

Liite I

**Luettelo kauppanimistä, lääkemuodoista,
eläinlääkevalmisteen vahvuuksista, eläinlajeista,
antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa**

EU:n/ETA:n jäsenvaltio	Myyntiluvan haltijat	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Itävalta	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika	Suun kautta
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Kana, kalkkuna	Suun kautta
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Tšekin tasavalta	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana (broilerit, kananpojat, munivat- ja siitoskanat), kalkkuna (tuotanto- ja siitoslinnut)	Suun kautta
Suomi	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta juomaveteen sekoitettuna
Saksa	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamuliini- vety- fumaraatti	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Rakeet	Sika, kana, kalkkuna	Juomaveteen sekoitettuna

EU:n/ETA:n jäsenvaltio	Myyntiluvan haltijat	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Saksa	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamuliini- vety- fumaraatti	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Rakeet	Sika	Juomaveteen tai rehuun sekoitettuna
Kreikka	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet oraaliliuosta varten	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Unkari	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana, kalkkuna	Juomaveteen sekoitettuna
Italia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Jauhe juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana	Suun kautta
Latvia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Vesiliukoiset rakeet	Sika, kana, kalkkuna	Juomaveteen sekoitettuna
Liettua	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenye tirpios granulės	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g, correspon ds to 365 mg tiamulin/g	Vesiliukoiset rakeet	Sika, kana (broilerit, täydennysnu orikot, munivat/siit oskanat), kalkkuna (tuotanto- ja siitoslinnut)	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenvaltio	Myyntiluvan haltijat	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Alankomaat	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana	Suun kautta
Puola	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulati dla świń, kur i indyków	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Portugali	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Oraalirakeet	Sika, kana (broilerit, tuotantobroil- erit, munivat/siit- oskanat), kalkkuna (liha- ja siitoskalkkun- at)	Suun kautta, juomaveteen sekoitettuna
Romania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamuliini- vety- fumaraatti	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana (broilerit, täydennysnu- orikot, munivat/siit- oskanat), kalkkuna (tuotanto- ja siitoslinnut)	Juomaveteen sekoitettuna
Slovakia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet oraaliliuosta varten	Sika, kana (broilerit, munivat ja siitoskanat), kalkkuna	Suun kautta

EU:n/ETA:n jäsenvaltio	Myyntiluvan haltijat	Kauppanimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamuliini- vety- fumaraatti	450 mg/g	Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Denagard 45% ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Denagard 45% ja sen muut kauppanimet ovat eläinlääkkeitä, joita on saatavana juomaveteen sekoitettavina rakeina ja jotka on tarkoitettu sioille, kanoille ja kalkkunoille. Yksi gramma valmistetta sisältää vaikuttavana aineena 450 mg tiamuliinivetyfumaraattia. Tiamuliinivetyfumaraatti on bakteriostaattinen puolisynteettinen antibiootti, joka kuuluu pleuromutiliiniryhmään ja joka estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitasolla. Tiamuliinilla on osoitettu olevan voimakasta *in vitro* aktiivisuutta sikojen ja lintujen *Mycoplasma*-lajeja vastaan sekä gram-positiivisia aerebeja (streptokokit ja stafylokokit), anaerobeja (klostridit), gram-negatiivisia anaerobeja (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ja gram-negatiivisia aerebeja (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida*) vastaan.

Saksa toimitti Denagard 45% -valmistetta ja sen muita kauppanimiä koskevan lausuntopyyntöilmoituksen eläinlääkekomitealle / Euroopan lääkevirastolle 25. elokuuta 2015 direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan 1 kohdan mukaisesti. Saksan lausuntopyyntö johtui EU:n jäsenmaiden tekemistä eriävistä kansallisista päätöksistä, joka oli johtanut Denagard 45% -valmisteen tuotetietojen eroavuuksiin.

Epäyhtenäisyydet olemassa olevissa tuotetiedoissa liittyvät erityisesti kohde-eläinlajeihin, käyttöaiheisiin, annostukseen ja varoikoihin.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Kohde-eläinlaji sika, käyttöaiheet ja annostus

Tiamuliinille herkän *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoito. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

- *Annostus: 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohden päivittäin sikojen juomavedessä 3–5 peräkkäisen päivän ajan infektion vaikeusasteen ja/tai taudin keston mukaan.*

Käyttöaihetta *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoito arvioitiin uudelleen tarkastelemalla kirjallisuutta ja teollisoikeudellisia *in vitro* herkkyystietoja sekä vanhoja kliinisiä tutkimuksia.

Vuosina 1990–2012 Euroopasta kerättyjen isolaattien MIC-arvojen (pienin bakteerin kasvua estävä lääkeainepitoisuus) vaihteluväli oli $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ – $> 16 \mu\text{g/ml}$, MIC₅₀-arvojen $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ – $4 \mu\text{g/ml}$ ja MIC₉₀-arvojen $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ – $> 16 \mu\text{g/ml}$. Epidemiologinen raja-arvo tai villin tyypin MIC-arvo oli noin $0,5 \mu\text{g/ml}$, kun taas resistenssin MIC-arvot näyttivät alkavan arvoista $> 2,0 \mu\text{g/ml}$. Suurentuneet MIC-arvot *B. hyodysenteriae* -isolaatteja vastaan EU:n eri jäsenvaltioissa herättävät huolta siitä, että sikadysenterian hoitoon on jäljellä vain vähän mikrobilääkkeitä.

Kliininen teho *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoidossa osoitettiin kahdessa tutkimuksessa, joissa käytettiin kokeellista infektiota, ja kuuden kenttätutkimuksen sarjassa. Näissä tutkimuksissa annokset ilmaistiin pitoisuuksina juomavedessä. Todelliset annokset (mg/elopainokilo) voitiin vain arvioida. Tiamuliinivetyfumaraattiannos 60 ppm, joka vastaa 8–9 mg:aa tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti, 3–5 päivän ajan paransi merkittävästi kliinisiä

päätetapahtumia, patologisia merkkejä ja *B. hyodysenteriae* -bakteerin eliminoitumista infektoituilla sioilla.

Näiden tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että Denagard 45% annoksella 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti 3–5 peräkkäisen päivän ajan on tehokas *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoidossa.

Tiamuliinille herkän *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen spirokeettakoliitin hoito. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

- *Annostus: 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohden päivittäin sikojen juomavedessä 3–5 peräkkäisen päivän ajan infektion vaikeusasteen ja/tai taudin keston mukaan.*

Käyttöaihetta *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttama sikojen spirokeettakoliitti tukivat *in vitro* herkkyystutkimukset ja kenttätutkimukset.

B. pilosicoli -bakteerin herkkyys tiamuliinia vastaan tutkittiin kolmessa tutkimuksessa.

Niissä tutkittiin 93 Ruotsista kerättyä *B. pilosicoli* -isolaattia (Pringle et al. 2006¹), 33 Yhdistyneestä kuningaskunnasta, Espanjasta ja Saksasta kerättyä isolaattia (myyntiluvan haltijan teollisoikeudelliset tiedot 2008) sekä 324 Ruotsista vuosina 2002–2010 kerättyä isolaattia (Pringle et al. 2012²). Näissä tutkimuksissa MIC-arvojen vaihteluväli oli $\leq 0,008$ –64 $\mu\text{g/ml}$, MIC₅₀-arvot olivat $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ ja enintään 0,125 $\mu\text{g/ml}$ sekä MIC₉₀-arvot 0,25 $\mu\text{g/ml}$ ja enintään 8 $\mu\text{g/ml}$. Epidemiologinen raja-arvo tai villin tyyppin MIC-arvo oli noin $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, kun taas resistenssin MIC-arvot näyttivät alkavan arvoista 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (ensimmäisen vaiheen mutantti) ja 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (toisen vaiheen mutantti) (myyntiluvan haltijan teollisoikeudelliset tiedot 2008).

Kliininen teho *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen spirokeettakoliitin hoidossa osoitettiin kolmessa kenttätutkimuksessa. Tiamuliinia annettiin 5–10 päivän ajan pitoisuuksina 100 ppm (vastaa 5 mg:aa tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti) ja annoksina 8 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti. Hoidetuilla eläimillä havaittiin merkittäviä parannuksia kliinisissä päätetapahtumissa, kuten ripulipistemäärissä, rehuhyötysuhteessa ja päivittäisessä keskimääräisessä kasvussa, ja bakteerien leviäminen pysähtyi kokonaan (tätä ei tutkittu kaikissa tutkimuksissa). Erityisiä kokeellisia altistustutkimuksia ei ollut saatavilla.

Näiden tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että Denagard 45% annoksella 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti 3–5 peräkkäisen päivän ajan on tehokas *B. pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen spirokeettakoliitin hoidossa.

Tiamuliinille herkän *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sian proliferatiivisen enteropatian (ileiitin) hoito. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

- *Annostus: 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin sikojen juomavedessä 5 peräkkäisen päivän ajan.*

Käyttöaihetta *L. intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sian proliferatiivisen enteropatian (ileiitin) hoito tukivat *in vitro* herkkyystiedot, tutkimukset, joissa käytettiin kokeellisia infektoita, ja yksi kenttätutkimus.

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.

L. intracellularis -bakteerin herkkyyden tutkiminen on haastavaa, koska se on ehdoton intrasellulaarinen organismi. Käyttöaihetta tukevia *in vitro* herkkyytietoja on saatavilla vain vähän. McOrist *et al.* (1995)³ tutkivat kolmea *L. intracellularis* -bakteerin kantaa ja havaitsivat, että tiamuliinin intrasellulaarinen MIC-arvo (iMIC) ja ekstrasellulaarinen MIC-arvo (eMIC) olivat 4 µg/ml. McOrist ja Gebhart (1995)⁴ havaitsivat intrasellulaarisen pienimmän bakteerit tappavan pitoisuuden (iMBC) olevan <2 µg/ml toisessa kannassa. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ tutkivat 10 *L. intracellularis* -bakteerin isolaattia (kuusi USA:sta, neljä Euroopasta). iMIC₅₀ oli 0,125 µg/ml, iMIC₉₀ 0,125 µg/ml ja iMIC-arvon vaihteluväli oli 0,125–0,5 µg/ml. eMIC₅₀ oli 4,0 µg/ml, eMIC₉₀ 8,0 µg/ml ja eMIC-arvon vaihteluväli oli 1,0–32 µg/ml. Kun kaikki saatavilla olevat tiedot otettiin huomioon, epidemiologinen raja-arvo vaikutti olevan 0,5 µg/ml, kun taas vähemmän herkällä kannoilla arvot olivat ≥ 2,0 µg/ml. Äskettäin on tutkittu lisää isolaatteja, jotka ovat Koreasta (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brasiliasta ja Thaimaasta (myyntiluvan haltijan teollisoikeudelliset tiedot, 2016). Koreasta ja Thaimaasta peräisin olevissa isolaateissa saattaa olla suuremmat iMIC-arvot kuin mitä Wattanaphansak *et al.* (2009) ovat aiemmin raportoineet EU:ssa ja USA:ssa. Tämä viittaa siihen, että yksittäisten *Lawsonia*-kantojen herkkyys voi vähetä, mutta koska EU:ssa ei ole raportoitu ileiittihoidon epäonnistumiseen liittyviä haittatapahtumia, tällaista herkkyyden vähenemistä ei liene tapahtunut laajalti EU:ssa. Tiamuliinin EU:ssa oleville *Lawsonia*-kannoille määritetyt MIC-tiedot ovat kaikki pienempiä kuin arvioitu tiamuliinin pitoisuus ileumissa 0,63 µg/ml.

Kliininen teho *L. intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sian proliferatiivisen enteropatian (ileiitin) hoidossa osoitettiin kolmessa tutkimuksessa, joissa käytettiin kokeellista infektiota, ja yhdessä kenttätutkimuksessa. Näissä tutkimuksissa annokset ilmaistiin pitoisuuksina juomavedessä. Todellisten annosten (mg/elopainokilo) arvioitiin olevan 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti. Nämä annokset viiden päivän ajan annettuina paransivat merkittävästi kliinisiä päätetapahtumia (esim. rehuhyötysuhdetta, päivittäistä keskimääräistä kasvua, ripulipistemääriä) ja patologisia merkkejä, vaikkei täydellistä *L. intracellularis* -bakteerin eliminoitumista saavutettu.

Näiden tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että Denagard 45% annoksella 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti viiden peräkkäisen päivän ajan on tehokas *L. intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sian proliferatiivisen enteropatian (ileiitin) hoidossa.

Tiamuliinille herkän *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen, mukaan lukien *Pasteurella multocida* -bakteerin komplisoimien infektioiden, hoito ja metafylaksia. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

- *Annostus: 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin viiden peräkkäisen päivän ajan.*

Käyttöaihetta *M. hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen, mukaan lukien *P. multocida* -bakteerin komplisoimien infektioiden, hoito ja metafylaksia tukivat eurooppalaisen MycoPath I -projektin *in vitro* herkkyytiedot, teollisoikeudelliset kliiniset tutkimukset ja kirjallisuus.

Eurooppalaisissa isolaateissa tiamuliini oli hyvin aktiivinen *M. Hyopneumoniae* -bakteeria vastaan MIC-arvojen ollessa seuraavat: MIC₅₀ 0,016 µg/ml, MIC₉₀ 0,062 µg/ml ja MIC-arvon vaihteluväli 0,002–0,125 µg/ml (MycoPath I -projekti, 2014). Samanlaisia havaintoja tehtiin muissa vuosina 1997–2014

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

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

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

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

tehdyissä tutkimuksissa, joissa MIC₅₀-arvon vaihteluväli oli ≤ 0,015 µg/ml – 0,06 µg/ml, MIC₉₀-arvon vaihteluväli 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml ja MIC-arvojen vaihteluväli 0,002–0,125 µg/ml. Näissä tutkimuksissa määritetyt herkkyysmallit olivat villin tyypin malleja, mikä viittaa siihen, ettei resistenssiä kehittynyt tutkittuna ajanjaksona.

M. hyopneumoniae -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen hoitoa tutkittiin kahdessa tutkimuksessa, joissa käytettiin kokeellista infektiota, ja kahdeksan kenttätutkimuksen sarjassa. Annetut annokset olivat 8,8–20 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti viiden päivän ajan. Pienempien annosten eli 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti katsottiin tehoavan inhibitorisesti/bakteriostaattisesti MIC₉₀-tasolla. Juomavedessä annetuilla suuremmilla annoksilla oli mykoplasmoja tuhoava vaikutus MIC₉₀-tasolla; ne vähensivät keuhkoleesioita ja eliminoivat organismin joissakin tapauksissa.

Näiden tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että Denagard 45% annoksella 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti viiden peräkkäisen päivän ajan on tehokas *M. hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen, mukaan lukien *P. multocida* -bakteerin komplisoimien infektioiden, hoidossa ja metafylaksiassa.

Tiamuliinille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman paiseisen keuhkokalvontulehduksen hoito. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

- *Annostus: 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin viiden peräkkäisen päivän ajan.*

Käyttöaihetta *A. pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttama paiseinen keuhkokalvontulehdus tukivat *in vitro* herkkyystiedot ja tutkimukset, joissa käytettiin kokeellista infektiota.

VetPath III -projektin osana vuosina 2009–2012 kerätyistä eurooppalaisista isolaateista tiamuliinille saatiin seuraavat MIC-arvot: MIC₅₀ 8,0 µg/ml, MIC₉₀ 16 µg/ml, MIC-arvon vaihteluväli 2,0–16 µg/ml. MIC₅₀-arvoa pidettiin suurena, mutta isolaattien herkkyysmalli oli villiä tyyppiä, mikä viittaa resistenssin puuttumiseen. Muiden tutkimusten tiedot (Felmingham, 2009⁷; Kucerova et al., 2011⁸) vahvistavat nämä havainnot: MIC₅₀ 8 µg/ml ja MIC₉₀ 16 µg/ml sekä MIC-arvon vaihteluväli 0,25–16 µg/ml ja 0,5–64 µg/ml. Tiamuliinin MIC-arvot ovat suuria *A. pleuropneumoniae* -bakteeria vastaan. Yhden tilan herkkyysmalli viittasi siihen, että resistenssin kehittymistä on esiintynyt vain vähän tähän mennessä. Epidemiologisena raja-arvona pidettiin arvoa 16 µg/ml, joka vastaa CLSI:n (Clinical and Laboratory Standards Institute) nykyistä standardia (S ≤ 16 µg/ml, R ≥ 32 µg/ml).

Kokeelliset altistustutkimukset tehtiin tiamuliinin juomavedeen sekoitetuilla pitoisuuksilla 120–180 ppm, jotka vastaavat annoksia 20–40 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti. Pienemmillä annoksilla (20 mg) havaittiin annokseen liittyvää kuolleisuuden, keuhkoleesioiden keskimääräisen alan ja *A. pleuropneumoniae* -bakteerin uudelleen eristyksen vähenemistä, muttei täydellistä kliinistä paranemista. Suuremmilla annoksilla (40 mg) ei esiintynyt kuolemia ja keuhkoleesioiden pistemäärät vähenivät merkittävästi. *A. pleuropneumoniae* -bakteerin uudelleen eristystä ei myöskään havaittu, mikä viittaa voimakkaaseen bakteereja tappavaan tehoon.

Näiden tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että Denagard 45% annoksella 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti viiden peräkkäisen

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.

päivän ajan on tehokas *A. pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman paiseisen keuhkokalvontulehduksen hoidossa.

Kohde-eläinlaji kana, käyttöaiheet ja annostus

Tiamuliinille herkän *Mycoplasma gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja *Mycoplasma synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivelkalvotulehduksen hoito ja metafylaksia. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

- *Annostus: 25 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 55,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin 3–5 peräkkäisen päivän ajan.*

Käyttöaihetta kanoilla tukivat *in vitro* herkkyystiedot kolmesta tutkimuksesta ja useat tutkimukset, joissa käytettiin kokeellista infektiota, sekä kenttätutkimukset.

Kanojen ja kalkkunoiden *M. gallisepticum*- ja *M. synoviae* -bakteerien *in vitro* herkkyyttä tutkittiin kahdessa tutkimuksessa, joissa isolaatit oli kerätty EU:n jäsenvaltioista vuosina 2005–2007 ja 2010–2013, ja yhdestä tutkimuksesta, jossa isolaatit oli kerätty maailmanlaajuisesti ennen vuotta 1997. Vanhemmissa eurooppalaisissa tiedoissa *M. gallisepticum* -bakteerin MIC-arvojen vaihteluväli oli laajempi (< 0,004 ja > 256 µg/ml), MIC₅₀ oli 0,008 µg/ml ja MIC₉₀ 1 µg/ml. Kolme erillistä moniresistenttiä kantaa eristettiin. *M. synoviae* -bakteerin MIC-arvojen vaihteluväli oli 0,004–0,5 µg/ml, MIC₅₀ oli 0,125 µg/ml ja MIC₉₀ 0,25 µg/ml.

Uudemmissa eurooppalaisissa kannoissa ja vanhemmissa maailmanlaajuisissa isolaateissa MIC-arvon vaihteluväli oli samankaltainen *M. gallisepticum* -bakteerin kanssa; vaihteluväli oli 0,001–0,037 µg/ml, MIC₅₀-arvot olivat 0,001 ja 0,008 µg/ml ja MIC₉₀-arvot 0,025 ja 0,031 µg/ml. Resistenttejä kantoja ei havaittu. *M. synoviae* -bakteerin MIC-arvojen vaihteluväli oli 0,05–0,5 µg/ml, MIC₅₀ oli 0,1 µg/ml ja MIC₉₀ 0,25 µg/ml.

Yhdeksän vanhempaa tutkimusta, joissa käytettiin kokeellista infektiota, ja kolme vanhempaa kenttätutkimusta tukivat käyttöaihetta "*M. gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden hoito ja metafylaksia".

Kokeelliset altistustutkimukset tehtiin tiamuliinin juomaveteen sekoitetuilla pitoisuuksilla 60–250 ppm tai arvioiduilla annoksilla 10–64,2 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti.

Kenttätutkimuksissa tiamuliinia annettiin pitoisuuksina 125–250 ppm ja arvioituina annoksina 13,3–32,5 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti kolmen päivän ajan. Jopa niin pienet annokset kuin 10 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti letkuruokintana johtivat erinomaisiin mikrobiologisiin tuloksiin ehkäisyssä/metafylaksiassa, mutta paljon suurempia annoksia vaadittiin hoitoon. Tiamuliinivetyfumaraatti pitoisuudella 250 ppm kolmen päivän ajan paransi merkittävästi kliinisiä päätetapahtumia, patologisia merkkejä ja *M. gallisepticum* -bakteerin eliminoitumista.

Näiden tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että Denagard 45% annoksella 25 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 55,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti 3–5 peräkkäisen päivän ajan on tehokas *M. gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden hoidossa ja metafylaksiassa.

Mitä tulee käyttöaiheeseen "*M. synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivelkalvotulehduksen hoito ja metafylaksia", kaksi tutkimusta, joissa käytettiin kokeellista infektiota, ja kaksi vanhaa ja yksi uusi kenttätutkimus tukivat väitettä. Tutkimukset, joissa käytettiin kokeellista infektiota, tehtiin tiamuliinin juomaveteen sekoitetuilla pitoisuuksilla 60–250 ppm tai arvioiduilla päivittäisillä annoksilla 15,4–64,2 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti.

Kenttätutkimuksissa tiamuliinia annettiin pitoisuuksina 125–250 ppm tai päivittäisinä annoksina 12,7–59,7 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti kolmen päivän ajan. Jopa niin pienet annokset

kuin 10 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti letkuruokintana johtivat erinomaisesti mikrobiologisiin tuloksiin ehkäisyssä/metafylaksiassa, mutta paljon suurempia annoksia vaadittiin hoitoon. Tiamuliinialtistus kenttätutkimuksissa ehdotetulla annoksella 25 mg elokilopainoa kohti tuotti 100-prosenttisen mikrobiologisen vasteen.

Eläinlääkekomitea katsoi, että vaikka *M. synoviae* -bakteerista on vähemmän tietoa kuin *M. gallisepticum* -bakteerista, saatavilla olevat tutkimustiedot ovat riittäviä tukemaan sitä johtopäätöstä, että Denagard 45% annoksella 25 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 55,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti 3–5 peräkkäisen päivän ajan on tehokas *M. synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivelkalvotulehduksen hoidossa ja metafylaksiassa.

Kohde-eläinlaji kalkkuna, käyttöaiheet ja annostus

Tiamuliinille herkän *Mycoplasma gallisepticum*-, *Mycoplasma synoviae*- ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerin aiheuttaman tarttuvan sivuontelotulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoito ja metafylaksia. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

- *Annostus: 40 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 88,9 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin 3–5 peräkkäisen päivän ajan.*

Käyttöaiheita kalkkunoilla tukivat *in vitro* herkkyystiedot samasta kolmesta tutkimuksesta kuin kanoilla sekä vähäiset herkkyystiedot *M. meleagridis* -bakteerista, rajallinen määrä tutkimuksia, joissa käytettiin kokeellista infektiota, ja kenttätutkimuksia sekä joukko 1970-luvun lopulla ja 1980-luvun alussa julkaistuja tapausraportteja.

Kalkkunan *M. gallisepticum*- ja *M. synoviae* -bakteerien herkkyys (MIC-tiedot) tiamuliinille on esitetty edellä lyhyesti kanojen *in vitro* herkkyystietojen kanssa. Viiden ranskalaisen *M. meleagridis* -bakteerin isolaatin MIC-arvojen vaihteluväli oli 0,03–0,06 µg/ml. Viime aikaisia *M. meleagridis* -isolaatteja on vaikea saada, sillä se hävitettiin useimmista jalostuseläimistä ja sitä esiintyy kentällä vain harvoin.

Kolme keinotekoista infektiotutkimusta, jotka jo mainittiin kanojen yhteydessä, ja kaksi kenttätutkimusta tukivat väitteitä käytöstä tarttuvan sivuontelotulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoidossa ja metafylaksiassa. Tiamuliinia annettiin kolmen päivän ajan letkuruokintana annoksella 20–30 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti tai juomavedessä. Juomavedessä annettuna pitoisuudella 125, 250 tai 500 ppm arvioidut annokset vaihtelivat jopa niin pienestä kuin 22 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti enimmäisannokseen 102 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti. Kliinisissä tuloksissa oli jonkin verran vaihtelua ja veden juomisen raportoitiin vähentyneen annettaessa tiamuliinia juomavedessä. Leesioiden pistemäärä ja mikrobiologinen uudelleeneristys vähenivät 55–100 % ehkäisyssä/metafylaksiassa, mutta vain 33–67 % *M. gallisepticum* -bakteerin hoidossa. Lisätutkimukset osoittivat, että leesiot vähenivät 95 % ehkäisyssä ja 74 % hoidossa käytettäessä ehdotettua annosta 40 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti juomavedessä annettuna. Kliiniset tapausraportit viittaavat siihen, että *M. synoviae* hoidettiin tehokkaasti ranskalaisessa tutkimuksessa, ja Unkarissa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa tehdyt tutkimukset osoittivat, että myös *M. meleagridis* hoidettiin tehokkaasti siten, että kliiniset oireet, ilmapussitulehdukset ja sivuontelotulehdukset vähenivät.

Näiden tietojen perusteella eläinlääkekomitea katsoi, että Denagard 45% annoksella 40 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 88,9 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti 3–5 peräkkäisen päivän ajan on tehokas tiamuliinille herkän *Mycoplasma gallisepticum*-, *Mycoplasma synoviae*- ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerin aiheuttaman tarttuvan sivuontelotulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoidossa ja metafylaksiassa.

Varoajat

Sioista toimitettiin asianmukaiset hyvän laboratoriotavan mukaiset tutkimustiedot, joista johdettiin varoajat syötävälle kudoksille kahden eri annostuksen osalta. Pienemmällä annoksella (8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti enintään viiden päivän ajan) tehtiin tutkimus, jossa 20 sikaa sai hoitoa juomavedessä kenttäolosuhteissa. 0, 24, 36 ja 48 tunnin kuluttua viimeisestä hoidosta eläimet teurastettiin ja koko maksasta määritettiin 8- α -hydroksimutilliini kaasukromatografiamenetelmällä. Maksan jäämätiedot analysoitiin log-lineaarisen regressiomallin avulla WT1.4-laskentaohjelmalla ja saatu varoaika oli 42 tuntia, joka pyöristettiin kahteen päivään.

Suuremmista annoksista (20 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti enintään viiden päivän ajan) toimitettiin hyvän laboratoriotavan mukainen jäämien poistumista koskeva tutkimus, jossa käytettiin 125 mg tiamuliinivetyfumaraattia millilitraa kohti sisältävää biologisesti samanarvoista valmistetta (Tiamutin 12,5 % Solution). Sikoja hoidettiin käyttötarkoituksen mukaisella annoksella, ja ne teurastettiin 24 tunnin ja 3, 4, 5 ja 6 päivän kuluttua viimeisestä annoksesta. Jokaisesta siasta otettiin maksa- ja lihasnäytteet, joista määritettiin 8- α -hydroksimutilliini validoidulla LC-MS/MS-menetelmällä. Varoajaksi laskettiin 4 päivää maksakudosten jäämäpitoisuuksien perusteella käyttämällä WT1.4-laskentaohjelmaa ja asettamalla arvot alle määrittämissä (LOQ) arvoon $\frac{1}{2}$ LOQ eläinlääkekomitean asiakirjan "Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95)⁹ mukaisesti.

Kanoista tehtiin hyvän laboratoriotavan mukainen jäämien poistumista koskeva tutkimus munivilla kanoilla. Eläimet saivat keskimääräisen annoksen 29 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti juomavedessä viiden päivän ajan; tämä annos oli suurempi kuin käyttöaiheen mukainen (25 mg tiamuliinivetyfumaraattia). Munista otettiin näytteet kahdesti päivässä. Linturyhmät teurastettiin 0 tunnin, 8 tunnin, 1 päivän, 2 päivän, 3 päivän ja 5 päivän kuluttua hoidon keskeyttämisestä ja näytteet otettiin jäämäanalyysejä varten lihaksesta (sekanäytteet rinnasta ja koivesta), maksasta, ihosta ja ihonalaisesta rasvasta. Syötävälle kudoksille laskettiin varoaika 26,2 tuntia (pyöristettynä 2 päivää) maksan jäämäpitoisuuksista WT1.4-laskentaohjelman avulla. Jäämät munissa olivat reilusti alle MRL-arvojen. Vaikka VICH:n ohje "GL48 Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods" (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) suosittelee näytteiden ottamista munista vähintään 12 päivään asti hoidon lopettamisen jälkeen, tiedot kahdesta muusta tutkimuksesta (toisessa mitattiin tiamuliinin kaltaista aktiiviteettia mikrobiologisella menetelmällä ja toisessa mitattiin radioaktiivisia kokonaisjäämiä) osoittivat, että tiamuliinipitoisuudet munissa ovat suurimmillaan heti hoidon lopettamisen jälkeen eikä näin ollen ole huolta siitä, että tiamuliinipitoisuudet munissa suurensivat jäämien poistumista koskevassa avaintutkimuksessa käytettyjen aikapisteiden jälkeen. Siten varoaika 0 päivää munille on hyväksyttävä.

Kalkkunoiden lihasta ja sisäelimestä toimitettiin hyvän laboratoriotavan mukainen jäämien poistumista koskeva tutkimus. Eläimiä hoidettiin käyttötarkoituksen mukaisella annoksella (40 mg tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti päivittäin viiden päivän ajan), ja ne teurastettiin 0 tunnin, 8 tunnin, 1 päivän, 2 päivän ja 3 päivän kuluttua hoidon lopettamisesta ja näytteet otettiin luustolihaksesta, ihosta ja ihonalaisesta rasvasta sekä maksasta. Varoajat laskettiin maksan jäämäpitoisuuksien perusteella käyttämällä 99/95-toleranssiväliä yhden yli MRL-arvon olevan jäämäpitoisuuden osalta 3. päivänä hoidon jälkeen. Tästä laskettiin varoajaksi 6 päivää WT1.4-laskentaohjelman avulla.

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

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Denagard 45% on eläinlääke, joka on saatavana juomaveden sekoitettavina rakeina ja jotka on tarkoitettu sioille, kanoille ja kalkkunoille. Yksi gramma valmistetta sisältää 450 mg tiamuliinivetyfumaraattia. Sillä on myyntilupa 16:ssa EU:n jäsenvaltiossa.

On havaittu, että Denagard 45% -valmisteella ja sen muilla kauppanimillä ei ole samoja tuotetietoja eri jäsenvaltioissa mitä tulee esimerkiksi kohdelajeihin, käyttöaiheisiin, annostukseen ja varoaikoihin.

Hyödyn arviointi

Tämän menettelyn aikana riittävästi tietoja on toimitettu seuraavien käyttöaiheiden tueksi:

Sika

- Tiamuliinille herkän *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoito.
- Tiamuliinille herkän *B. pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen spirokeettakoliitin hoito.
- Tiamuliinille herkän *L. intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sian proliferatiivisen enteropatian (ileiitin) hoito.
- Tiamuliinille herkän *M. hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen, mukaan lukien *P. multocida* -bakteerin komplisoimien infektioiden, hoito ja metafylaksia.
- Tiamuliinille herkän *A. pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman paiseisen keuhkokalvontulehduksen hoito.

Kana

- Tiamuliinille herkän *M. gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja *M. synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivelkalvotulehduksen hoito ja metafylaksia.

Kalkkuna

- Tiamuliinille herkän *M. gallisepticum*-, *M. synoviae*- ja *M. meleagridis* -bakteerin aiheuttaman tarttuvan sivuontelotulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoito ja metafylaksia.

Riskinarviointi

Tämän menettelyn aikana ja sen kohteet huomioiden riittävästi tietoja toimitettiin seuraavan annostuksen tueksi:

Sika

- *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttama sikadysenteria tai *B. pilosicoli* -bakteerin aiheuttama sikojen spirokeettakoliitti: 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohden päivittäin sikojen juomavedessä 3–5 peräkkäisen päivän ajan infektion vaikeusasteen ja/tai taudin keston mukaan.
- Suurentuneet MIC-arvot *B. hyodysenteriae* -isolaatteja vastaan EU:n eri jäsenvaltioissa herättävät huolta siitä, että sikadysenterian hoitoon on jäljellä vain vähän mikrobilääkkeitä. *L. intracellularis* -bakteerin aiheuttama sian proliferatiivinen enteropatia: 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin sikojen juomavedessä 5 peräkkäisen päivän ajan.

- *M. hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttama entsoottinen keuhkokuume, mukaan lukien *P. multocida* -bakteerin komplisoimat infektiot, tai *A. pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttama paiseinen keuhkokalvontulehdus: 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin viiden peräkkäisen päivän ajan.

Kana

- *TM. gallisepticum* -bakteerin aiheuttama krooninen hengitystiesairaus ja *M. synoviae* -bakteerin aiheuttama ilmapussitulehdus ja tarttuva nivelkalvotulehdus: 25 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 55,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin 3–5 peräkkäisen päivän ajan.

Kalkkuna

- *M. gallisepticum*-, *M. synoviae*- ja *M. meleagridis* -bakteerin aiheuttama tarttuva sivuontelotulehdus ja ilmapussitulehdus: 40 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 88,9 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti päivittäin 3–5 peräkkäisen päivän ajan.

Suositteluja yhtenäistettyjä käyttöaiheita ja annostusohjeita ei ole laajennettu eikä näin ollen valmisteen käyttö tuotetietojen suositusten mukaisesti pitäisi johtaa suurentuneeseen ympäristöaltistukseen.

Denagard 45% on yleensä hyvin siedetty kohdelajeissa ja asianmukaiset tiedot on sisällytetty tuotetietoihin. Kohde-eläinten turvallisuus voi vaarantua, jos epähuomiossa annetaan samanaikaisesti ionoforeja, kuten monensiinia, salinomysiinia tai narasiinia. Vastaava teksti on lisätty tuotetietoihin.

Riskit käyttäjille liittyvät mahdolliseen käyttäjän silmien kontaminoitumiseen ja ihon paikalliseen altistumiseen, kun valmistetta valmistetaan antoa varten. Riskin pienentämiseksi tuotetietoihin on sisällytetty asianmukaiset ohjeet.

Saatavilla olevien jäämien poistumista koskevien tietojen perusteella suositellaan seuraavia varoajoja:

Sika

- Liha ja sisäelimet: 2 päivää (kun annettu annos on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti)
- Liha ja sisäelimet: 4 päivää (kun annettu annos on 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg:aa valmistetta) elopainokiloa kohti)

Kana

- Liha ja sisäelimet: 2 päivää
- Kananmuna: Nolla päivää

Kalkkuna

- Liha ja sisäelimet: 6 päivää

Riskinhallinta- ja riskin pienentämistoimet

Denagard 45% -valmisteen yhtenäistetyissä tuotetiedoissa on tarpeelliset tiedot, joilla varmistetaan valmisteen turvallisuus ja tehokas käyttö. Ne sisältävät kohdepatogeenien erittelyn, ehkäisyväitteen korvaamisen metafylaksialla ja selvät annossuositukset kullekin kohde-eläinlajille ja käyttöaiheelle perustuen mg-määrään tiamuliinivetyfumaraattia elopainokiloa kohti sekä suositukset EU:ssa hyväksytyjen eläinlääkinnässä käytettyjen mikrobilääkkeiden maltilliseen käyttöön. Käyttäjää kehoitetaan noudattamaan asianmukaisia varotoimia valmisteen käsittelyssä altistuksen välttämiseksi.

Tuotetietoihin on sisällytetty vasta-aiheena tietyt ionoforit. Varoajat on tarkistettu saatavilla olevien jäämien poistumista koskevien tietojen arvioinnin jälkeen kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Hyöty-riskisuhteen arviointi ja johtopäätökset

Valmisteen on osoitettu olevan tehokas *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian, *B. pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen spirokeettakoliitin ja *L. intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sian proliferatiivisen enteropatian (ileiitin) hoidossa. Suurentuneet MIC-arvot *B. hyodysenteriae* -isolaatteja vastaan EU:n eri jäsenvaltioissa herättävät huolta siitä, että sikadysenterian hoitoon on jäljellä vain vähän mikrobilääkkeitä.

Denagard 45% -valmisteen on myös osoitettu olevan tehokas *M. hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman entsoottisen keuhkokuumeen, mukaan lukien *Pasteurella multocida* -bakteerin komplisoimien infektioiden hoidossa. Näiden taudinaiheuttajien resistenssitilannetta pidetään suotuisana. Denagard 45% on myös tehokas *A. pleuropneumoniae* -bakteerin paiseisen keuhkokalvontulehduksen hoidossa sioilla.

Vakavista haittavaikutuksista on tuskin mitään näyttöä, paitsi kun valmistetta käytetään yhteensopimattomien kokkidiostaattisten ionoforien monensisiin, salinomysiiniin ja narasiiniin kanssa. Niin kauan kun yhdistelmäkäyttöä näiden ionoforien kanssa vältetään, etenkin broilereilla, Denagard 45% -valmisteen on osoitettu olevan turvallinen ja tehokas *M. gallisepticum*-, *M. synoviae*- ja/tai *M. meleagridis* -bakteerien aiheuttamien ilmapussitulehduksen, nivelkalvotulehduksen ja sivuontelotulehduksen hoidossa. Kanojen ja kalkkunoiden veden juonti voi vähentyä annettaessa tiamuliinia juomavedessä eikä pitoisuutta 250 ppm saa ylittää.

Riskejä käyttäjille pidetään pieninä ja tuotetietoihin on sisällytetty riittävät tiedot käyttäjäturvallisuuden varmistamiseksi.

Tyydyttävät varoajat on asetettu kuluttajaturvallisuuden varmistamiseksi.

Kaiken kaikkiaan Denagard 45% -valmisteen hyöty-riskisuhdetta pidetään suotuisana, mikäli tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- eläinlääkekomitea katsoi, että menettelyn kohteena oli valmisteyhteenvedon, myyntipäällysmarkintöjen ja pakkausselosteen yhtenäistäminen;
- eläinlääkekomitea tarkasti myyntiluvan haltijoiden toimittamat valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausselosteet ja huomioi kaikki toimitetut tiedot;

eläinlääkekomitea suositteli Denagard 45% -valmisteen ja sen muiden liitteessä I mainittujen kauppanimien myyntilupien muuttamista; näiden valmisteiden valmisteyhteenvedot, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenveto, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Denagard vet 450 mg/g rakeet juomaveteen sekoitettavaksi, sioille, kanoille ja kalkkunoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine: Tiamuliinivetyfumaraatti 450 mg/g
(vastaa 365 mg/g tiamuliinia).

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi
Valkoiset tai kellertävät rakeet

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Sika
Kana
Kalkkuna

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sika

- i) Tiamuliinille herkän *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- ii) Tiamuliinille herkän *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman koliitin hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- iii) Tiamuliinille herkän *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman proliferatiivisen suolistotulehduksen (ileiitin) hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- iv) Tiamuliinille herkän *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman porsasyskän hoito ja metafyylaksia, mukaan lukien tiamuliinille herkän *Pasteurella multocida* -bakteerin komplisoimat infektiot. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- v) Tiamuliinille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman keuhko- ja keuhkokalvontulehduksen hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

Kana

Tiamuliinille herkän *Mycoplasma gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja tiamuliinille herkän *Mycoplasma synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan niveltulehduksen hoito ja metafyylaksia. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

Kalkkuna

Tiamuliinille herkkien *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerien aiheuttaman tarttuvan sivuontelotulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoito ja metafylaksia. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

4.3. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää sioille tai linnuille, jotka voivat saada monensiiinia, salinomysiiniä tai narasiinia sisältäviä valmisteita tiamuliinihoidon aikana tai vähintään 7 päivää ennen sitä tai sen jälkeen. Seurauksena voi olla vaikea kasvun hidastuminen tai kuolema.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Katso kohdasta 4.8 tietoja tiamuliinin ja ionoforien välisestä yhteisvaikutuksesta.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Eläimet, joiden veden saanti on vähentynyt ja/tai joiden kunto on heikentynyt, on hoidettava parenteraalisesti.

Linnuilla veden saanti saattaa vähentyä tiamuliinin annon aikana. Tämä näyttää olevan pitoisuudesta riippuvaista siten, että kanoilla 500 mg tiamulinivetyfumaraattia (vastaa 1,11 g valmistetta) 4 litrassa vettä vähentää veden saantia noin 10 % ja 500 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 1,11 g valmistetta) 2 litrassa vettä vähentää veden saantia 15 %. Sillä ei näytä olevan haitallisia vaikutuksia lintujen yleiseen toimintakykyyn tai eläinlääkevalmisteen tehoon, mutta veden saantia pitää seurata säännöllisin väliajoin etenkin kuumalla säällä. Kalkkunoilla veden saannin väheneminen on huomattavampaa, vähenemä on noin 20 %, eikä siksi ole suositeltavaa ylittää pitoisuutta 500 mg tiamuliinivetyfumaraattia 2 litrassa juomavettä.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittämiseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikalliseen (alueelliseen, maatilatason) epidemiologiseen tietoon kohdebakteerin herkkydestä.

Eläinlääkevalmisteen epäasianmukainen käyttö saattaa lisätä tiamuliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä on käytettävä henkilökohtaisia suojarusteita, kuten suojalaseja ja suojakäsineitä, jotta vältetään käyttäjän silmien kontaminoituminen ja ihon paikallinen altistuminen. Ärsyttävän ominaisuuden vuoksi on suositeltavaa käyttää myös hengityssuojainta inhalaatioaltistuksen minimoimiseksi.

Jos iho altistuu valmisteelle tai valmistetta joutuu vahingossa naarmuuntuneelle iholle, valmisteen kanssa kosketuksiin joutunut ihoalue on pestävä saippualla ja vedellä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmään, avoin silmä on huuhdeltava vedellä.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tiamuliinille, tulee käsitellä valmistetta varoen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Sioilla saattaa esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa ihon punoitusta tai lievää turvotusta tiamuliinin käytön jälkeen.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Tiineys ja imetys

Voidaan käyttää sioille tiineyden ja imetyksen aikana.

Munivat linnut

Voidaan käyttää muniville kanoille ja siitokseen käytettäville kanoille ja kalkkunoille.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiamuliinilla on osoitettu olevan ionoforien, kuten monensiinin, salinomysiinin ja narasiinin, kanssa yhteisvaikutuksia, jotka voivat johtaa täysin ionoforimyrkytyksen kaltaisiin merkkeihin. Eläimet eivät saa saada monensiiniä, salinomysiiniä tai narasiinia sisältäviä valmisteita tiamuliinihoidon aikana eivätkä 7 päivään sitä ennen tai sen jälkeen. Seurauksena saattaa olla vaikea kasvun hidastuminen, ataksia, halvaus tai kuolema.

Jos yhteisvaikutuksen merkkejä ilmenee, lopeta sekä tiamuliinilla käsitellyn juomaveden anto että ionoforilla kontaminoituneen rehun anto välittömästi. Rehu on poistettava ja korvattava tuoreella rehulla, joka ei sisällä kokkidiostaatteja (monensiini, salinomysiini tai narasiini).

Tiamuliinin ja divalenttien ionofori-kokkidiostaattien, lasalosidin ja semduramisiinin, samanaikainen käyttö ei näytä aiheuttavan yhteisvaikutuksia. Kanoilla maduramisiinin samanaikainen käyttö voi kuitenkin johtaa lievään tai keskivaikeaan kasvun hidastumiseen. Tilanne on ohimenevä ja palautuminen tapahtuu tavallisesti 3–5 päivän kuluessa tiamuliinihoidon lopettamisesta.

4.9 Annostus ja antotapa

Ohjeet liuoksen valmistamiseksi

Suuria vesimääriä käsiteltäessä valmistetaan ensin väkevä liuos, joka laimennetaan vaadittavaan loppupitoisuuteen.

Tuore tiamuliinia sisältävä juomavesiliuos on valmistettava päivittäin.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläinten paino on määritettävä niin täsmällisesti kuin mahdollista, jotta vältetään aliannostelu. Lääkekäsitellyn veden saanti riippuu eläinten kliinisestä tilasta. Jotta saavutetaan oikea annostelu, tiamuliinin pitoisuutta on säädettävä vastaavasti.

Jotta ionoforien ja tiamuliinin väliset yhteisvaikutukset vältetään, eläinlääkärin ja kasvattajan on tarkistettava, että rehu ei sisällä etiketin mukaan salinomysiiniä, monensiiniä ja narasiinia. Jotta vältetään keskenään yhteensopimattomien ionoforien (monensiinin, narasiinin ja salinomysiinin) ja tiamuliinin yhteisvaikutukset kanoilla ja kalkkunoilla, lintujen rehun toimittavalle rehtehtäälle on ilmoitettava, että tiamuliinia tullaan käyttämään ja että näitä kokkidiostaatteja ei saa lisätä rehuun eivätkä

ne saa kontaminoida rehua.

Rehu on testattava ionoforien varalta ennen käyttöä, jos epäillään, että rehu on saattanut kontaminoitua.

Jos yhteisvaikutus ilmenee, lopeta tiamuliinilääkitys on välittömästi ja korvaa liuos raikkaalla juomavedellä. Poista kontaminoitunut rehu niin pian kuin mahdollista ja korvaa se rehulla, jossa ei ole tiamuliinin kanssa yhteensopimattomia ionoforeja.

Lisättävän valmisteen annostus on määritettävä seuraavan kaavan mukaisesti:

Annos (mg valmistetta painokiloa
kohden vuorokaudessa) \times Hoidettavien eläinten
keskimääräinen paino (kg) = _____ mg valmistetta
Keskimääräinen vedenkulutus (l) eläintä kohden vuorokaudessa _____ juomavesilitraa kohden

Sika

- i) *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoitoon.
Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 3–5 perättäisenä päivänä infektion vaikeusasteesta ja/tai sairauden kestosta riippuen.
- ii) *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen koliitin hoitoon.
Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 3–5 perättäisenä päivänä infektion vaikeusasteesta ja/tai sairauden kestosta riippuen.
- iii) *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sikojen proliferatiivisen suolistotulehduksen (ileiitin) hoitoon.
Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 5 perättäisenä päivänä.
- iv) *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman porsasyskän hoitoon ja metafylaksiaan, mukaan lukien infektiot, joita komplisoi tiamuliinille herkkä *Pasteurella multocida*.
Annostus on 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna 5 perättäisenä päivänä.
- v) Tiamuliinille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman keuhko- ja keuhkokalvontulehduksen hoitoon.
Annostus on 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna 5 perättäisenä päivänä.

Kana

Mycoplasma gallisepticum -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja *Mycoplasma synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivel-tulehduksen hoitoon ja metafylaksiaan.

Annostus on 25 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 55,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 3–5 perättäisen päivän jakson ajan annettuna.

Kalkkuna

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerien aiheuttaman tarttuvan nivel-tulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoitoon ja metafylaksiaan.

Annostus on 40 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 88,9 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 3–5 perättäisen päivän jakson ajan annettuna.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet)(tarvittaessa)

Suun kautta annettu tiamuliinivetyfumaraatin kerta-annos 100 mg painokiloa kohden aiheutti sioille

hyperpneaa ja vatsavaivoja. Tiamuliinivetyfumaraattiannoksella 150 mg painokiloa kohden ei havaittu keskushermostovaikutuksia rauhoittavaa vaikutusta lukuunottamatta. Päivittäin 14 päivän ajan annetulla tiamuliinivetyfumaraattiannoksella 55 mg painokiloa kohden ilmaantui ohimenevää salivaatiota ja lievää mahaärsytystä. Tiamuliinivetyfumaraatilla katsotaan olevan riittävä terapeuttinen indeksi sialla, eikä pienintä letaaliannosta ole vahvistettu.

Siipikarjassa tiamuliinivetyfumaraatilla on suhteellisen korkea terapeuttinen indeksi, ja yliannostuksen todennäköisyyden katsotaan olevan vähäinen, etenkin kun veden saanti ja siten tiamuliinivetyfumaraatin saanti vähenee epätavallisen suurilla pitoisuuksilla käytettäessä. Kanoilla LD₅-arvo on 1090 mg painokiloa kohden ja kalkkunoilla 840 mg painokiloa kohden.

Kanoilla akuutin myrkytyksen oireet ovat ääntely, klooniset kouristukset ja kyljellään makaaminen, kalkkunoilla klooniset kouristukset, kyljellään tai selällään makaaminen, salivaatio ja ptoosi.

Jos myrkytyksen merkkejä ilmenee, lääkehoito vesillä on poistettava ripeästi ja korvattava raikkaalla vedellä.

4.11 Varoaika

Sika

Teurastus: 2 vrk (8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden)

Teurastus: 4 vrk (20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden)

Kana

Teurastus: 2 vrk

Munat: Nolla vrk

Kalkkuna

Teurastus: 6 vrk

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antibakteerilääkkeet, pleuromutiliinit, tiamuliini.

ATCvet-koodi: QJ01XQ01

Tiamuliini on bakteriostaattinen puolisynteettinen antibiootti, joka kuuluu pleuromutiliinien ryhmään ja vaikuttaa ribosomitasolla estäen bakteerien proteiinisynteesiä.

5.1 Farmakodynamiikka

Tiamuliinilla on osoitettu olevan korkea *in vitro* -aktiivisuus sian ja lintujen *Mycoplasma*-lajeja sekä gram-positiivisia aerobeja (streptokokkeja ja stafylokokkeja), anaerobeja (klostridi), gram-negatiivisia anaerobeja (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ja gram-negatiivisia aerobeja (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida*) vastaan.

Tiamuliinin on osoitettu vaikuttavan 70S-ribosomitasolla ja pääasialliset sitoutumiskohdat ovat 50S-alayksikössä. Se näyttää estävän mikrobien proteiinintuotantoa tuottamalla biokemiallisesti inaktiivisia initiaatiokomplekseja, jotka estävät polypeptidiketjun pidentymisen.

Bakterisidisten pitoisuuksien saavuttaminen on mahdollista, mutta ne vaihtelevat bakteereittain. *Brachyspira hyodysenteriae* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteereille pitoisuus voi olla jopa vain kaksinkertainen MIC-arvoon nähden, mutta *Staphylococcus aureus* -bakteerille jopa 50–100-kertainen bakteriostaattiseen tasoon nähden. Tiamuliinin MIC-jakauma *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteeria

vastaan on kaksihuippuinen, mikä viittaa joidenkin kantojen vähentyneeseen tiamuliiniherkkyyteen. Teknisistä rajoitteista johtuen *Lawsonia intracellularis* -bakteerin herkkyyttä on vaikea testata *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiikka

Sika

Siialla tiamuliinivetyfumaraatti imeytyy hyvin (yli 90 %) ja se jakautuu laajalti elimistöön. Suun kautta annettavalla kerta-annoksella 10 mg/kg saavutettiin C_{max} -pitoisuus 1,03 mikrog/ml ja 25 mg kerta-annoksella C_{max} -pitoisuus 1,82 mikrog/ml seerumissa mikrobiologisella menetelmällä määritettynä ja T_{max} oli molemmilla annoksilla 2 tuntia. Tiamuliinin on osoitettu konsentroituvan keuhkoihin, liuskatumaisiin valkosoluihin ja myös maksaan, missä se metaboloituu ja erittyy sappeen (70–85 %), loppuosa erittyy munuaisten kautta (15–30 %). Noin 30 % sitoutuu seerumin proteiineihin. Imeytymätön ja metaboloitumaton tiamuliini kulkeutuu ohutsuolesta paksusuoleen ja konsentroituu siellä. Paksusuolen sisällön tiamuliinipitoisuudeksi on arvioitu 3,41 mikrog/ml, kun tiamuliinivetyfumaraattia on annettu annoksella 8,8 mg painokiloa kohden.

Kana

Kanalla tiamuliinivetyfumaraatti imeytyy hyvin (70–95 %) suun kautta annettuna ja huippupitoisuus saavutetaan 2–4 tunnissa (T_{max} 2,85 tuntia). Tiamuliinivetyfumaraattikerta-annoksen 50 mg painokiloa kohden jälkeen C_{max} oli 4,02 mikrog/ml seerumissa mikrobiologisella menetelmällä määritettynä ja 25 mg/kg annoksen jälkeen C_{max} oli 1,86 mikrog/ml. Juomaveden tiamuliinivetyfumaraattipitoisuus 250 ppm (0,025 %) sai 48 tunnin antoaikavälillä aikaan aaltoilevan 0,78 mikrog/ml pitoisuuden 8 viikon ikäisten kanojen seerumissa (vaihteluväli 1,4–0,45 mikrog/ml) ja 125 ppm (0,0125 %) sai aikaan 0,38 mikrog/ml pitoisuuden (vaihteluväli 0,65–0,2 mikrog/ml). Noin 45 % sitoutui seerumin proteiineihin. Tiamuliini jakautuu laajalti elimistöön ja sen on osoitettu konsentroituvan maksaan ja munuaisiin (erittymispaikkoihin) ja keuhkoihin (30-kertainen pitoisuus seerumin pitoisuuteen nähden). Erittyminen tapahtuu pääasiassa sapen (55–65 %) ja munuaisten (15–30 %) kautta pääasiassa mikrobiologisesti inaktiivisina metaboliitteina. Erittyminen on melko nopeaa, 99 % annoksesta erittyy 48 tunnin kuluessa.

Kalkkuna

Kalkkunoilla seerumin tiamuliinivetyfumaraattipitoisuudet ovat matalammat, 50 mg tiamuliinivetyfumaraattikerta-annos painokiloa kohden tuottaa 3,02 mikrog/ml ja 25 mg/kg annos 1,46 mikrog/ml C_{max} -pitoisuuden seerumissa. Nämä pitoisuudet saavutettiin noin 2–4 tunnin kuluessa annostelusta. Siitoseläimillä, jotka saivat 0,025 % tiamuliinivetyfumaraattia, keskimääräinen pitoisuus seerumissa oli 0,36 mikrog/ml (vaihteluväli 0,22–0,5 mikrog/ml). Noin 50 % sitoutui seerumin proteiineihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta

Ohjeiden mukaan laimennetun tai käyttökuuntoon saatetun valmisteen kesto aika: Liuos säilyy 24 tuntia.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Alumiinifoliopussit 55,6 g ja 111,2 g

Esimuotoillut foliopussit 1112 g ja 5000 g

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täytetään kansallisesti.

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täytetään kansallisesti.

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti.

MYYNTIÄ, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. YHDISTETYT MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

**SEURAAVAT TIEDOT ON OLTAVA SISÄPAKKAUKSESSA – YHDISTETYT
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

ALUMIINILAMINAATTIPUSSI

1. Myyntiluvan haltijan nimi ja osoite sekä erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite, jos eri

Myyntiluvan haltija:

Täytetään kansallisesti.

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

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

2. Eläinlääkevalmisteen nimi

Denagard vet 450 mg/g rakeet juomaveteen sekoitettavaksi sioille, kanoille ja kalkkunoille
tiamuliinivetyfumaraatti

3. Vaikuttavat aineet ja muut aineet

Yksi gramma sisältää:

Tiamuliinivetyfumaraattia 450 mg

4. Lääkemuoto

Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi
Valkoisia tai kellertäviä rakeita.

5. Pakkauskoko

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

6. Käyttöaiheet

Sika

- Tiamuliinille herkän *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoito.
- Tiamuliinille herkän *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman koliitin hoito.

- Tiamuliinille herkän *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman proliferatiivisen suolistotulehduksen (ileiitin) hoito.
- Tiamuliinille herkän *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman porsasyskän hoito ja metafylaksia, mukaan lukien tiamuliinille herkän *Pasteurella multocida* -bakteerin komplisoimat infektiot.
- Tiamuliinille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman keuhko- ja keuhkokalvontulehduksen hoito.

Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

Kana

- Tiamuliinille herkän *Mycoplasma gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja tiamuliinille herkän *Mycoplasma synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivel-tulehduksen hoito ja metafylaksia.

Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

Kalkkuna

- Tiamuliinille herkkien *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerien aiheuttaman tarttuvan sivuontelotulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoito ja metafylaksia.

Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

7. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää sioille tai linnuille, jotka voivat saada monensiinia, salinomysiiniä tai narasiinia sisältäviä valmisteita tiamuliinihoidon aikana tai vähintään 7 päivää ennen sitä tai sen jälkeen. Seurauksena voi olla vaikea kasvun hidastuminen tai kuolema.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

8. Haittavaikutukset

Sioilla saattaa esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa ihon punoitusta tai lievää turvotusta tiamuliinin käytön jälkeen.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset haittavaikutuksia, myös sellaisia joita ei ole mainittu tässä etiketissä, tai olet sitä mieltä että lääke ei ole tehonnut, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

9. Kohde-eläinlaji(t)

Sika
Kana

Kalkkuna

10. Annostus, antoreitit ja antotavat kohde-eläinlajeittain

Käytettäväksi juomavedessä.

Ohjeet liuoksen valmistamiseksi

Suuria vesimääriä käsiteltäessä valmistetaan ensin väkevä liuos, joka laimennetaan vaadittavaan loppupitoisuuteen.

Tuore tiamuliinia sisältävä juomavesiliuos on valmistettava päivittäin.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläinten paino on määritettävä niin täsmällisesti kuin mahdollista, jotta vältetään aliannostelu. Käsitellyn veden saanti riippuu eläinten kliinisestä tilasta. Jotta saavutetaan oikea annostelu, tiamuliinin pitoisuutta on säädettävä vastaavasti.

Lisättävän valmisteen annostus on määritettävä seuraavan kaavan mukaisesti:

Annos (mg valmistetta painokiloa kohden vuorokaudessa)	X	Hoidettavien eläinten keskimääräinen paino (kg)	=	_____ mg valmistetta juomavesilitraa kohden
Keskimääräinen vedenkulutus (l) eläintä kohden vuorokaudessa				

Sika

i) *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoitoon.

Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 3–5 perättäisenä päivänä infektion vaikeusasteesta ja/tai sairauden kestosta riippuen.

ii) *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen koliitin hoitoon.

Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 3–5 perättäisenä päivänä infektion vaikeusasteesta ja/tai sairauden kestosta riippuen.

iii) *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sikojen proliferaatiivisen suolistotulehduksen (ileiitin) hoitoon.

Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 5 perättäisenä päivänä.

iv) *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman porsasyskän hoitoon ja metafylaksiaan, mukaan lukien infektiot, joita komplisoi tiamuliinille herkkä *Pasteurella multocida*.

Annostus on 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 5 perättäisenä päivänä annettuna.

v) Tiamuliinille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman keuhko- ja keuhkokalvontulehduksen hoitoon.

Annostus on 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 5 perättäisenä päivänä annettuna.

Kana

Mycoplasma gallisepticum -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja *Mycoplasma synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivel-tulehduksen hoitoon ja metafylaksiaan.

Annostus on 25 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 55,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 3–5 perättäisenä päivän jakson ajan annettuna.

Kalkkuna

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerien aiheuttaman tarttuvan nivel tulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoitoon ja metafylaksiaan.

Annostus on 40 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 88,9 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 3–5 perättäisen päivän jakson ajan annettuna.

11. Annostusohjeet

Jotta ionoforien ja tiamuliinin väliset yhteisvaikutukset vältetään, eläinlääkärin ja kasvattajan on tarkistettava, että rehu ei sisällä etiketin mukaan salinomysiiniä, monensiinia ja narasiinia.

Jotta vältetään keskenään yhteensopimattomien ionoforien (monensiinin, narasiinin ja salinomysiinin) ja tiamuliinin yhteisvaikutukset kanoilla ja kalkkunoilla, lintujen rehun toimittavalle rehunvalmistamolle on ilmoitettava, että tiamuliinia tullaan käyttämään ja että näitä kokkidioσταatteja ei saa lisätä rehuun eivätkä ne saa kontaminoida rehua.

Rehu on testattava ionoforien varalta ennen käyttöä, jos epäillään, että rehu on saattanut kontaminoitua.

Jos yhteisvaikutus ilmenee, lopeta tiamuliinilääkitys on välittömästi ja korvaa liuos raikkaalla juomavedellä. Poista kontaminoitunut rehu niin pian kuin mahdollista ja korvaa se rehulla, jossa ei ole tiamuliinin kanssa yhteensopimattomia ionoforeja.

12. Varoika (varojat)

Sika

Teurastus: 2 vrk (8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden)

Teurastus: 4 vrk (20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden)

Kana

Teurastus: 2 vrk

Munat: Nolla vrk

Kalkkuna

Teurastus: 6 vrk

13. Säilytysolosuhteet

Älä säilytä yli 25 °C

Älä käytä tätä eläinlääkevalmistetta viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen, joka on ilmoitettu etiketissä EXP jälkeen.

14. Erityisvaroitukset

Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Eläimet, joiden veden saanti on vähentynyt ja/tai joiden kunto on heikentynyt, on hoidettava parenteraalisesti.

Linnuilla veden saanti saattaa vähentyä tiamuliinin annon aikana. Tämä näyttää olevan pitoisuudesta riippuvaista siten, että kanoilla 500 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 1,11 g valmistetta) 4 litrassa vettä vähentää veden saantia noin 10 % ja 500 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 1,11 g valmistetta)

2 litrassa vettä vähentää veden saantia 15 %. Sillä ei näytä olevan haitallisia vaikutuksia lintujen yleiseen toimintakykyyn tai eläinlääkevalmisteen tehoon, mutta veden saantia pitää seurata säännöllisin väliajoin etenkin kuumalla säällä. Kalkkunoilla veden saannin väheneminen on huomattavampaa, vähenemä on noin 20 %, eikä siksi ole suositeltavaa ylittää pitoisuutta 500 mg tiamuliinivetyfumaraattia 2 litrassa juomavettä.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittelyyn. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikalliseen (alueelliseen, maatilatason) epidemiologiseen tietoon kohdebakteerin herkkyydestä.

Eläinlääkevalmisteen epäasianmukainen käyttö saattaa lisätä tiamuliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten suojalaseja ja suojakäsineitä, jotta vältetään käyttäjän silmien ja ihon paikallinen altistuminen. Valmisteen ärsyttävyyden vuoksi on suositeltavaa käyttää myös hengityssuojainta hengitystiealtistuksen minimoimiseksi.

Jos iho altistuu valmisteelle tai valmistetta joutuu vahingossa naarmuuntuneelle iholle, valmisteen kanssa kosketuksiin joutunut ihoalue on pestävä saippualla ja vedellä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmään, avoin silmä on huuhdeltava vedellä.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tiamuliinille, tulee käsitellä valmistetta varoen.

Tiineys ja imetys:

Voidaan käyttää sioille tiineyden ja imetyksen aikana.

Munivat linnut:

Voidaan käyttää muniville kanoille ja siitokseen käytettäville kanoille ja kalkkunoille.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Tiamuliinilla on osoitettu olevan ionoforien, kuten monensiinin, salinomysiinin ja narasiinin, kanssa yhteisvaikutuksia, jotka voivat johtaa täysin ionoforimyrkytyksen kaltaisiin merkkeihin. Eläimet eivät saa saada monensiiniä, salinomysiiniä tai narasiinia sisältäviä valmisteita tiamuliinihoidon aikana eivätkä 7 päivään sitä ennen tai sen jälkeen. Seurauksena saattaa olla vaikea kasvun hidastuminen, tahdonalaisten lihasten yhteistoimintahäiriö, halvaus tai kuolema.

Jos yhteisvaikutuksen merkkejä ilmenee, lopeta sekä tiamuliinilla käsitellyn juomaveden anto että ionoforilla kontaminoituneen rehun anto välittömästi. Rehu on poistettava ja korvattava tuoreella rehulla, joka ei sisällä kokkidiostaatteja (monensiini, salinomysiini tai narasiini).

Tiamuliinin ja divalenttien ionofori-kokkidiostaattien, lasalosidin ja semduramisiinin, samanaikainen käyttö ei näytä aiheuttavan yhteisvaikutuksia. Kanoilla maduramisiinin samanaikainen käyttö voi kuitenkin johtaa lievään tai keskivaikeaan kasvun hidastumiseen. Tilanne on ohimenevä ja palautuminen tapahtuu tavallisesti 3–5 päivän kuluessa tiamuliinihoidon lopettamisesta.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastaläkkeet):

Suun kautta annettu tiamuliinivetyfumaraatin kerta-annos 100 mg painokiloa kohden aiheutti sioille hengityksen syvenemistä ja tihenemistä sekä vatsavaivoja. Tiamuliinivetyfumaraattiannoksella 150 mg painokiloa kohden ei havaittu keskushermostovaikutuksia rauhoittavaa vaikutusta lukuunottamatta. Päivittäin 14 päivän ajan annetulla tiamuliinivetyfumaraattiannoksella 55 mg painokiloa kohden ilmaantui

ohimenevää syljeneritystä ja lievää mahaärsytystä. Tiamuliinivetyfumaraatilla katsotaan olevan riittävä terapeuttinen indeksi sialla, eikä pienintä tappavaa annosta ole vahvistettu.

Siipikarjassa tiamuliinivetyfumaraatilla on suhteellisen korkea terapeuttinen indeksi, ja yliannostuksen todennäköisyyden katsotaan olevan vähäinen, etenkin kun veden saanti ja siten tiamuliinivetyfumaraatin saanti vähenee epätavallisen suuria pitoisuuksia käytettäessä. Kanoilla LD₅-arvo on 1090 mg painokiloa kohden ja kalkkunoilla 840 mg painokiloa kohden.

Kanoilla akuutin myrkytyksen oireet ovat ääntely, nykivät kouristukset ja kyljellään makaaminen, kalkkunoilla nykivät kouristukset, kyljellään tai selällään makaaminen, syljeneritys ja riippuluomi.

Jos myrkytyksen merkkejä ilmenee, lääkehoito vesillä on poistettava ripeästi ja korvattava raikkaalla vedellä.

Yhteensopimattomuudet:

Ei tunnetta.

15. Erityiset varotoimet käyttämättömän valmisteen tai lääkejätteen hävittämiseksi

Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä eläinlääkäriltäsi tai apteekista.

16. Päivämäärä jolloin pakkausseloste on viimeksi hyväksytty

Täytetään kansallisesti.

17. Muut tiedot

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.

18. Merkintä "Eläimille", toimittamislukittelu sekä toimittamisen ja käytön ehdot ja rajoitukset, jos tarpeen

Eläimille. Reseptivalmiste.

19. Merkintä "Ei lasten näkyville eikä ulottuville"

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

20. Viimeinen käyttöpäivämäärä

EXP {kuukausi/vuosi}

Avatun pakkauksen kesto-aika ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta

Ohjeiden mukaan laimennetun tai käyttökuntoon saatetun valmisteen kesto-aika: Liuos säilyy 24 tuntia.

21. Myyntilupanumero(t)

Täytetään kansallisesti.

22. Valmistajan eränumero

Lot {numero}