

Приложение I

Списък с наименованията, фармацевтичната форма, концентрацията на ветеринарномедицинските продукти, видовете животни, начина на приложение, притежателите на лицензите за употреба в държавите

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежатели на лицензите за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Австрия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули	Свине, пилета, пуйки	Перорално
Белгия	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за прилагане във вода за пиене	Свине	Перорално
Белгия	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за прилагане във вода за пиене	Пилета, пуйки	Перорално
Белгия	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs-Chicken-Turkey	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за прилагане във вода за пиене	Свине, пилета, пуйки	Перорално
Чехия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за прилагане във вода за пиене	Свине, пилета (бройлери, ярки, носачки и развъдни), пуйки (за угояване и развъдни птици)	Перорално
Финландия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули	Свине	Перорално чрез вода за пиене

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежатели на лицензите за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Германия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Тиамулин хидроген фумарат	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Гранули	Свине, пилета, пуйки	Прилагане във вода за пиене
Германия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Тиамулин хидроген фумарат	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Гранули	Свине	Прилагане във вода за пиене или във фуража
Гърция	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за перорален разтвор	Свине, пилета, пуйки	Перорално
Унгария	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за прилагане във вода за пиене	Свине, пилета, пуйки	Прилагане във вода за пиене
Италия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Прах за прилагане във вода за пиене	Свине, пилета	Перорално
Латвия	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Водоразтворими гранули	Свине, пилета, пуйки	Прилагане във вода за пиене

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежатели на лицензите за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Литва	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Водоразтворими гранули	Свине, пилета, (бройлери, ярки, носачки / развъдни), пуйки (подрастващи и развъдни)	Перорално
Холандия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за прилагане чрез вода за пиене	Свине, пилета	Перорално
Полша	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulata dla świń, kur i indyków	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули	Свине, пилета, пуйки	Перорално
Португалия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulada oral para suínos, galinhas e perus	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Перорални гранули	Свине, пилета, (бройлери, отглеждани за бройлери, носачки / развъдни), пуйки (за угояване и развъдни)	Перорално, прилагане във вода за пиене

Държава членка ЕС/ЕИП	Притежатели на лицензите за употреба	Наименование	INN	Концентрация	Фармацевтична форма	Видове животни	Начин на приложение
Румъния	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Тиамулин хидроген фумарат	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Гранули за прилагане във вода за пиене	Свине, пилета, (бройлери, ярки, носачки / развъдни), пуйки (подраства-щи и развъдни)	Във вода за пиене
Република Словакия	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за перорален разтвор	Свине, пилета, (бройлери, кокошки носачки / развъдни), пуйки (подраства-щи и развъдни), пуйки	Перорално
Испания	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Тиамулин хидроген фумарат	450 mg/g	Гранули за прилагане във вода за пиене	Свине, пилета, пуйки	Перорално

Приложение II

**Научни заключения и основания за изменение на
кратката характеристика на продукта, етикета и
листовката**

Общо резюме на научната оценка за Denagard 45 % и свързани с него имена (вж. Приложение I)

1. Въведение

Denagard 45 % и свързаните с него имена са ветеринарномедицински продукти, които се предлагат под формата на гранули за употреба в питейна вода за свине, пилета и пуйки и съдържат 450 mg тиамулин хидроген фумарат като активно вещество на всеки грам продукт. Тиамулин хидроген фумарат е бактериостатичен полусинтетичен антибиотик, принадлежащ към групата на плеуромутилиновите антибиотици, който действа на рибозомно ниво, инхибирайки синтеза на бактериални протеини. Тиамулин е показал високо ниво на *in vitro* активност срещу видове *Mycoplasma*, причиняващи инфекции при свинете и птиците, както и срещу грам-положителни аероби (стрептококи и стафилококи), анаероби (клостридии), грам-отрицателни анаероби (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) и грам-отрицателни аероби (*Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*).

На 25 август 2015 г. Германия подава уведомление за сезиране в съответствие с член 34, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО до CVMP/Европейската агенция по лекарствата за Denagard 45 % и свързаните с него имена (наричан по-нататък Denagard 45 %). Германия засяга въпроса поради различия в националните решения, взети от държавите — членки на ЕС, водещи до несъответствия в информацията за продукта за Denagard 45 %.

Основните области на разногласие в съществуващата информация за продукта се отнасят до видовете животни, за които е предназначен ВМП, показанията, дозировката и карентните срокове.

2. Обсъждане на наличните данни

Видове животни, за които е предназначен ВМП (свине), показания и дозировка

Лечение на дизентерия при свине, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*, чувствителни към тиамулин. Преди да се прилага продуктът, трябва да бъде установено, че в стадото има заболяване.

- Дозировка: 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно в питейната вода на свине за 3 до 5 последователни дни, в зависимост от тежестта на инфекцията и/или продължителността на заболяването.

Показанието за лечение на дизентерия при свине, причинена от *B. hyodysenteriae*, е повторно оценено чрез преглед на литературата и собствени данни за *in vitro* чувствителност, както и на стари клинични проучвания.

В Европейските изолати, събрани между 1990 и 2012 г., минималната инхибираща концентрация (МИК) е вариала от $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ до $> 16 \mu\text{g/ml}$, с МИК₅₀ от $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ до $4 \mu\text{g/ml}$ и МИК₉₀ от $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ до $> 16 \mu\text{g/ml}$. Епидемиологичната cut-off стойност или дивият тип МИК е приблизително $0,5 \mu\text{g/ml}$, докато резистентните МИК изглежда, че започват при $> 2,0 \mu\text{g/ml}$. Нарастването на МИК срещу изолати на *B. hyodysenteriae* в различни европейски държави членки поражда опасения, тъй като за лечение на дизентерия при свине са останали само ограничени антимикробни средства.

Клиничната ефикасност при лечението на дизентерия при свине, причинена от *B. hyodysenteriae*, е доказана в две проучвания с изкуствено заразяване и в серия от шест практически изпитвания. В тези проучвания дозите са изразени като концентрации в питейната вода. Само действителните дози може да се изчислят в mg/kg телесно тегло. При 60 ppm тиамулин хидроген фумарат, еквивалентни на 8-9 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло, прилагани за три до пет дни, заразените свине показват значителни подобрения в клиничните крайни точки, патологичните симптоми и елиминирането на *B. hyodysenteriae*.

От тези данни CVMP заключи, че Denagard 45 % в доза от 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилаган за три до пет последователни дни, ще бъде ефикасен при лечението на дизентерия при свине, причинена от *B. hyodysenteriae*.

Лечение на спирохетоза на колона (колит) при свине, причинена от чувствителни към тиамулин *Brachyspira pilosicoli*. Преди да се прилага продуктът, трябва да бъде установено, че в стадото има заболяване.

- Дозировка: 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно в питейната вода на свине за 3 до 5 последователни дни, в зависимост от тежестта на инфекцията и/или продължителността на заболяването.

Показанието спирохетоза на колона (колит) при свине, причинена от *B. pilosicoli*, е подкрепено от данни за *in vitro* чувствителност и практически проучвания.

Чувствителността на *B. pilosicoli* към тиамулин е изследвана в три проучвания.

Изследвани са деветдесет и три изолата от *B. pilosicoli*, събрани в Швеция (Pringle *et al.* 2006¹), 33 изолата, събрани в Обединеното кралство, Испания и Германия (собствени данни на ПРУ за 2008 г.), както и 324 изолата, събрани в Швеция между 2002 и 2010 г. (Pringle *et al.* 2012 г.²). В тези проучвания МИК са варирали от $\leq 0,008$ -64 $\mu\text{g/ml}$, с МИК_{50s} от $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ до 0,125 $\mu\text{g/ml}$ и МИК_{90s} от 0,25 $\mu\text{g/ml}$ до 8 $\mu\text{g/ml}$. Епидемиологичната cut-off стойност или дивият тип МИК е приблизително $0,25 \leq \mu\text{g/ml}$, докато резистентни МИК изглежда, че започват при 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (мутант от първа стъпка) и 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (мутант от втора стъпка) (собствени данни на ПРУ за 2008 г.).

Клиничната ефикасност при лечението на спирохетоза на колона (колит) при свине, причинена от *B. pilosicoli*, е доказана в три практически изпитвания. Тиамулин, при ниво на включване от 100 ppm (еквивалентни на 5 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло) и дози от 8 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло, е прилаган от пет до десет дни. Лекуваните животни показват значителни подобрения в клиничните крайни точки, например брой диарийни състояния, ефективност на конверсията на фуража, среднодневно наддаване на тегло, а излъчването на бактерии е напълно преустановено (не са изследвани във всички проучвания). Не са налични специфични изкуствени провокационни проучвания.

От тези данни CVMP заключи, че Denagard 45 % в доза от 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg на продукта)/kg телесно тегло, прилаган за три до пет последователни дни, ще бъде ефикасен при лечението на спирохетоза на колона (колит) при свинете, причинена от *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.

Лечение на пролиферативна ентеропатия (илеит) при свине, причинена от чувствителни към тиамулин *Lawsonia intracellularis*. Преди да се прилага продуктът, трябва да бъде установено, че в стадото има заболяване.

- Дозировка: 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно в питейната вода на свине за 5 последователни дни.

Показанието за лечение на пролиферативна ентеропатия (илеит) при свине, причинена от *L. intracellularis*, е подкрепена от данни за *in vitro* чувствителност, проучвания на изкуствено заразяване и практическо изпитване.

Изпитването на чувствителността на *L. intracellularis* е предизвикателство, тъй като това е облигатен вътреклетъчен организъм. Наличните данни за *in vitro* чувствителност в подкрепа на показанието са ограничени. McOrist *et al.* (1995)³ изследват три щамове на *L. intracellularis*, за да открият вътреклетъчна МИК (iМИК) и извънклетъчна МИК (eМИК) на тиамулин, която да бъде 4 µg/ml. McOrist и Gebhart (1995)⁴ откриват интрацелуларна минимална бактерицидна концентрация (iMBC) от < 2 µg/ml в друг щам. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵, изследват 10 изолата на *L. intracellularis* (шест от САЩ, четири от Европа). iМИК₅₀ е 0,125 µg/ml, iMIC₉₀ 0,125 µg/ml с диапазон на iМИК от 0,125—0,5 µg/ml. eМИК₅₀ е 4,0 µg/ml, eМИК₉₀ 8,0 µg/ml с диапазон на eМИК от 1,0-32 µg/ml. Като се вземат предвид всички налични данни, епидемиологичната cut-off стойност изглежда е 0,5 µg/ml, а по-малко чувствителните щамове се групират при 2,0 µg/ml. Понастоящем са изследвани допълнителни изолати от Корея (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Бразилия и от Тайланд (собствени данни на ПРУ, 2016). Редица изолати в Корея и Тайланд могат да имат по-високи iМИК стойности от вече съобщените в ЕС и САЩ от Wattanaphansak *et al.* (2009). Това предполага, че може да настъпи намаляване на чувствителността на отделни щамове на *Lawsonia*, но тъй като не са съобщени неблагоприятни събития в ЕС по отношение на неповлияване към лечението на илеит, се предполага, че такова понижение на чувствителността не се е развило широко в ЕС. Всички данни за МИК на тиамулин, определени за наличните в ЕС щамове на *Lawsonia*, са под очакваното съдържание на тиамулин в илеума от 0,63 µg/ml.

Клиничната ефикасност при лечението на пролиферативна ентеропатия (илеит) при свине, причинена от *L. intracellularis*, е доказана в три проучвания с изкуствено заразяване и в едно практическо изпитване. В тези проучвания дозите са изразени като концентрации в питейната вода. Действителните дози в mg/kg телесно тегло са оценени на 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло. Прилагани за пет дни, тези дози са довели до значителни подобрения в клиничните крайни точки (напр. ефективност на конверсията на фуража, среднодневно наддаване на тегло, брой диарийни състояния) и патологични симптоми, въпреки че пълно елиминиране на *L. intracellularis* не може да се постигне.

От тези данни CVMP заключи, че Denagard 45 % в доза от 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg на продукта)/kg телесно тегло, прилаган за пет последователни дни, ще бъде ефикасен при лечението на пролиферативна ентеропатия (илеит) при свине, причинена от *L. intracellularis*.

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.

Лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *Mycoplasma hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от чувствителни към тиамулин *Pasteurella multocida*. Преди да се прилага продуктът, трябва да бъде установено, че в стадото има заболяване.

- Дозировка: 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за 5 последователни дни.

Показанието за лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *M. hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от *P. multocida*, е подкрепено от данни за *in vitro* чувствителност от Европейския MucPath I проект, собствени клинични проучвания и литературата.

В Европейските изолати тиамулин е високо активен срещу *M. hyopneumoniae*, с МИК₅₀ от 0,016 µg/ml, МИК₉₀ от 0,062 µg/ml, и МИК диапазон от 0,002—0,125 µg/ml (MucPath I проект, 2014). Подобни констатации са съобщени от други проучвания, от 1997 г. — 2014 г. с МИК₅₀, вариращи от ≤ 0,015 µg/ml — 0,06 µg/ml, МИК₉₀, вариращи от 0,031 µg/ml — 0,125 µg/ml и МИК диапазони от 0,002 — 0,125 µg/ml. Моделите на чувствителност, определени в тези проучвания, са див тип модел, което показва, че в изследвания период не е развита резистентност.

Лечението на ензоотична пневмония, причинена от *M. hyopneumoniae*, е изследвано в две проучвания с изкуствено заразяване и серия от осем практически изпитвания. Приложените дози варират от 8,8—20 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло за 5 дни. Счита се, че при по-ниски дози от 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло настъпва инхибиторен/бактериостатичен ефект при нивото МИК₉₀. В някои случаи при прилагане на по-високи дози в питейната вода настъпва микоплазмациден ефект при МИК₉₀, намаляване на лезиите на белите дробове и елиминиране на организма.

От тези данни CVMP заключи, че Denagard 45 % в доза от 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg на продукта)/kg телесно тегло, прилаган за пет последователни дни, ще бъде ефикасен за лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *M. hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от *P. multocida*.

Лечение на плевропневмония, причинена от чувствителни към тиамулин *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Преди да се прилага продуктът, трябва да бъде установено, че в стадото има заболяване.

- Дозировка: 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за 5 последователни дни.

Показанието плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae*, е подкрепено от данни за *in vitro* чувствителност и от проучвания, свързани с изкуствено заразяване.

В Европейските изолати, събрани между 2009 и 2012 г. като част от VetPath III проекта, са получени следните МИК на тиамулин: МИК₅₀ от 8,0 µg/ml, МИК₉₀ от 16 µg/ml, МИК диапазон от 2,0—16 µg/ml. МИК₅₀ е счетена за висока, но изолатите показват див тип модел на чувствителност, което предполага липса на резистентност. Данни, съобщени от по-нататъшни проучвания (Felmingham, 2009⁷; Kucerova *et al.*, 2011⁸), потвърждават тези заключения с МИК₅₀ и МИК₉₀ съотв. от 8 µg/ml и 16 µg/ml и МИК диапазони от 0,25-16 µg/ml и 0,5—64 µg/ml. МИК на тиамулин са високи срещу *A. pleuropneumoniae*. Единичният режим на модел на чувствителност предполага, че до момента е имало слабо развитие на резистентност. Счетено е, че епидемиологичната cut-off стойност е 16 µg/ml, което съответства на настоящия

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.

стандарт на Института по клинични и лабораторни стандарти (CLSI) ($S \leq 16 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$).

Извършени са изкуствени провокационни проучвания, като са използвани нива на включване на тиамулин в питейната вода, вариращи от 120 до 180 ppm, еквивалентни на дози от 20 до 40 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло. При по-ниски дози (20 mg) са наблюдавани дозо-зависими намаления на смъртността, на средната площ на белодробните лезии и на повторното изолиране на *A. pleuropneumoniae*, но не и пълно клинично излекуване. При по-високи дози (40 mg) не са наблюдавани смъртни случаи, значително намаление на броя на лезиите на белия дроб, както и не са изолирани повторно *A. pleuropneumoniae*, което показва силен бактерициден ефект.

От тези данни CVMP заключи, че Denagard 45 % в доза от 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg на продукта)/kg телесно тегло, прилаган за пет последователни дни, ще бъде ефикасен при лечението на плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae*.

Видове животни, за които е предназначен ВМП (пилета), показания и дозировка

Лечение и метафилактика на хронично респираторно заболяване, причинено от *Mycoplasma gallisepticum* и въздушен сакулит, и инфекциозен синовит, причинени от *Mycoplasma synoviae*, чувствителни към тиамулин. Преди прилагане на продукта наличието на заболяването в ято трябва да бъде установено.

- Дозировка: 25 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 55,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за 3 до 5 последователни дни.

Показанията при пилета са подкрепени от данни за *in vitro* чувствителност от три проучвания, както и редица проучвания с изкуствено заразяване и практически проучвания.

In vitro чувствителността на *M. gallisepticum* и *M. synoviae*, изолирани от пилета и пуйки, е изследвана в две проучвания с изолати от държави — членки на Европейския съюз, събрани от 2005—2007 г. и от 2010—2013 г., както и в едно проучване с изолати от света, събрани преди 1997 г. В по-старите данни от Европа диапазонът на МИК за *M. gallisepticum* е по-широк ($\leq 0,004$ и $> 256 \mu\text{g/ml}$), с МИК₅₀ от 0,008 $\mu\text{g/ml}$ и МИК₉₀ от 1 $\mu\text{g/ml}$. Изолирани са три различни мултирезистентни щамове. За *M. Synoviae* МИК варират от 0,004 до 0,5 $\mu\text{g/ml}$ с МИК₅₀ от 0,125 $\mu\text{g/ml}$ и МИК₉₀ от 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

При по-новите изолати от Европа и по-старите изолати от света диапазоните на МИС са подобни за *M. gallisepticum*, вариращи от 0,001 — 0,037 $\mu\text{g/ml}$ с МИК_{50s} от 0,001 и 0,008 $\mu\text{g/ml}$ и МИК_{90s} от 0,025 и 0,031 $\mu\text{g/ml}$. Не са открити резистентни щамове. За *M. Synoviae* МИК варират от 0,05 до 0,5 $\mu\text{g/ml}$ с МИК_{50s} от 0,1 $\mu\text{g/ml}$ и МИК₉₀ от 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

В подкрепа на показанието „лечение и метафилактика на хронично респираторно заболяване, причинено от *M. gallisepticum*“ са представени девет по-стари проучвания с изкуствено заразяване и три стари практически проучвания.

Проведени са изкуствени провокационни проучвания, като са използвани нива на включване на тиамулин в питейната вода, вариращи от 60 до 250 ppm или очаквани дози от 10 до 64,2 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло. В практически изпитвания тиамулин е прилаган при нива на включване от 125 — 250 ppm и очаквани дози от 13,3 — 32,5 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло за три дни. Дози до 10 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло, прилагани чрез сонда, са дали отлични микробиологични резултати, когато са използвани за предотвратяване/метафилактика, но за лечение са били необходими много по-високи дози. Значителни подобрения в клиничните крайни точки,

патологичните симптоми и елиминирането на *M. gallisepticum* са показани при приложение на 250 ppm тиамулин хидроген фумарат за три дни.

От тези данни CVMP заключи, че Denagard 45 % в доза от 25 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 55,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилаган за три до пет последователни дни, ще бъде ефикасен при лечението и метафилактиката на хронично респираторно заболяване, причинено от *M. gallisepticum*.

Относно показанието „лечение и метафилактика на въздушен сакулит и инфекциозен синовит, причинени от *M. synoviae*“, в подкрепа на твърдението са представени две проучвания с изкуствено заразяване и две стари и едно ново практически проучвания. Проучвания с изкуствено заразяване са извършени като са използвани нива на включване на тиамулин в питейната вода, вариращи от 60 до 250 ppm или изчислени дневни дози от 15,4 до 64,2 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло. В практическите изпитвания тиамулин е прилаган с нива на включване от 125 — 250 ppm или ежедневни дози от 12,7 до 59,7 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло за три дни. Дози до 10 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло, прилагани чрез сонда, са дали отлични микробиологични резултати, когато са използвани за предотвратяване/метафилактика, но за лечение са били необходими много по-високи дози. Практическата експозиция към тиамулин около предложената мощност на дозата от 25 mg/kg телесно тегло е дала 100 % микробиологичен отговор.

CVMP се съгласява, че въпреки ограничените данни за *M. synoviae* в сравнение с *M. gallisepticum*, наличната информация от предоставените проучвания е достатъчна, за да подкрепи заключението, че Denagard 45 % в доза от 25 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 55,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилаган за три до пет последователни дни, ще бъде ефикасен при лечението и метафилактиката на въздушен сакулит и инфекциозен синовит, причинени от *M. synoviae*.

Видове животни, за които е предназначен ВМП (пуйки), показания и дозировка

Лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и въздушен сакулит, причинени от *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* и *Mycoplasma meleagridis*, чувствителни към тиамулин. Преди прилагане на продукта наличието на заболяването в ятото трябва да бъде установено.

- Дозировка: 40 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 88,9 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за 3 до 5 последователни дни.

Показанията при пуйки са подкрепени от данни за *in vitro* чувствителност от същите три проучвания, както при пилетата и от ограничени данни за чувствителност на *M. meleagridis*, ограничен брой проучвания с изкуствено заразяване и практически проучвания, както и редица доклади за случаи, публикувани в края на 70-те и началото на 80-те години.

По-горе е обобщена чувствителността (данни за МИК) на *M. gallisepticum* и *M. synoviae*, изолирани от пуйки, към тиамулин с данните за *in vitro* чувствителността при пилета. За пет френски изолата от *M. meleagridis* МИК варира от 0,03 — 0,06 µg/ml. Нови изолати на *M. meleagridis* се получават трудно, тъй като от повечето стада за разплод те са елиминирани и само рядко се появяват в практическите условия.

Три проучвания с изкуствено заразяване, вече обсъдени за пилета, и две практически изпитвания подкрепят твърденията за лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и въздушен сакулит. Тиамулин е прилаган за три дни чрез сонда на 20-30 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло или в питейната вода. Когато се прилага в питейната вода при 125, 250 или 500 ppm предполагаемите мощности на дозата варират от 22 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло до максимум 102 mg тиамулин хидроген фумарат/kg

телесно тегло. Има някои вариации в клиничните резултати и съобщение за намаляване на потреблението на вода с тиамулин в питейната вода. Намаляването на броя на лезиите и намаляването на повторното изолиране на микроорганизмите варира от 55 % до 100 % за предотвратяване/метафилактика, а за лечение на *M. gallisepticum* са от 33 % до 67 %. Допълнителни проучвания показаха 95 % намаление на лезиите за предотвратяване и 74 % по време на лечението близо до предложената доза от 40 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло, приложена в питейната вода. В доклади за клинични случаи е направено предположение, че *M. synoviae* е лекувана ефикасно във френско проучване, а проучвания от Унгария и Великобритания показаха, че *M. meleagridis* също е ефикасно лекувана, което води до намаляване на клиничните симптоми, въздушния сакулит и синузита.

От тези данни CVMP заключи, че Denagard 45 % в доза от 40 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 88,9 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилаган за три до пет последователни дни, ще бъде ефикасен за лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и въздушен сакулит, причинени от *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* и *Mycoplasma meleagridis*, чувствителни към тиамулин.

Карентни срокове

При свинете са предоставени подходящи данни от ДЛП-съвместимо проучване за установяване на карентните срокове за ядивни тъкани за две различни схеми на прилагане. За по-ниската доза (8,8 mg тиамулин хидроген фумарат за kg телесно тегло за до пет дни) е проведено проучване при 20 свине, лекувани чрез питейната вода в практически условия. На 0-ия, 24-ия, 36-ия и 48-ия час след последното лечение, животните са аутопсирани и целият черен дроб е анализиран за 8- α -хидроксимутилин, въз основа на аналитичния метод GC. Данните за остатъчните вещества в черния дроб са подложени на log-линейна регресия чрез програма за изчисляване WT1.4 и полученият карентен срок е 42 часа, закръглени до два дни.

За по-високата доза (20 mg тиамулин хидроген фумарат на kg телесно тегло за до пет дни) е предоставено ДЛП-съвместимо проучване за изчерпване на остатъчните вещества с използване на биоеквивалентен продукт, съдържащ 125 mg тиамулин хидроген фумарат на ml (Tiamutin 12,5 % разтвор). Свинете са лекувани с предвидената доза и умъртвени на 24-ия час, 3-ия, 4-ия, 5-ия и 6-ия ден след последното приложение. От всяка отделна свиня са вземани проби от черния дроб и мускулната тъкан и са анализирани за 8- α -хидроксимутилин чрез валидиран LCMS-MS аналитичен метод. Въз основа на концентрациите на остатъчните вещества, намиращи се в чернодробните тъкани, е изчислен карентен срок от 4 дни, като е използвана програмата за изчисляване WT1.4 и задаване на стойности под границата на количествено определяне (LOQ) при $\frac{1}{2}$ LOQ в съответствие с бележката за насоки на CVMP „Подход към хармонизиране на карентните периоди“ (ЕМЕА/КВМП/036/95)⁹.

При пилетата е проведено ДЛП-съвместимо проучване за изчерпване на остатъчните вещества при кокошки носачки. Животните получават средна доза от 29 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло за пет дни чрез питейната вода, като тази доза е в излишък спрямо посочената доза (25 mg тиамулин хидроген фумарат). Яйцата са изследвани два пъти дневно. Групи от птици са умъртвявани на 0-ия час, 8-ия час, 1-ия ден, 2-ия ден, 3-ия ден и 5-ия ден след прекратяване на лечението и за анализ на остатъчни вещества са взети проби от мускулната тъкан (смесени проби от гърдите и краката), черния дроб, кожата и прилежащата ѝ подкожна мастна тъкан. За ядивните тъкани и на базата на концентрациите на остатъчните вещества, намиращи се в черния дроб, е изчислен карентен срок от 26,2 часа чрез програмата за изчисляване WT1.4, закръглен до 2 дни.). Остатъчните вещества в яйцата са доста под MRL във всички времеви точки. Въпреки че насоката GL48 на VICH относно проучвания за оценка на метаболизма и кинетиката на остатъчните количества от лекарствени продукти за

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

ветеринарна употреба в продуктивни животни: проучвания за изчерпване на маркерно остатъчно вещество за установяване на карентните срокове на продукта (ЕМА/КВМП/VICH/463199/2009) препоръчва вземане на яйца до най-малко 12 дни след края на лечението, данни от други две проучвания (едното от които измерва тиамулин-подобна активност, като използва микробиологичен метод, а другото измерва общите радиоактивни остатъчни количества) посочва, че нивата на тиамулин в яйцата достигат пик веднага след края на лечението и следователно няма опасения, че увеличение на нивата на тиамулин в яйцата ще настъпи във времеви точки извън тези, измерени в основното проучване за изчерпване на остатъчните количества. Следователно, приет е карентен срок за яйца от нула дни.

За месо и карантия от пуйки е предоставено ДЛП-съвместимо проучване за изчерпване на остатъчните вещества. Животните са лекувани с предвидената доза (40 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за 5 дни) и умъртвени на 0-ия час, 8-ия час, 1-ия ден, 2-ия ден и 3-ия ден след лечението, като са взети проби от скелетната мускулатура, кожата и прилежащата ѝ мастна тъкан, както и черния дроб. Карентните срокове са изчислени въз основа на допустимите концентрации в черния дроб и като се използва интервалът на толерантност от 99/95, за да се отчете една концентрация на остатъчни вещества над MRL на 3-ия ден след лечението, което води до карентен срок от 6 дни, изчислен като се използва програмата за изчисляване WT1.4.

3. Оценка на съотношението полза—риск

Въведение

Denagard 45 % е ветеринарномедицински продукт, който се предлага под формата на гранули за употреба в питейна вода за свине, пилета и пуйки, съдържащ 450 mg тиамулин хидроген фумарат на всеки грам продукт. Бил е разрешен за употреба в 16 държави членки на ЕС.

Беше отбелязано, че Denagard 45 % и свързаните с него имена нямат еднаква информация за продукта в държавите членки по отношение, например на видовете животни, за които е предназначен ВМП, показанията, дозировката и карентните срокове

Оценка на ползите

По време на това сезиране са представени подходящи данни в подкрепа на следните показания:

Свине

- Лечение на дизентерия при свине, причинена от *B. hyodysenteriae*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение на спирохетоза на колона (колит) при свине, причинена от *B. pilosicoli*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение на пролиферативна ентеропатия (илеит) при свине, причинена от *L. Intracellularis*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *M. hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от *P. multocida*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение на плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae*, чувствителни към тиамулин.

Пилета

- Лечение и метафилактика на хронично респираторно заболяване, причинено от *M. gallisepticum*, и въздушен сакулит, и инфекциозен синовит, причинени от *M. synoviae*, чувствителни към тиамулин.

Пуйки

- Лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и въздушен сакулит, причинени от *M. gallisepticum*, *M. synoviae* и *M. meleagridis*, чувствителни към тиамулин.

Оценка на риска

По време на това сезиране и имайки предвид обхвата на процедурата, са подадени подходящи данни в подкрепа на следната дозировка:

Свине

- Дизентерия при свине, причинена от *B. hyodysenteriae* или спирохетоза на колона (колит) при свине, причинена от *B. pilosicoli*: 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно в питейната вода на свине за 3 до 5 последователни дни, в зависимост от тежестта на инфекцията и/или продължителността на заболяването.
- Увеличени МИК срещу изолати на *B. hyodysenteriae* в различни европейски държави членки предизвиква безпокойство, тъй като за лечение на дизентерия при свинете са останали само ограничени антимикубни средства. Пролиферативна ентеропатия (илеит) при свине, причинена от *L. intracellularis*: 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно в питейната вода на свине за 5 последователни дни.
- Ензоотична пневмония, причинена от *M. hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от *Pasteurella multocida*, или плевропневмония при говедата, причинена от *A. pleuropneumoniae*: 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за 5 последователни дни.

Пилета

- Хронично респираторно заболяване, причинено от *M. gallisepticum*, и въздушен сакулит и инфекциозен синовит, причинени от *M. synoviae*: 25 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 55,6 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за период от 3 до 5 последователни дни.

Пуйки

- Инфекциозен синусит и въздушен сакулит, причинени от *M. gallisepticum*, *M. synoviae* и *M. meleagridis*: 40 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 88,9 mg от продукта)/kg телесно тегло, прилагани ежедневно за период от 3 до 5 последователни дни

Препоръчителните хармонизирани показания и схеми на прилагане не са разширени и следователно прилагането на продукта, както е препоръчано в информацията за продукта, не трябва да води до увеличаване на експозицията на околната среда.

Denagard 45 % обикновено се понася добре от видовете животни, за които е предназначен ВМП, и в информацията за продукта е включена подходяща информация. Безопасността на видовете животни, за които е предназначен ВМП, може да бъде компрометирана в случай на неволно съвместно приложение на йонофори като натриев монензин, салиномицин и наразин. В информацията за продукта се добавят съответните текстове.

Рискът за потребителите е свързан с потенциала за замърсяване на очите на потребителя и локална експозиция на кожата при подготовка на продукта за приложение. В продуктовата информация са включени подходящи насоки за намаляване на риска.

На базата на наличните данни за изчерпване на остатъчните вещества се препоръчват следните карентни срокове:

Свине

- Месо и вътрешни органи: 2 дни (когато приложената доза е 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg от продукта)/kg телесно тегло)
- Месо и вътрешни органи: 4 дни (когато приложената доза е 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg от продукта)/kg телесно тегло)

Пилета

- Месо и вътрешни органи: 2 дни
- Яйца: Нула дни

Пуйки

- Месо и вътрешни органи: 6 дни

Управление на риска и мерки за намаляването му

Хармонизираната продуктова информация за Denagard 45 % съдържа необходимата информация за осигуряване на безопасното и ефективно приложение на продукта. Това включва спецификацията на прицелните патогени, замяна на твърдението за превенция от метафилактика и ясни препоръки за дозата въз основа на mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесно тегло за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП и показание, както и препоръки за разумна употреба на антимикробни лекарствени продукти за ветеринарна употреба, разрешени в ЕС. На потребителите се препоръчва да вземат подходящи предпазни мерки, когато се работи с продукта, за да се избегне експозицията. В информацията за продукта е включено противопоказание за специфична йонофореза. Карентните срокове са преразгледани след оценка на наличните данни за изчерпване на остатъчните вещества, за да се гарантира безопасността на потребителите.

Оценка и заключения за съотношението полза/риск

Доказано е, че продуктът е ефикасен при лечението на дизентерия при свине, причинена от *B. hyodysenteriae*, спирохетоза на колона (колит) при свине, причинена от *B. pilosicoli* и пролиферативна ентеропатия (илеит) при свине, причинена от *L. intracellularis*. Нарастването на МИК срещу изолати на *B. hyodysenteriae* в различни европейски държави членки поражда опасения, тъй като за лечение на дизентерия при свине са останали само ограничени антимикробни средства.

Denagard 45 % е ефикасен и за лечение на ензоотична пневмония, причинена от *M. hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от *Pasteurella multocida*. Ситуацията с резистентността за тези патогени се счита за благоприятна. Denagard 45 % също е ефективен при лечението на плевропневмония, причинена от *A. pleuropneumoniae* при свине.

Има малко доказателства за сериозни нежелани реакции, освен когато се използва с несъвместимите коксидиостатични йонофори натриев монензин, салиномицин и наразин. Тъй като се избягва комбинираната употреба с тези йонофори, особено при бройлери, Denagard 45 % е доказано безопасен и ефективен при лечението на въздушен сакулит, синовит и синусит, причинени от *M. gallisepticum*, *M. synoviae* и/или *M. meleagridis* при пилета и пуйки. Потреблението на вода при пилета и пуйки може да бъде подтиснато по време на

приложението на тиамулин в питейната вода и не трябва да се превишава ниво на включване от 250 ppm.

Рисковете за потребителите са сметени за ниски и, за да се гарантира безопасността на потребителя в информацията за продукта, е включена подходяща информация.

Определени са задоволителни карентни срокове, за да осигурят гаранции за безопасността на потребителите.

Като цяло съотношението полза/риск за Denagard 45 % се счита за положително, при условие че се спазват препоръчаните промени в информацията за продукта (вж. Приложение III).

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че предметът на сезирането е хармонизирането на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката;
- CVMP прегледа кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, предложени от притежателите на разрешение за употреба, и разгледа всички подадени данни;

CVMP е препоръчал изменение на разрешенията за употреба за Denagard 45 % и свързаните с него имена, посочени в Приложение I, за които кратката характеристика на продукта, етикета и листовката са определени в Приложение III.

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

Denagard 450 mg/g гранули за прилагане във вода за пиене за свине, пилета и пуйки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активна субстанция:

Тиамулин хидроген фумарат (Tiamulin hydrogen fumarate) 450 mg/g
(еквивалентен на 365 mg тиамулин/g)

Ексципиенти:

За пълния списък на ексципиентите, виж т. 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Гранули за прилагане във вода за пиене.

Бели до бледожълти гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Свине
Пилета
Пуйки

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Свине

- i) Лечение на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*, чувствителни към тиамулин. Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.
- ii) Лечение на колонова спирохетоза при свинете (колит), причинена от *Brachyspira pilosicoli*, чувствителни към тиамулин. Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.
- iii) Лечение на пролиферативна ентеропатия при свинете (илеит), причинена от *Lawsonia intracellularis*, чувствителни към тиамулин. Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.
- iv) Лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *Mycoplasma hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от *Pasteurella multocida*, чувствителни към тиамулин. Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.
- v) Лечение на плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*, чувствителни към тиамулин. Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.

Пилета

Лечение и метафилактика на хронична респираторна болест, причинена от *Mycoplasma gallisepticum*, аеросакулит и инфекциозен синовит, причинени от *Mycoplasma synoviae*,

чувствителни към тиамулин. Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.

Пуйки

Лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и аеросакулит, причинени от *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* и *Mycoplasma meleagridis*, чувствителни към тиамулин. Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.

4.3 Противопоказания

Да не се използва при свине и птици, които са получавали, получават или ще получават продукти, съдържащи монензин, наразин или салиномицин по време или най-малко седем дни преди или след лечение с тиамулин. Възможно е да възникне рязко потискане на растежа или смърт.

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към ексципиентите.

Виж точка 4.8 за информацията относно взаимодействието между тиамулин и йонофори.

4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

Животните с намален прием на вода и/или влошено общо състояние трябва да се лекуват парентерално.

По време на прилагане на тиамулин при птици може да има понижен прием на вода. Смята се, че това зависи от концентрацията, като 500 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 1,11 g от продукта) в 4 литра вода намалява приема на вода с приблизително 10%, а 500 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 1,11 g от продукта) в 2 литра вода – с 15 % при пилета. Това не изглежда да има неблагоприятно въздействие върху цялостното физиологично състояние на птиците или ефикасността на ветеринарномедицинския продукт, но приемът на вода трябва да се следи на чести интервали, особено при горещо време. При пуйките този ефект е по-силно изразен – приблизително 20% намаляване на приема на вода – затова се препоръчва да не се надвишава концентрация от 500 mg тиамулин хидроген фумарат в 2 литра вода за пиене.

4.5 Специални предпазни мерки при употреба

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

Употребата на продукта трябва да се базира на тестове за чувствителност на изолирани от животните бактерии. Ако това е невъзможно, терапията трябва да се базира на местната (регионална или на ниво животновъдно стопанство) епидемиологична информация за чувствителността на целевите бактерии.

Неправилното използване на ветеринарномедицинския продукт може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към тиамулин.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от защитни очила или очила и ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт, за да се избегне замърсяване на очите на потребителите и локален контакт с кожата. Поради дразнещите свойства е препоръчително да се носи също и противопопрахова маска, за да се сведе до минимум експозицията при вдишване.

В случай на експозиция или при случайно разливане върху кожата, засегнатата област трябва да се измие с вода и сапун. При случайно попадане в очите, промийте очите с вода при отворени клепачи.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта.

Хора с установена свръхчувствителност към тиамулин трябва да прилагат ветеринарномедицинския продукт с повишено внимание.

4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)

В много редки случаи при свине може да възникне зачервяване или лек оток на кожата след употреба на тиамулин.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи проявяващи неблагоприятна(и) реакция(и))
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1 000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10 000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10 000 третирани животни, включително изолирани съобщения).

4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене

Бременност и лактация:

Може да се прилага при свине по време на бременност и лактация.

Птици носачки:

Може да се прилага при пилета, отглеждани за носачки, при развъдни пилета и пуйки.

4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие

За тиамулин е доказано, че взаимодейства с йонофори, като монензин, салиномицин и наразин и може да предизвика симптоми, неразличими от йонофорна токсикоза. Животните не трябва да приемат продукти, съдържащи монензин, салиномицин или наразин по време на или най-малко 7 дни преди или след лечение с тиамулин. Възможно е да възникне рязко потискане на растежа, атаксия, парализа или смърт.

При възникване на признаци за взаимодействие трябва да се прекратят незабавно приема на медикаментозна вода, съдържаща тиамулин и прилагането на контаминирания с йонофори фураж. Фуражът трябва да бъде отстранен и заменен с пресен фураж, несъдържащ антикоксидийните монензин, салиномицин или наразин.

Едновременната употреба на тиамулин и двувалентните йонофорни антикоксиди лазалоцид и семдурамицин изглежда не предизвиква никакво взаимодействие, но едновременната употреба с мадурамицин може да доведе до леко, до умерено, потискане на растежа при пилета. Състоянието е преходно и възстановяването обикновено става в рамките на 3–5 дни след спиране на лечението с тиамулин.

4.9 Доза и начин на приложение

Указания за приготвяне на разтвори от продукта:

Когато се приготвят големи количества медикаментозна вода, първо се прави концентриран разтвор, който се разрежда до желаната крайна концентрация.

Всеки ден трябва да се приготвят пресни разтвори на медикаментозна вода, съдържаща тиамулин.

За да се осигури правилно дозиране и да се избегне прилагане на по-ниска доза, телесната маса трябва да се определи възможно най-точно. Приемът на медикаментозна вода зависи от клиничното състояние на животните. За да се постигне правилно дозиране, концентрацията на тиамулин трябва да бъде съответно пригодена.

За да се избегне взаимодействие между йонофори и тиамулин, ветеринарният лекар и фермера трябва да проверят дали в етикета на фуража е обявено съдържанието на салиномицин, моненезин и наразин.

За пилета и пуйки, за да се избегнат взаимодействия между несъвместимите йонофори монензин, наразин, салиномицин и тиамулин, фуражният завод, доставящ фуража за птиците, трябва да бъде уведомен, че ще се използва тиамулин и че тези антикокцидии не трябва да бъдат включвани във фуража или да го замърсяват.

При съмнение за замърсяване, фуражът трябва да бъде изследван за йонофори преди да бъде използван.

При възникнало взаимодействие, медикаментозното приложение на тиамулин трябва да бъде спряно незабавно и да се използва чиста вода за пиене. Замърсеният фураж трябва да бъде отстранен възможно най-бързо и да бъде заменен с фураж, несъдържащ несъвместимите с тиамулин йонофори.

Дозата на продукта, която трябва да се добави, трябва да се определи в съответствие със следната формула:

$$\frac{\text{Доза (mg продукт на килограм телесна маса на ден)} \times \text{Средна телесна маса (kg) на животните, които ще бъдат лекувани}}{\text{Средна дневна консумация на вода (в литри) на животно на ден}} = \text{mg на литър вода за пиене}$$

Свине

i) За лечение на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.

Дозата е 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса дневно, приложена във водата за пиене на свинете за 3 до 5 последователни дни в зависимост от тежестта на инфекцията и/или продължителността на заболяването.

ii) За лечение на колонова спирохетоза при свинете (колит), причинена от *Brachyspira pilosicoli*.

Дозата е 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса дневно, приложена във водата за пиене на свинете за 3 до 5 последователни дни в зависимост от тежестта на инфекцията и/или продължителността на заболяването.

iii) За лечение на пролиферативна ентеропатия при свинете (илеит), причинена от *Lawsonia intracellularis*.

Дозата е 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса дневно, приложена във водата за пиене на свинете за 5 последователни дни.

iv) За лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *Mycoplasma hyopneumoniae*, включително инфекции усложнени от *Pasteurella multocida*, чувствителни към тиамулин.

Дозата е 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 44,4 mg продукт)/kg телесна маса дневно, прилагана за 5 последователни дни.

v) За лечение на плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*, чувствителни към тиамулин.

Дозата е 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 44,4 mg продукт)/kg телесна маса дневно, прилагана за 5 последователни дни.

Пилета

За лечение и метафилактика на хронична респираторна болест, причинена от *Mycoplasma gallisepticum*, аеросакулит и инфекциозен синовит, причинени от *Mycoplasma synoviae*.

Дозата е 25 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 55,6 mg продукт/kg телесна маса дневно, прилагана за период от 3 до 5 последователни дни.

Пуйки

За лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и аеросакулит, причинени от *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* и *Mycoplasma meleagridis*.

Дозата е 40 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 88,9 mg продукт)/kg телесна маса дневно, прилагана за период от 3 до 5 последователни дни.

4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо

Единични перорални дози от 100 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса при свинете са предизвиквали хиперпнея и дискомфорт в коремната област. При 150 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса не са забелязани други ефекти върху централната нервна система, освен успокояване. При 55 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса дневно, прилаган в продължение на 14 дни, е възникнало преходно отделяне на слюнка и леко дразнене на стомаха. Счита се, че тиамулин хидроген фумарат има адекватен терапевтичен индекс при свинете и не е установена минимална летална доза.

При домашните птици има сравнително висок терапевтичен индекс на тиамулин хидроген фумарат и вероятността от предозиране се счита за малка, особено имайки предвид, че приемът на вода, при което и приемът на тиамулин хидроген фумарат се намаляват, ако се дадат необичайно високи концентрации. LD₅ е 1090 mg/kg телесна маса за пилета и 840 mg/kg телесна маса за пуйки.

Клиничните признаци на остра токсичност при пилета са – вокализация, клонични спазми и лежане в странично положение, а при пуйките – клонични спазми, лежане в странично положение или по гръб, слюноотделяне и птоза.

Ако се появят признаци на интоксикация, своевременно отстранете медикаментозната вода и я заменете с прясна вода.

4.11 Карентен срок/кареентни срокове

Свине

Месо и вътрешни органи: 2 дни (8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса)

Месо и вътрешни органи: 4 дни (20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg продукт)/kg телесна маса)

Пилета

Месо и вътрешни органи: 2 дни
Яйца: нула дни

Пуйки

Месо и вътрешни органи: 6 дни

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение /

Плевромутилини / тиамулин

Ветеринарномедицински анатомо-терапевтичен код: QJ 01 XQ 01

Тиамулин е бактериостатичен полусинтетичен антибиотик, принадлежащ към групата на плевромутилиновите антибиотици, който действа на рибозомно ниво, инхибирайки синтеза на бактериални протеини.

5.1 Фармакодинамични свойства

Тиамулин показва висока степен на *in vitro* активност срещу свински и птичи микоплазми, както и срещу Грам-положителни аероби (стрептококи и стафилококи), анаероби (кlostридии), Грам-отрицателни анаероби (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) и Грам-отрицателни аероби (*Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*).

Установено е, че тиамулин действа на рибозомно ниво 70S и първичните свързващи участъци са на субединица 50S. Изглежда, че инхибира изработването на микробен протеин чрез образуване на биохимично неактивни инициращи комплекси, които пречат на удължаването на полипептидната верига.

Могат да бъдат достигнати бактерицидни концентрации, но те варират в зависимост от бактерията. Те могат да бъдат едва два пъти минималната инхибираща концентрация (МИК) за *Brachyspira hyodysenteriae* и *Actinobacillus pleuropneumoniae*, но цели 50–100 пъти бактериостатично ниво за *Staphylococcus aureus*. Разпределението на МИК за тиамулин срещу *Brachyspira hyodysenteriae* е бимодално, което предполага намалена чувствителност на някои щамове към тиамулин. Поради технически ограничения, податливостта на *Lawsonia intracellularis* е трудно да се тества *in vitro*.

5.2 Фармакокинетични особености

Свине

Тиамулин хидроген фумарат се абсорбира добре при свинете (над 90%) след перорално приложение и се разпределя добре в тялото. След еднократна перорална доза от 10 mg и 25 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса средната максимална концентрация C_{max} е била съответно 1,03 $\mu\text{g/ml}$ и 1,82 $\mu\text{g/ml}$ в серум, в съответствие с микробиологичното изследване, а времето за достигане на максималната концентрация T_{max} е било 2 часа и при двете дози.

Установено е, че тиамулин се концентрира в белия дроб, полиморфонуклеарните левкоцити, а също и в черния дроб, където се метаболизира и екскретира (70–85%) в жлъчката, а останалата част се екскретира чрез бъбреците (15–30%). Свързването със серумния протеин е приблизително 30%. Тиамулинът, който не е бил абсорбиран или метаболизиран, преминава през тънките черва в дебелото черво. Концентрациите на тиамулин в дебелото черво, след прилагане на тиамулин хидроген фумарат при 8,8 mg/kg телесно тегло са били оценени на 3,41 $\mu\text{g/ml}$.

Пилета

Тиамулин хидроген фумарат се абсорбира добре при пилета (70–95%) след перорално приложение и достига пикови концентрации в рамките на 2–4 часа (T_{max} 2,85 часа). След еднократна перорална доза от 50 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса средната максимална серумна концентрация C_{max} , установена чрез микробиологичното изследване, е била 4,02 $\mu\text{g/ml}$, а при доза от 25 mg/kg е била 1,86 $\mu\text{g/ml}$. За 48-часов период на лечение 250 ppm (0,025%) концентрация на тиамулин хидроген фумарат във водата за пиене е осигурила променящо се във времето ниво в серума от 0,78 $\mu\text{g/ml}$ (диапазон 1,4–0,45 $\mu\text{g/ml}$), а при 125 ppm (0,0125%) – 0,38 $\mu\text{g/ml}$ (диапазон от 0,65–0,2 $\mu\text{g/ml}$) при осем-седмични пилета. Свързването със серумния протеин е приблизително 45%. Тиамулин се разпределя добре в тялото и е показано, че се концентрира в черния дроб и бъбреците (местата на екскреция), в белия дроб (30 пъти серумното ниво). Екскрецията е главно чрез жлъчката (55–65%) и бъбреците (15–30%), най-вече като микробиологично неактивни метаболити и е доста бърза – 99% от дозата в рамките на 48 часа.

Пуйки

При пуйките серумните нива на тиамулин хидроген фумарат са по-ниски, като единична доза от 50 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса води до C_{max} от 3,02 $\mu\text{g/ml}$ в серума, а 25 mg/kg дава 1,46 $\mu\text{g/ml}$. Тези концентрации се постигат около 2–4 часа след приема. При развъдни птици при 0,025% тиамулин хидроген фумарат, средното ниво в серума е било 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (обхват 0,22–0,5 $\mu\text{g/ml}$). Свързването със серумния протеин е приблизително 50%.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Списък на ексципиентите

Лактоза

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт:: 3 години

Срок на годност след първо отваряне на първичната опаковка: 3 месеца

Срок на годност след разтваряне или разреждане в съответствие с инструкциите: Разтворът остава стабилен за 24 часа.

6.4 Специални условия за съхранение на продукта

Да не се съхранява при температура над 25 °C.

6.5 Вид и състав на първичната опаковка

Сашета от алуминиево фолио от 55,6 g и 111,2 g

Предварително формован фолиев сак от 1112 g и 5000 g

6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

8. НОМЕР(А) НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА

Да се попълни на национално ниво.

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Да се попълни на национално ниво.

ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА

Не е приложимо.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

A. КОМБИНИРАН ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА –
КОМБИНИРАН ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

САК ОТ АЛУМИНИЕВ ЛАМИНАТ

1. Име и адрес на притежателя на лиценз за употреба и на производителя, отговорен за освобождаване на партидата, ако те са различни

Притежател на лиценз за употреба:

Да се попълни на национално ниво.

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

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

2. Наименование на ветеринарномедицинския продукт

Denagard 450 mg/g гранули за прилагане във вода за пиене
тиамулин хидроген фумарат

3. Съдържание на активната(ите) субстанция(ии) и ексципиента (ите)

Всеки грам съдържа:
Тиамулин хидроген фумарат 450 mg

4. Фармацевтична форма

Гранули за прилагане във вода за пиене.
Бели до бледожълти гранули.

5. Размер на опаковката

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

6. Терапевтични показания

Свине

- Лечение на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение на колонова спирохетоза при свинете (колит), причинена от *Brachyspira pilosicoli*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение на пролиферативна ентеропатия при свинете (илеит), причинена от *Lawsonia intracellularis*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *Mycoplasma hyopneumoniae*, включително инфекции, усложнени от *Pasteurella multocida*, чувствителни към тиамулин.
- Лечение на плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*, чувствителни към тиамулин.

Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.

Пилета

- Лечение и метафилактика на хронична респираторна болест, причинена от *Mycoplasma gallisepticum*, аеросакулит и инфекциозен синовит, причинени от *Mycoplasma synoviae*, чувствителни към тиамулин.

Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.

Пуйки

- Лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и аеросакулит, причинени от *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* и *Mycoplasma meleagridis*, чувствителни към тиамулин.

Преди употребата на продукта трябва да се установи наличието на болестта в стадото.

7. Противопоказания

Да не се използва при свине и птици, които са получавали, получават или ще получават продукти, съдържащи монензин, наразин или салиномицин по време или най-малко седем дни преди или след лечение с тиамулин. Възможно е да възникне рязко потискане на растежа или смърт.

Да не се използва при свръхчувствителност към активната субстанция или към ексципиентите.

8. Неблагоприятни реакции

В много редки случаи при свине може да възникне зачервяване или лек оток на кожата след употреба на тиамулин.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 третирани животни, проявяващи неблагоприятни реакции по време на курса на едно лечение)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 третирани животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 третирани животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 третирани животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 третирани животни, включително изолирани съобщения).>

Ако забележите някакви неблагоприятни реакции, включително и такива, които не са описани в този етикет или мислите, че ветеринарномедицинския продукт не работи, моля да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

9. Видове животни, за които е предназначен вмп

Свине
Пилета
Пуйки

10. Дозировка за всеки вид животно, метод и начин(и) на прилагане

За прилагане във вода за пиене.

Указания за приготвяне на разтвори от продукта:

Когато се приготвят големи количества медикаментозна вода, първо се прави концентриран разтвор, който се разрежда до желаната крайна концентрация.

Всеки ден трябва да се приготвят пресни разтвори на медикаментозна вода, съдържаща тиамулин,

За да се осигури правилно дозиране и да се избегне прилагане на по-ниска доза, телесната маса трябва да се определи възможно най-точно. Приемът на медикаментозна вода зависи от клиничното състояние на животните. За да се постигне правилно дозиране, концентрацията на тиамулин трябва да бъде съответно пригодена.

Дозата на продукта, която трябва да се добави, трябва да се определи в съответствие със следната формула:

$$\frac{\text{Доза (mg продукт на килограм телесна маса на ден)}}{\text{Средна дневна консумация на вода (в литри) на животно на ден}} \times \text{Средна телесна маса (kg) на животните, които ще бъдат лекувани} = \text{mg на литър вода за пиене}$$

Свине

i) За лечение на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.

Дозата е 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса дневно, приложена във водата за пиене на свинете за 3 до 5 последователни дни в зависимост от тежестта на инфекцията и/или продължителността на заболяването.

ii) За лечение на колонова спирохетоза при свинете (колит), причинена от *Brachyspira pilosicoli*.

Дозата е 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса дневно, приложена във водата за пиене на свинете за 3 до 5 последователни дни в зависимост от тежестта на инфекцията и/или продължителността на заболяването.

iii) За лечение на пролиферативна ентеропатия при свинете (илеит), причинена от *Lawsonia intracellularis*.

Дозата е 8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса дневно, приложена във водата за пиене на свинете за 5 последователни дни.

iv) За лечение и метафилактика на ензоотична пневмония, причинена от *Mycoplasma*

hyopneumoniae, включително инфекции усложнени от *Pasteurella multocida*, чувствителни към тиамулин.

Дозата е 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 44,4 mg продукт)/kg телесна маса дневно, прилагана за 5 последователни дни.

v) За лечение на плевропневмония, причинена от *Actinobacillus pleuropneumoniae*, чувствителни към тиамулин.

Дозата е 20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 44,4 mg продукт)/kg телесна маса дневно, прилагана за 5 последователни дни.

Пилета

За лечение и метафилактика на хронична респираторна болест, причинена от *Mycoplasma gallisepticum*, аеросакулит и инфекциозен синовит, причинени от *Mycoplasma synoviae*.

Дозата е 25 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 55,6 mg продукт/kg телесна маса дневно, прилагана за период от 3 до 5 последователни дни.

Пуйки

За лечение и метафилактика на инфекциозен синусит и аеросакулит, причинени от *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* и *Mycoplasma meleagridis*.

Дозата е 40 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 88,9 mg продукт)/kg телесна маса дневно, прилагана за период от 3 до 5 последователни дни.

11. Съвет за правилно приложение

За да се избегне взаимодействие между йонофори и тиамулин, ветеринарният лекар и фермера трябва да проверят дали в етикета на фуража е обявено съдържанието на салиномицин, моненезин и наразин.

За пилета и пуйки, за да се избегнат взаимодействия между несъвместимите йонофори монензин, наразин, салиномицин и тиамулин, фуражният завод, доставящ фуража за птиците, трябва да бъде уведомен, че ще се използва тиамулин и че тези антикокцидии не трябва да бъдат включвани във фуража или да го замърсяват.

При съмнение за замърсяване, фуражът трябва да бъде изследван за йонофори преди да бъде използван.

При възникнало взаимодействие, медикаментозното приложение на тиамулин трябва да бъде спряно незабавно и да се използва чиста вода за пиене. Замърсеният фураж трябва да бъде отстранен възможно най-бързо и да бъде заменен с фураж, несъдържащ несъвместимите с тиамулин йонофори.

12. Карентен срок /Карентни срокове

Свине

Месо и вътрешни органи: 2 дни (8,8 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 19,6 mg продукт)/kg телесна маса)

Месо и вътрешни органи: 4 дни (20 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 44,4 mg продукт)/kg телесна маса)

Пилета

Месо и вътрешни органи: 2 дни

Яйца: нула дни

Пуйки

Месо и вътрешни органи: 6 дни

13. Специални условия за съхранение

Да не се съхранява при температура над 25 °С.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху етикета след EXP.

14. Специални предупреждения

Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:

Животните с намален прием на вода и/или влошено общо състояние трябва да се лекуват парентерално.

По време на прилагане на тиамулин при птици може да има понижен прием на вода. Смята се, че това зависи от концентрацията, като 500 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 1,11 g от продукта) в 4 литра вода намалява приема на вода с приблизително 10%, а 500 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 1,11 g от продукта) в 2 литра вода – с 15 % при пилета. Това не изглежда да има неблагоприятно въздействие върху цялостното физиологично състояние на птиците или ефикасността на ветеринарномедицинския продукт, но приемът на вода трябва да се следи на чести интервали, особено при горещо време. При пуйките този ефект е по-силно изразен – приблизително 20% намаляване на приема на вода – затова се препоръчва да не се надвишава концентрация от 500 mg тиамулин хидроген фумарат в 2 литра вода за пиене.

Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Употребата на продукта трябва да се базира на тестове за чувствителност на изолирани от животните бактерии. Ако това е невъзможно, терапията трябва да се базира на местната (регионална или на ниво животновъдно стопанство) епидемиологична информация за чувствителността на целевите бактерии.

Неправилното използване на ветеринарномедицинския продукт може да увеличи разпространението на бактерии, резистентни към тиамулин.

Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от защитни очила или очила и ръкавици, трябва да се носи, когато се работи с ветеринарномедицинския продукт, за да се избегне замърсяване на очите на потребителите и локален контакт с кожата. Поради дразнещите свойства е препоръчително да се носи също и противопрахова маска, за да се сведе до минимум експозицията при вдишване.

В случай на експозиция или при случайно разливане върху кожата, засегнатата област трябва да се измие с вода и сапун. При случайно попадане в очите, промийте очите с вода при отворени клепачи.

При случайно поглъщане, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта.

Хора с установена свръхчувствителност към тиамулин трябва да прилагат ветеринарномедицинския продукт с повишено внимание.

Бременност и лактация:

Може да се прилага при свине по време на бременност и лактация.

Яйценосене:

Може да се прилага при пилета, отглеждани за носачки, при развъдни пилета и пуйки.

Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

За тиамулин е доказано, че взаимодейства с йонофори, като монензин, салиномицин и наразин и може да предизвика симптоми, неразличими от йонофорна токсикоза. Животните не трябва да приемат продукти, съдържащи монензин, салиномицин или наразин по време на или най-малко 7 дни преди или след лечение с тиамулин. Възможно е да възникне рязко потискане на растежа, атаксия, парализа или смърт.

При възникване на признаци за взаимодействие трябва да се прекратят незабавно приема на медикаментозна вода, съдържаща тиамулин и прилагането на контаминирания с йонофори фураж. Фуражът трябва да бъде отстранен и заменен с пресен фураж, несъдържащ антикоксидийните монензин, салиномицин или наразин.

Едновременната употреба на тиамулин и двувалентните йонофорни антикоксиди лазалоцид и семдурамицин изглежда не предизвиква никакво взаимодействие, но едновременната употреба с мадурамицин може да доведе до леко, до умерено, потискане на растежа при пилета. Състоянието е преходно и възстановяването обикновено става в рамките на 3–5 дни след спиране на лечението с тиамулин.

Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

Единични перорални дози от 100 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса при свинете са предизвиквали хиперпнея и дискомфорт в коремната област. При 150 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса не са забелязани други ефекти върху централната нервна система, освен успокояване. При 55 mg тиамулин хидроген фумарат/kg телесна маса дневно, прилаган в продължение на 14 дни, е възникнало преходно отделяне на слюнка и леко дразнене на стомаха. Счита се, че тиамулин хидроген фумарат има адекватен терапевтичен индекс при свинете и не е установена минимална летална доза.

При домашните птици има сравнително висок терапевтичен индекс на тиамулин хидроген фумарат и вероятността от предозиране се счита за малка, особено имайки предвид, че приемът на вода, при което и приемът на тиамулин хидроген фумарат се намаляват, ако се дадат необичайно високи концентрации. LD₅ е 1090 mg/kg телесна маса за пилета и 840 mg/kg телесна маса за пуйки.

Клиничните признаци на остра токсичност при пилета са – вокализация, клонични спазми и лежане в странично положение, а при пуйките – клонични спазми, лежане в странично положение или по гръб, слюноотделяне и птоза.

Ако се появят признаци на интоксикация, своевременно отстранете медикаментозната вода и я заменете с прясна вода.

Основни несъвместимости:

Не са известни.

15. Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него, ако има такива

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

16. Датата на последната редакция на текста

Да се попълни на национално ниво.

17. Допълнителна информация

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценза за употреба.

18. Надписът “Само за ветеринарномедицинска употреба” и условия или ограничения относно разпространението и употребата, ако е приложимо

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

19. Надписът “Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места”

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

20. Срок на годност

Годен до {месец/година}

Срок на годност след първото отваряне на опаковката: 3 месеца.

Срок на годност след разтваряне или разреждане в съответствие с инструкциите: Разтворът остава стабилен за 24 часа.

21. Номер(а) на лиценза(ите) за употреба

Да се попълни на национално ниво.

22. Партиден номер

<Партида> <Lot> <Batch> <П №> {номер}