πλευροπνευμονίας που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae* ευαίσθητο στην τιαμουλίνη.

Η παρουσία της νόσου στην αγέλη πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

Ορνίθες

- Θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου που προκαλείται από *Mycoplasma gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της λοιμώδους υμενίτιδας που προκαλούνται από *Mycoplasma synoviae* αμφοτέρω ευαίσθητα στην τιαμουλίνη

Η παρουσία της νόσου στο σμήνος πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

Ινδόρνιθες

- Θεραπεία και μεταφύλαξη της λοιμώδους κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* και *Mycoplasma meleagridis* ευαίσθητα στην τιαμουλίνη.

Η παρουσία της νόσου στο σμήνος πρέπει να επιβεβαιωθεί προτού χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

7. Αντενδείξεις

Μην το χρησιμοποιείτε σε χοίρους και πτηνά που μπορεί να λαμβάνουν προϊόντα τα οποία περιέχουν μονενσίνη, ναρασίνη ή σαλινομυκίνη κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για επτά ημέρες πριν ή μετά τη θεραπεία με τιαμουλίνη. Ενδέχεται να προκληθεί σοβαρή καταστολή της ανάπτυξης ή θάνατος.

Να μη χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στο δραστικό συστατικό ή στα έκδοχα.

8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις ενδέχεται να εμφανιστεί ερύθημα ή ήπιο οίδημα του δέρματος σε χοίρους μετά τη χρήση της τιαμουλίνης.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται ως ακολούθως:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 υπό θεραπεία ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 υπό θεραπεία ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 υπό θεραπεία ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 υπό θεραπεία ζώα, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών)

Εάν παρατηρήσετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν αναφέρονται στην παρούσα ετικέτα, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

9. Είδη ζώων

Χοίροι
Όρνιθες
Ινδόρνιθες

10. Δοσολογία για κάθε είδος, τρόπος και οδός (ου) χορήγησης

Χρήση σε πόσιμο νερό.

Οδηγίες για την προετοιμασία διαλυμάτων του προϊόντος:

Όταν ετοιμάζετε μεγάλους όγκους φαρμακούχου νερού, ετοιμάστε πρώτα ένα πυκνό διάλυμα και στη συνέχεια αραιώστε το μέχρι την απαιτούμενη τελική συγκέντρωση.
Φρέσκα διαλύματα πόσιμου νερού με τιαμουλίνη πρέπει να παρασκευάζονται σε καθημερινή βάση.

Για τη διασφάλιση της σωστής δοσολογίας, το σωματικό βάρος πρέπει να προσδιορίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα ώστε να αποφευχθεί η υποδοσολογία. Η πρόσληψη του φαρμακούχου νερού εξαρτάται από την κλινική κατάσταση των ζώων. Για την επίτευξη της σωστής δοσολογίας, η συγκέντρωση της τιαμουλίνης πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα.

Η δοσολογία του προϊόντος που θα ενσωματωθεί στο πόσιμο νερό πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\frac{\text{Δόση (mg προϊόντος ανά kg σωματικού βάρους ανά ημέρα)}}{\text{Μέση ημερήσια κατανάλωση νερού (λίτρο) ανά ζώο ανά ημέρα}} \times \frac{\text{Μέσο σωματικό βάρος (kg) των προς θεραπεία ζώων}}{\text{}} = \text{mg προϊόντος ανά λίτρο πόσιμου νερού}$$

Χοίροι

i) Για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.
Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης και/ή τη διάρκεια της νόσου.

ii) Για τη θεραπεία της εντερικής σπειροχαιτώσης (κολίτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira pilosicoli*.
Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 3 έως 5 συνεχείς ημέρες, ανάλογα με τη σοβαρότητα της λοίμωξης και/ή τη διάρκεια της νόσου.

iii) Για τη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας (ειλεΐτιδας) των χοίρων που προκαλείται από *Lawsonia intracellularis*.
Η δοσολογία είναι 8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 19,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως στο πόσιμο νερό των χοίρων για 5 συνεχείς ημέρες.

iv) Για τη θεραπεία και τη μεταφύλαξη της ενζωοτικής πνευμονίας που προκαλείται από *Mycoplasma hyopneumoniae* περιλαμβανομένων λοιμώξεων που επιπλέκονται από *Pasteurella multocida* ευαίσθητα στην τιαμουλίνη.
Η δοσολογία είναι 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενης καθημερινά για 5 συνεχείς ημέρες.

ν) Για τη θεραπεία της Πλευροπνευμονίας που προκαλείται από *Actinobacillus pleuropneumoniae* ευαίσθητα στην τιαμουλίνη.

Η δοσολογία είναι 20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 44,4 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους χορηγούμενης καθημερινά για 5 συνεχείς ημέρες.

Όρνιθες

Για τη θεραπεία και την μεταφύλαξη της Χρόνιας Αναπνευστικής Νόσου που προκαλείται από *Mycoplasma gallisepticum* και της νόσου των αεροφόρων σάκων και της λοιμώδους υμενίτιδας που προκαλούνται από *Mycoplasma synoviae*.

Η δοσολογία είναι 25 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 55,6 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως για περίοδο 3 έως 5 συνεχών ημερών.

Ινδόρνιθες

Για τη θεραπεία και την μεταφύλαξη της λοιμώδους κολπίτιδας και της νόσου των αεροφόρων σάκων που προκαλούνται από *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma. synoviae* και *Mycoplasma meleagridis*.

Η δοσολογία είναι 40 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμη προς 88,9 mg προϊόντος)/kg σωματικού βάρους, χορηγούμενη ημερησίως για περίοδο 3 έως 5 συνεχών ημερών.

11. Οδηγίες για τη σωστή χορήγηση

Για την αποφυγή αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ιοντοφόρων και της τιαμουλίνης, ο κτηνίατρος και ο ιδιοκτήτης του αγροκτήματος πρέπει να ελέγχουν ότι στην επισήμανση της τροφής δεν δηλώνεται ότι περιέχει σαλινομυκίνη, μονενσίνη και ναρασίνη.

Για τις όρνιθες και τις ινδόρνιθες, για να αποφευχθούν αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ασύμβατων ιοντοφόρων μονενσίνης, ναρασίνης και σαλινομυκίνης και τιαμουλίνης, οι μύλλοι που προμηθεύουν την πτηνοτροφή πρέπει να ενημερώνονται ότι πρόκειται να χρησιμοποιηθεί τιαμουλίνη και ότι αυτά τα αντικοκκιδιακά δεν πρέπει να περιλαμβάνονται στη τροφή ή να επιμολύνουν την τροφή.

Η τροφή πρέπει να ελέγχεται για ιοντοφόρα πριν από τη χρήση εφόσον υπάρχει υποψία πιθανής επιμόλυνσης της τροφής.

Αν συμβεί αλληλεπίδραση διακόψτε αμέσως τη χορήγηση τιαμουλίνης και αντικαταστήστε με φρέσκο πόσιμο νερό. Απομακρύνετε την επιμολυσμένη τροφή το συντομότερο δυνατό και αντικαταστήστε με τροφή που δεν περιέχει τα μη-συμβατά με την τιαμουλίνη ιοντοφόρα.

12. Χρόνος(οι) αναμονής

Χοίροι

Κρέας και εδάδιμοι ιστοί: 2 ημέρες (8,8 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 19,6 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους)

Κρέας και εδάδιμοι ιστοί: 4 ημέρες (20 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 44,4 mg προϊόντος/kg σωματικού βάρους)

Όρνιθες

Κρέας και εδάδιμοι ιστοί: 2 ημέρες

Αυγά: Μηδέν ημέρες

Ινδόρνιθες

Κρέας και εδάδιμοι ιστοί: 6 ημέρες

13. Ειδικές συνθήκες διατήρησης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην χρησιμοποιείτε αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφει στην ετικέτα μετά το EXP.

14. Ειδική (ές) προειδοποίηση (εις)

Ειδικές Προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου:

Ζώα με μειωμένη πρόσληψη νερού ή/και εξασθενημένα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία παρεντερικάς.

Ενδέχεται να μειωθεί η πρόσληψη νερού από τα πτηνά κατά τη διάρκεια χορήγησης της τιαμουλίνης. Φαίνεται να εξαρτάται από τη συγκέντρωση, με 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 1,11 g προϊόντος) σε 4 λίτρα νερού μειώνουν την πρόσληψη νερού κατά περίπου 10% και 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης (ισοδύναμης με 1,11 g προϊόντος) σε 2 λίτρα νερού κατά 15% στις όρνιθες. Δεν φαίνεται να έχει καμία ανεπιθύμητη επίδραση στη συνολική συμπεριφορά των πτηνών ή στην αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, αλλά η πρόσληψη νερού πρέπει να ελέγχεται σε τακτά διαστήματα, ιδιαίτερα όταν ο καιρός είναι ζεστός. Στις ινδόρνιθες, η μείωση πρόσληψης νερού είναι εντονότερη, περίπου 20%, και συνεπώς συνιστάται να μη γίνεται υπέρβαση της συγκέντρωσης των 500 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης σε 2 λίτρα πόσιμου νερού.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση στα ζώα

Η χρήση του προϊόντος πρέπει να βασίζεται σε δοκιμασίες ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώνονται από το ζώο. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, η θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (σε επίπεδο περιοχής, αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες σχετικά με την ευαισθησία των ελεγχόμενων βακτηρίων.

Η ακατάλληλη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να αυξήσει τον επιπολασμό βακτηρίων ανθεκτικών στην τιαμουλίνη.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν στα ζώα

Πρέπει να χρησιμοποιείται προστατευτικός εξοπλισμός από γυαλιά ασφαλείας ή προστατευτικά γυαλιά και γάντια κατά τον χειρισμό του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ώστε να αποφεύγεται η επιμόλυνση των οφθαλμών του χρήστη και η τοπική έκθεση δέρματος που έχει εκδορές. Λόγω των ερεθιστικών ιδιοτήτων του προϊόντος, συνιστάται επίσης να χρησιμοποιείται μάσκα σκόνης για την ελαχιστοποίηση της έκθεσης μέσω της εισπνοής.

Σε περίπτωση έκθεσης ή τυχαίας διαρροής (πιτσίλισμα) στο δέρμα, η προσβληθείσα περιοχή πρέπει να πλυθεί με σαπούνι και νερό. Σε περίπτωση τυχαίας διαρροής (πιτσίλισμα) εντός των οφθαλμών, οι οφθαλμοί πρέπει να κρατηθούν ανοικτοί και να ξεπλυθούν με άφθονο νερό.

Σε περίπτωση που κατά λάθος υπάρξει κατάποση, να αναζητήσετε αμέσως ιατρική βοήθεια και να επιδείξετε στον ιατρό την ετικέτα του φαρμακευτικού προϊόντος.

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στην τιαμουλίνη πρέπει να χορηγούν το προϊόν με προσοχή.

Εγκυμοσύνη και γαλουχία:

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε χοίρους κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Ωτοκία:

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε φωτόκες όρνιθες και σε όρνιθες και ινδόρνιθες σε περίοδο αναπαραγωγής.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Η τιαμουλίνη έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρά με ιοντοφόρα, όπως η μονενσίνη, η σαλινομυκίνη και η ναρασίνη, και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα τα οποία δεν διακρίνονται από εκείνα της τοξίκωσης από ιοντοφόρα. Τα ζώα δεν πρέπει να λαμβάνουν προϊόντα τα οποία περιέχουν μονενσίνη, σαλινομυκίνη ή ναρασίνη κατά τη διάρκεια ή τουλάχιστον για 7 ημέρες πριν ή μετά τη θεραπεία με τιαμουλίνη. Ενδέχεται να προκληθεί σοβαρή καταστολή της ανάπτυξης, αταξία, παράλυση ή θάνατος.

Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα αλληλεπίδρασης, διακόψτε αμέσως και τη χορήγηση φαρμακούχου νερού με τιαμουλίνη και τη χορήγηση επιμολυσμένης τροφής με ιοντοφόρα. Η τροφή πρέπει να απομακρυνθεί και να αντικατασταθεί με φρέσκια τροφή η οποία δεν περιέχει τα αντικοκκιδιακά μονενσίνη, σαλινομυκίνη ή ναρασίνη.

Η ταυτόχρονη χρήση της τιαμουλίνης και των δισθενών ιοντοφόρων αντικοκκιδιακών λασαλοσίδη και σεμντουραμυκίνη δεν φαίνεται να προκαλεί καμία αλληλεπίδραση, ωστόσο, η ταυτόχρονη χρήση μαντουραμυκίνης μπορεί να προκαλέσει ήπια έως μέτρια καταστολή της ανάπτυξης στις όρνιθες. Η κατάσταση αυτή είναι παροδική και η αποκατάσταση επέρχεται συνήθως εντός 3-5 ημερών μετά τη διακοπή της θεραπείας με τιαμουλίνη.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα):

Εφάπαξ από του στόματος δόσεις των 100 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους σε χοίρους προκάλεσαν υπέρπνοια και κοιλιακή δυσφορία. Με δόση 150 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα εκτός από ηρέμηση. Με δόση 55 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη καθημερινά για 14 ημέρες παρατηρήθηκαν παροδική σιελόρροια και ελαφρύς γαστρικός ερεθισμός. Η όξινη φουμαρική τιαμουλίνη θεωρείται ότι έχει επαρκή θεραπευτικό δείκτη στον χοίρο και δεν έχει προσδιοριστεί η ελάχιστη θανατηφόρος δόση.

Όσον αφορά τα πτηνά, υπάρχει ένας σχετικά υψηλός θεραπευτικός δείκτης με την όξινη φουμαρική τιαμουλίνη και η πιθανότητα υπερδοσολογίας θεωρείται αμυδρή, ειδικά καθώς η πρόσληψη νερού, και συνεπώς η πρόσληψη όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης, μειώνεται εάν χορηγηθούν αφύσικα υψηλές συγκεντρώσεις. Η LD₅ (θανατηφόρος δόση) είναι 1090 mg/kg σωματικού βάρους για τις όρνιθες και 840 mg/kg σωματικού βάρους για τις ινδόρνιθες.

Τα κλινικά σημεία (συμπτώματα) της οξείας τοξίκωσης στις όρνιθες είναι – κρώξιμο, μυοκλονίες και κατάκλιση σε πλάγια θέση, και στις ινδόρνιθες – μυοκλονίες, κατάκλιση σε πλάγια ή ύπτια θέση, σιελόρροια και πτώση βλεφάρου.

Εάν παρουσιαστούν συμπτώματα τοξίκωσης (δηλητηρίασης), απομακρύνετε αμέσως το φαρμακούχο νερό και αντικαταστήστε το με φρέσκο νερό.

Ασυμβατότητες:

Καμία γνωστή.

15. Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός μη χρησιμοποιηθέντος προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από το προϊόν, αν υπάρχουν

Απορρίψτε τα αχρησιμοποίητα υλικά σύμφωνα με τις εθνικές απαιτήσεις.

16. Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης του κειμένου

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

17. Άλλες πληροφορίες

Μπορεί να μην πωλούνται όλες οι συσκευασίες.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το κτηνιατρικό προϊόν, παρακαλείσθε να επικοινωνείτε με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

18. Οι λέξεις «Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση» και οι όροι ή οι περιορισμοί που ισχύουν σχετικά με τη διάθεση και τη χρήση, αν υπάρχουν

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση. Να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

19. Οι λέξεις «Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

20. Ημερομηνία λήξης

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}

Διάρκεια ζωής μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας: 3 μήνες.

Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση ή την ανασύσταση σύμφωνα με τις οδηγίες: Το διάλυμα παραμένει σταθερό για 24 ώρες.

21. Αριθμός(οι) άδειας κυκλοφορίας

Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

22. Αριθμός παρτίδας παραγωγής

Παρτίδα {αριθμός}