

Anness I

Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika (għamliet farmaċewtiċi), qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċi tal-annimali, mnejn jingħata, Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fl-Istati Membri

Stat Membru EU/EEA	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-annimali	Mod ta' amministrazzjoni
L-Awstrija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet	Qżieqeż, tiġieġ dundjani	Użu orali
Il-Belġju	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għall- użu fl-ilma tax- xorb	Qżieqeż	Użu orali
Il-Belġju	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għall- użu fl-ilma tax- xorb	Tiġieġ dundjani	Użu orali
Il-Belġju	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għall- użu fl-ilma tax- xorb	Qżieqeż, tiġieġ dundjani	Użu orali
Ir-Repubblika Ċeka	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għall- użu fl-ilma tax- xorb	Qżieqeż, tiġieġ (brojler, għattuq, tal-bajd u qrejjaq), dundjani (tas-simna u tjur tat-tgħammir)	Użu orali
Il-Finlandja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet	Qżieqeż	Orali jingħata fl-ilma tax- xorb

Stat Membru EU/EEA	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-annimali	Mod ta' amministrazzjoni
II-Ġermanja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulin hydrogen fumarate	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granijiet	Qżieqeż, tiġieġ dundjani	Użu fl-ilma tax-xorb
II-Ġermanja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulin hydrogen fumarate	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granijiet	Qżieqeż	Użu fl-ilma tax-xorb jew ma' l-ikel
II-Greċja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għal soluzzjoni orali	Qżieqeż, tiġieġ dundjani	Użu orali
L-Ungerija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għall-użu fl-ilma tax-xorb	Qżieqeż, tiġieġ dundjani	Użu fl-ilma tax-xorb
L-Italja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Trab għal ma' l-ilma tax-xorb	Qżieqeż, tiġieġ	Użu orali
II-Latvja	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granuli jinħallu fl-ilma	Qżieqeż, tiġieġ dundjani	Użu fl-ilma tax-xorb

Stat Membru EU/EEA	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Il-Litwanja	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulés	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Granuli jinħallu fl-ilma	Qżieqeż, tiġieġ (brojler, għattuq, tal-bajd uqrejjaq), dundjani (tas-simna u tat-tgħammir)	Użu orali
L-Olanda	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granuli għall-ghoti fl-ilma tax-xorb	Qżieqeż, tiġieġ	Użu orali
Il-Polonja	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulát dla świń, kur i indyków	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet	Qżieqeż, tiġieġ dundjani	Użu orali
Il-Portugall	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet orali	Qżieqeż, tiġieġ (brojler, trobbija tal-brojler, tal-bajd uqrejjaq), dundjani (tas-simna u tat-tgħammir)	Orali jingħata fl-ilma tax-xorb
Ir-Rumanija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulin hydrogen fumarate	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granijiet għall-użu fl-ilma tax-xorb	Qżieqeż, tiġieġ (brojler, għattuq, tal-bajd uqrejjaq), dundjani (tas-simna u tat-tgħammir)	Użu għall-ilma tax-xorb

Stat Membru EU/EEA	Detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-annimali	Mod ta' amministrazzjoni
Is-Slovakkja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għal soluzzjoni orali	Qžieqež, tiġieġ (brojler, tal-bajd uqrejjaq), dundjani	Użu orali
Spanja	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granijiet għall- użu fl-ilma tax- xorb	Qžieqež, tiġieġ dundjani	Użu orali

Anness II

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta ' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Denagard 45% u ismijiet assoċjati tiegħu (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Denagard 45% u l-ismijiet assoċjati tiegħu huma prodotti mediċinali veterinarji pprezentati bħala granuli għall-użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer, għat-tiġieġ u għad-dundjani li fih 450 mg tiamulin hydrogen fumarate bħala sustanza attiva għal kull gramma ta' prodott. Tiamulin hydrogen fumarate huwa antibijotiku semisintetiku batterjostatiku li jappartjeni għall-grupp pleuromutilin ta' antibijotiċi u jaġixxi fil-livell ta' ribozomi sabiex jinibixxi s-sinteżi tal-proteina batterika. Tiamulin wera livell għoli ta' attività *in vitro* kontra speċi *Mycoplasma* tal-ħnieżer u tat-tjur kif ukoll anerobi gram-pożittivi (streptococci u staphylococci), anerobi (clostridia), anerobi gram-pożittivi (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), u anerobi gram-negattivi (*Actinobacillus pleuropneumoniae* u *Pasteurella multocida*).

Fil-25 ta' Awwissu 2015, il-Ġermanja pprezentat notifika ta' riferiment skont l-Artikolu 34(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, li-CVMP/IIII-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini għal Denagard 45 % u l-ismijiet assoċjati tiegħu (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ Denagard 45 %). Il-Ġermanja rreferiet il-kwistjoni minħabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttiehdu mill-Istati Membri tal-UE li rriżultaw f'diskrepanzi fl-informazzjoni dwar il-prodott għal Denagard 45 %.

L-oqsma ewlenin ta' nuqqas ta' armonizzazzjoni fl-informazzjoni dwar il-prodott eżistenti huma relatati mal-ispeċi fil-mira, l-indikazzjonijiet, il-pożoloġija u l-perjodi tal-irtirar.

2. Diskussjoni tad-data disponibbli

ħnieżer speċi fil-mira, indikazzjonijiet u pożoloġija

Kura ta' Diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-merħla.

- *Dożaġġ: 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum fl-ilma tax-xorb tal-ħnieżer għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi skont il-gravità tal-infezzjoni u/jew id-durata tal-marda.*

L-indikazzjoni għall-kura ta' Diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* ġiet ivvalutata mill-ġdid permezz ta' ~~leżenja~~ ^{leżenja} u data dwar suxxettibbiltà *in vitro* tal-karatteristiċi, u studji kliniċi antiki.

F'izolati Ewropej miġbura bejn l-1990 u l-2012, il-koncentrazzjoni minima inibitorja (MICs, minimum inhibitory concentration) varjat minn bejn ≤ 0.016 $\mu\text{g/ml}$ sa >16 $\mu\text{g/ml}$, b' MIC_{50} ta' ≤ 0.063 $\mu\text{g/ml}$ sa 4 $\mu\text{g/ml}$ u MIC_{90} ta' ≤ 0.016 $\mu\text{g/ml}$ sa >16 $\mu\text{g/ml}$. Il-valur ta' limitu epidemjoloġiku jew l-MIC tat-tip selvaġġ kien/et madwar 0.5 $\mu\text{g/ml}$ waqt li MICs ta' rezistenza dehru li bdew b' >2.0 $\mu\text{g/ml}$. MICs miżjuda kontra izolati ta' *B. hyodysenteriae* fi Stati Membri Ewropej differenti jagħtu bidu għal tħassib peress li għad fadal biss antimikrobiċi limitati għall-kura ta' diżenterija tal-ħnieżer.

L-effikaċja klinika fil-kura ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* ntweriet f'żewġ studji dwar infezzjonijiet artifiċjali u f'serje ta' sitt provi fuq il-post. F'dawn l-istudji, id-dożi ġew espressi bħala koncentrazzjonijiet f'ilma tax-xorb. Id-dożi attwali f'mg/kg piż tal-ġisem setgħu jiġu biss stmati. B'60 ppm tiamulin hydrogen fumarate ekwivalenti għal 8-9 mg tiamulin hydrogen

fumarate/kg piż tal-ġisem mogħti għal tlett sa ħamest ijiem, il-ħnieżer infettati wrew titjib kbir f'punti finali kliniċi, sinjali patoloġiċi u eliminazzjoni ta' *B. hyodysenteriae*.

Minn din id-data, is-CVMP ikkonkluda li Denagard 45 % f'doża ta' 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal tlett sa ħamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura ta' Diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae*.

Kura ta' Spiroketożi Konolika tal-ħnieżer (kollite) ikkawżata minn *Brachyspira pilosicoli* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-merħla.

- *Dożaġġ: 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum fl-ilma tax-xorb tal-ħnieżer għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi skont il-gravità tal-infezzjoni u/jew id-durata tal-marda.*

L-indikazzjoni Spiroketożi Konolika tal-ħnieżer (kollite) ikkawżata minn *B. pilosicoli* ġiet appoġġjata minn data dwar suxxettibbiltà *in vitro* u minn studji fuq il-post.

Is-suxxettibbiltà ta' *B. pilosicoli* lejn tiamulin ġiet investigata fi tliet studji.

Ġew ittestjati tlieta u disgħin iżolat ta' *B. pilosicoli* miġbura fl-Iżvezja (Pringle *et al.* 2006¹), 33 iżolat miġbura fir-Renju Unit, fi Spanja u fil-Ġermanja (data riżervata tal-MAH 2008) kif ukoll 324 iżolat miġbura fl-Iżvezja bejn l-2002 u l-2010 (Pringle *et al.* 2012²). F'dawn l-istudji l-MICs varjaw bejn ≤ 0.008 -64 $\mu\text{g/ml}$, b' $\text{MIC}_{50\text{s}}$ ta' ≤ 0.062 $\mu\text{g/ml}$ sa 0.125 $\mu\text{g/ml}$ u $\text{MIC}_{90\text{s}}$ ta' 0.25 $\mu\text{g/ml}$ sa 8 $\mu\text{g/ml}$. Il-valur ta' limitu epidemjoloġiku jew l-MIC tat-tip selvaġġ kien/et madwar ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ waqt li MICs ta' rezistenza deħru li bdew b'0.5 $\mu\text{g/ml}$ (mutant tal-ewwel stadju) u b'4.0 $\mu\text{g/ml}$ (mutant tat-tieni stadju) (data riżervata tal-MAH 2008).

L-effikaċja klinika fil-kura ta' Spiroketożi Konolika tal-ħnieżer (kollite) ikkawżata minn *B. pilosicoli* ntweriet fi tliet provi fuq il-post. Tiamulin b'rati ta' inklużjoni ta' 100 ppm (ekwivalenti għal 5 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem) u f'doża ta' 8 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem ingħata għal ħamest sa għaxart ijiem. L-annimali kkurati wrew titjib kbir f'punti finali kliniċi bħal punteġġ tad-dijarea, effiċjenza tal-konverżjoni tal-għalf, gwadann medju ta' kuljum, u t-tixrid batterjali twaqqaf kompletament (mhux eżaminat fl-istudji kollha). Ma kien hemm l-ebda studju dwar sfida artifiċjali speċifiku disponibbli.

Minn din id-data, is-CVMP ikkonkluda li Denagard 45 % f'doża ta' 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal tliet sa ħamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura ta' Spiroketożi Konolika tal-ħnieżer (kollite) ikkawżata minn *B. pilosicoli*.

Kura ta' Enteropatija Proliferattiva tal-ħnieżer (ileite) ikkawżata minn *Lawsonia intracellularis* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-merħla.

- *Dożaġġ: 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum fl-ilma tax-xorb tal-ħnieżer għal 5 ijiem konsekuttivi.*

Il-kura ta' indikazzjoni ta' Enteropatija Proliferattiva tal-ħnieżer (ileite) ikkawżata minn *L. intracellularis* ġiet appoġġjata minn data dwar suxxettibbiltà *in vitro*, studji dwar infezzjoni artifiċjali u prova klinika.

L-ittestjar tas-suxxettibbiltà ta' *L. intracellularis* huwa ta' sfida peress li dan huwa organizzmu intraċellulari obligat. Id-data dwar suxxettibbiltà *in vitro* disponibbli biex tappoġġja l-indikazzjoni

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.

hija limitata. McOrist *et al.* (1995)³ eżamina tliet razez ta' *L. intracellularis* biex sab li I-MIC intraċellulari (iMIC) u ekstraċellulari (eMIC) ta' tiamulin hija 4 µg/ml. McOrist u Gebhart (1995)⁴ sabu konċentrazzjoni batteriċidali minima intraċellulari (iMBC, minimum bactericidal concentration) ta' <2 µg/ml f'razza oħra. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵, ittestjaw 10 iżolati ta' *L. intracellularis* (sitta mill-Istati Uniti, erbgħa mill-Ewropa). L-iMIC₅₀ kienet 0.125 g/ml, iMIC₉₀ 0.125 µg/ml b'medda ta' iMIC ta' 0.125-0.5 µg/ml. L-eMIC₅₀ kienet 4.0 µg/ml, eMIC₉₀ 8.0 µg/ml b'medda ta' eMIC ta' 1.0-32 µg/ml. Meta tiġi kkunsidrata d-data kollha disponibbli, il-valur ta' limitu epidemjoloġiku deher li kien 0.5 µg/ml waqt li razez inqas suxxettibbli ngabru f'≥2.0 µg/ml. Attwalment ġew ittestjati aktar iżolati mill-Korea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, mill-Brażil u mit-Tajlandja (data riżervata tal-MAH, 2016). Numru ta' iżolati mill-Korea u mit-Tajlandja jista' jkollhom ċifri iMIC oġħla minn dawk irrappurtati preċedentement fl-UE u fl-Istati Uniti minn Wattanaphansak *et al.* (2009). Dan jissuġġerixxi li jista' jkun hemm sensitività mnaqqsa ta' razez *Lawsonia* individwali iżda peress li ma kien hemm l-ebda avveniment avvers irrappurtat fl-UE rigward il-kura ta' indebolimenti ta' ileite, dan jissuġġerixxi li sensitività bħal din ma ġietx żviluppata b'mod estensiv fl-UE. Id-data MIC ta' tiamulin iddeterminata għar-razez *Lawsonia* tal-UE disponibbli hija kollha taħt il-kontenut ta' tiamulin ileali stmat ta' 0.63 µg/ml.

L-effikaċja klinika fil-kura ta' Enteropatija Proliferattiva tal-Ħnieżer (ileite) ikkawżata minn *L. intracellularis* intweriet fi tliet studji dwar infezzjoni artifiċjali u fi prova waħda fuq il-post. F'dawn l-istudji, id-dożi ġew espressi bħala konċentrazzjonijiet f'ilma tax-xorb. Id-dożi attwali f'mg/kg piż tal-ġisem ġew stmati f'8.8 mg mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem. Meta ngħataw għal ħamest ijiem, dawn id-dożi kkawżaw titjib kbir f'punti finali kliniċi (eż. effiċjenza tal-konverżjoni tal-għalf, kisba medja ta' kuljum, punteġġ tad-dijarea) u s-sinjali patoloġiċi permezz ta' eliminazzjoni sħiħa ta' *L. intracellularis* ma setgħux jinkisbu.

Mid-data, is-CVMP ikkonkluda li Denagard 45 % f'doża ta' 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal ħamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura ta' Enteropatija Proliferattiva tal-Ħnieżer (ileite) ikkawżata minn *L. intracellularis*.

Kura u metafilassi ta' Pulmonite Enzootika kkawżata minn *Mycoplasma hyopneumoniae*, inkluż infezzjonijiet ikkumplikati minn *Pasteurella multocida* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-merħla.

- Dożaġġ: 20 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

L-indikazzjoni għall-kura u l-metafilassi ta' Pulmonite Enzootika kkawżata minn *Mycoplasma hyopneumoniae*, inkluż infezzjonijiet ikkumplikati minn *P. multocida* ġiet appoġġjata minn data dwar suxxettibbiltà *in vitro* mill-proġett Ewropew MycoPath I, minn studji kliniċi riżervati u mil-letteratura.

F'iżolati Ewropej tiamulin kien attiv ħafna kontra *M. hyopneumoniae*, b'MIC₅₀ ta' 0.016 µg/ml, MIC₉₀ ta' 0.062 µg/ml, u medda ta' MIC ta' 0.002-0.125 µg/ml (proġett MycoPath I, 2014). Ġew irrappurtati sejbiet simili minn studji oħrajn datati mill-1997 - 2014 b'MIC₅₀ li tvarja minn ≤0.015 µg/ml - 0.06 µg/ml, MIC₉₀ li tvarja minn 0.031 µg/ml – 0,125 µg/ml, u meded ta' MIC ta' 0.002-0.125 µg/ml. It-tendenzi ta' suxxettibbiltà determinati f'dawn l-istudji kienu ta' tendenza tat-tip selvaġġ li jindikaw li fil-perjodu investigat ma ġiet żviluppata l-ebda reżistenza.

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.

Il-kura ta' pulmonite enzootika kkawżata minn *Mycoplasma hyopneumoniae* ġiet investigata f'żewġ studji dwar infezzjoni artifiċjali u f'serje ta' tmien provi fuq il-post. Id-dożi mogħtija varjaw minn 8.8–20 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem għal 5 ijiem. Dożi iktar baxxi ta' 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem ġew ikkunsidrati li jagħtu effett inibitorju/batterjostatiku fil-livell MIC₉₀. Dożi oġhla mogħtija fl-ilma tax-xorb taw effett majkoplażmaċidali f'MIC₉₀, naqqsu l-leżjonijiet fil-pulmun u, f'xi każijiet, eliminaw l-organizmu.

Minn din id-data, is-CVMP ikkonkluda li Denagard 45 % f'doża ta' 20 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal ħamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura ta' Pulmonite Enzootika kkawżata minn *M. hyopneumoniae*, inkluż infezzjonijiet ikkumplikati minn *P. multocida*.

Kura ta' Plewropulmonite kkawżata minn *Actinobacillus pleuropneumoniae* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-merħla.

- *Dożaġġ: 20 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.*

L-indikazzjoni Plewropulmonite kkawżata minn *Actinobacillus pleuropneumoniae* ġiet appoġġjata minn data dwar suxxettibbiltà *in vitro* u minn studji dwar infezzjoni artifiċjali.

F'izolati Ewropej miġbura bejn l-2009 u l-2012 bħala parti mill-proġett VetPath III, inkisbu l-MICs li ġejjin ta' tiamulin: MIC₅₀ ta' 8.0 µg/ml, MIC₉₀ ta' 16 µg/ml, medda ta' MIC ta' 2.0-16 µg/ml. L-MIC₅₀ ġiet kkunsidrata għolja, iżda l-izolati pprezentaw tendenza ta' suxxettibbiltà tat-tip selvaġġ li tissuggerixxi nuqqas ta' rezistenza. data rrapportata minn aktar studji (Felmingham, 2009⁷; Kucerova *et al.*, 2011⁸) tikkonferma dawn is-sejbiet b'MIC₅₀ u MIC₉₀ ta' 8 µg/ml u 16 µg/ml resp. u meded ta' MIC ta' 0.25-16 µg/ml u 0.5-64 µg/ml. L-MICs ta' tiamulin huma għoljin kontra *A. pleuropneumoniae*. It-tendenza ta' suxxettibbiltà ta' modalità waħda ssuggeriet li kien hemm ftit żvilupp għar-rezistenza s'issa. Il-valur tal-limitu epidemjoloġiku ġie kkunsidrat b'16 µg/ml li jikkorrispondi mal-istandard attwali tal-Istitut tal-Istandards Kliniċi u tal-Laboratorju (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute) (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Saru studji dwar sfida artifiċjali bl-użu ta' rati ta' inklużjoni ta' tiamulin fl-ilma tax-xorb li varjaw minn 120 sa 180 ppm ekwivalenti għal doži ta' 20 sa 40 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem. B'doži aktar baxxi (20 mg), ġie osservat tnaqqis relatat mad-doża fil-mortalità, fil-qasam tal-leżjonijiet medji fil-pulmun u fl-izolazzjoni mill-ġdid ta' *A. pleuropneumoniae* iżda l-ebda kura klinika sħiħa. B'doži oġhla (40 mg), ma ġiet osservata l-ebda mewt, ġew osservati punteġġi tal-leżjonijiet fil-pulmun imnaqqsa ferm, kif ukoll l-ebda izolazzjoni mill-ġdid ta' *A. pleuropneumoniae*, li tindika effett batteriċidali qawwi.

Minn din id-data, is-CVMP ikkonkluda li Denagard 45 % f'doża ta' 20 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal ħamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura ta' Plewropulmonite kkawżata minn *A. pleuropneumoniae*.

Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott tiġieġ, indikazzjonijiet u pożoloġija

Kura u metafilassi ta' Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *Mycoplasma gallisepticum* u Aircacculitis u Sinovite Infettiva kkawżati minn *Mycoplasma synoviae* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-qatgħa.

- *Dożaġġ: 25 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 55.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi.*

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.

L-indikazzjonijiet fit-tigieġ kienu appoġġjati minn data dwar suxxettibbiltà *in vitro* minn tliet studji, u minn diversi studji dwar infezzjoni artifiċjali u studji fuq il-post.

Is-suxxettibbiltà *in vitro* ta' *M. gallisepticum* u *M. synoviae* minn tigieġ u dundjani giet ittestjata f'żewġ studji b'izolati minn Stati Membri Ewropej miġbura mill-2005-2007, u mill-2010-2013, u fi studju wieħed b'izolati globali miġbura qabel l-1997. Fid-data Ewropea aktar antika kien hemm medda usa' ta' MICs għal *M. gallisepticum* (≤ 0.004 u > 256 $\mu\text{g/ml}$) b'MIC₅₀ ta' 0,008 $\mu\text{g/ml}$ u MIC₉₀ ta' 1 $\mu\text{g/ml}$. Ġew izolati tliet razez multirezistenti distinti. Għal *M. synoviae* l-MICs varjaw minn 0.004 sa 0.5 $\mu\text{g/ml}$ b'MIC₅₀ ta' 0,125 $\mu\text{g/ml}$ u MIC₉₀ ta' 0.25 $\mu\text{g/ml}$.

Fir-razez Ewropej aktar ġodda u fl-izolati globali aktar antiki, il-meded ta' MIC kienu simili għal *M. gallisepticum* li varjaw minn 0.001 – 0.037 $\mu\text{g/ml}$ b'MIC_{50s} ta' 0,001 u 0.008 $\mu\text{g/ml}$ u MIC_{90s} ta' 0.025 u 0.031 $\mu\text{g/ml}$. Ma nstabex l-ebda razza rezistenti. Għal *M. synoviae* l-MICs varjaw minn 0.05 sa 0.5 $\mu\text{g/ml}$ b'MIC_{50s} ta' 0.1 $\mu\text{g/ml}$ u MIC₉₀ ta' 0.25 $\mu\text{g/ml}$.

Ġew ipprezentati disa' studji aktar antiki dwar infezzjoni artifiċjali u tliet studji antiki fuq il-post sabiex jappoġġjaw l-indikazzjoni "kura u metafilassi ta' Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *M. gallisepticum*".

Saru studji dwar sfida artifiċjali bl-użu ta' rati ta' inklużjoni ta' tiamulin fl-ilma tax-xorb li varjaw minn 60 sa 250 ppm jew b'dożi stmati minn 10 sa 64.2 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem. Fil-provi fuq il-post tiamulin ingħata fir-rati ta' inklużjoni ta' 125 – 250 ppm u f'dożi stmati minn 13.3 – 32.5 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem għal tlitt ijiem. Dożi baxxi daqs 10 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem bi tmigh sfurzat taw riżultati mikrobijoloġiċi eċċellenti meta ntuzaw għall-prevenzjoni/metafilassi iżda kienu meħtieġa dożi ħafna oġhla għall-kura. B'250 ppm tiamulin hydrogen fumarate li ngħata għal tlitt ijiem, intwera titjib kbir f'punti finali kliniċi, f'sinjali patoloġiċi u ntweriet l-eliminazzjoni ta' *M. gallisepticum*.

Minn din id-data, is-CVMP ikkonkluda li Denagard 45 % f'doża ta' 25 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 55.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal tlitt sa ħamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura u l-metafilassi ta' Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *M. gallisepticum*.

Dwar l-indikazzjoni "kura u metafilassi ta' Aircaculitis u Sinovite Infettiva kkawżata minn *M. synoviae*" ġew ipprezentati żewġ studji dwar infezzjonijiet artifiċjali u żewġ studji antiki u wieħed ġdid fuq il-post sabiex jappoġġjaw id-dikjarazzjoni. L-istudji dwar infezzjoni artifiċjali saru bl-użu ta' rati ta' inklużjoni ta' tiamulin fl-ilma tax-xorb li varjaw minn 60 sa 250 ppm jew b'dożi ta' kuljum stmati minn 15.4 sa 64.2 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem. Fil-provi fuq il-post tiamulin ingħata fir-rati ta' inklużjoni ta' 125 – 250 ppm jew f'dożi ta' kuljum minn 12.7 sa 59.7 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem għal tlitt ijiem. Dożi baxxi daqs 10 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem bi tmigh sfurzat taw riżultati mikrobijoloġiċi eċċellenti meta ntuzaw għall-prevenzjoni/metafilassi iżda kienu meħtieġa dożi ħafna oġhla għall-kura. Esponent fuq il-post għal tiamulin f'madwar ir-rata ta' doża proposta ta' 25 mg/kg piż tal-ġisem kisbet rispons mikrobijoloġiku ta' 100 %.

Is-CVMP qabel li għalkemm hemm data limitata għal *M. synoviae* meta mqabbla ma' *M. gallisepticum*, l-informazzjoni disponibbli mill-istudji pprovduti hija biżżejjed biex tappoġġja l-konklużjoni li Denagard 45 % f'doża ta' 25 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 55.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal tlitt sa ħamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura u l-metafilassi ta' Aircaculitis u Sinovite Infettiva kkawżati minn *M. synoviae*.

Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott dundjani, indikazzjonijiet u pożoloġija

Kura u metafilassi ta' Sinusite Infettiva u Aircacculitis kkawżati minn *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* u *Mycoplasma meleagridis* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-qatgħa.

- Dożaġġ: 40 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 88.9 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi.

L-indikazzjonijiet fid-dukjani ġew appoġġjati minn data dwar suxxettibbiltà *in vitro* mill-istess tliet studji li ntużaw għat-tiġieġ u minn data dwar suxxettibbiltà limitata dwar *M. meleagridis*, minn numru limitat ta' studji dwar infezzjoni artifiċjali u fuq il-post, u minn numru ta' rapporti dwar il-każ ippubblikati lejn l-aħħar tas-sebghinijiet u fil-bidu tat-tmeninijiet.

Is-suxxettibbiltà (data MIC) ta' *M. gallisepticum* u *M. synoviae* mid-dukjani għal tiamulin hija miġbura fil-qosor hawn fuq mad-data dwar suxxettibbiltà *in vitro* fit-tiġieġ. Għal hames iżolati Franċiżi ta' *M. meleagridis* l-MIC varjat minn 0.03 – 0.06 µg/ml. Diffiċli biex jinkisbu iżolati *M. meleagridis* riċenti minħabba li dawn ġew eredikati minn ħafna mill-qatgħat tat-tgħammir u rari li jinstabu fuq il-post.

Tliet studji dwar infezzjoni artifiċjali li diġà ġew diskussi għat-tiġieġ u żewġ provi fuq il-post appoġġjaw id-dikjarazzjonijiet ta' kura u metafilassi ta' Sinusite Infettiva u Aircacculitis. Tiamulin ingħata għal tliet ijiem bi tmigh sfurzati f'20-30 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem jew fl-ilma tax-xorb. Meta ngħata fl-ilma tax-xorb f'125, 250, jew 500 ppm, ir-rati tad-doži stmati varjaw minn baxxi sa 22 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem għal massimu ta' 102 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem. Kien hemm xi ftit varjazzjoni fir-riżultati kliniċi u kien hemm tnaqqis rappurtat fit-teħid tal-ilma b'tiamulin fl-ilma tax-xorb. It-tnaqqis fil-punteġġ tal-leżjonijiet u t-tnaqqis fl-iżolament mill-ġdid mikrobijoloġiku varjaw minn 55 % għal 100 % għall-prevenzjoni/metafilassi iżda kienu baxxi daqs 33 % sa 67 % għall-kura ta' *M. gallisepticum*. Aktar studji wrew tnaqqis ta' leżjonijiet ta' 95 % għall-prevenzjoni u 74 % waqt il-kura b'madwar id-doża proposta ta' 40 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem li ngħata fl-ilma tax-xorb. Ir-rapporti kliniċi ssuġġerixxew li *M. synoviae* għet ikkurata b'mod effettiv fi studju Franċiż, u studji Ungerizi u tar-Renju Unit urew li *M. meleagridis* ukoll għet ikkurata b'mod effettiv waqt li kkawżat tnaqqis fi studji kliniċi, aircacculitis u sinusite.

Minn din id-data, is-CVMP ikkonkluda li Denagard 45 % f'doża ta' 40 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 88.9 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem għal tliet sa hamest ijiem konsekuttivi jkun effikaċi fil-kura u l-metafilassi ta' Sinusite Infettiva u Aircacculitis kkawżati minn *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* u *Mycoplasma meleagridis* suxxettibbli għal tiamulin.

Perjodi tal-irtirar

Fil-ħnieżer għet ipprovduta data dwar studju konformi mal-GLP sabiex jiġu derivati perjodi tal-irtirar għal tessuti li jistgħu jittieklu għal żewġ reġimens ta' dożaġġ differenti. Għad-doża aktar baxxa (8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate għal kull kg piż tal-ġisem sa hamest ijiem) sar studju f'20 ħanżir ikkurati fl-ilma tax-xorb taħt kondizzjonijiet fuq il-post. F'0, 24, 36 u 48 siegħa wara l-aħħar kura, l-annimali ġew nekroskopijati u ġie analizzat il-fwied kollu għal 8- α -hydroxymutillin abbażi ta' metodu analitiku GC. Id-data dwar ir-residwi tal-fwied għet soġġetta għal rigressjoni log-lineari bl-użu tal-programm ta' kalkolu WT1.4 u l-perjodu tal-irtirar li rriżulta kien ta' 42 siegħa, li tqarreb għal jumejn.

Għad-dożaġġ ogħla (20 mg tiamulin hydrogen fumarate għal kull kg piż tal-ġisem sa hamest ijiem), ġie pprovdut studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP bl-użu ta' prodott bijoekwivalenti li fih 125 mg tiamulin hydrogen fumarate għal kull ml (Tiamutin 12.5 % Soluzzjoni). Il-ħnieżer ġew ikkurati bid-doża intiża u ġew issagrifikati 24 siegħa, 3, 4, 5 u 6 ijiem wara l-aħħar

għoti. Għal kull ħanzir individwali, ingabru kampjuni mill-fwied u mill-muskolu u ġew analizzati għal 8- α -hydroxymutillin bl-użu ta' metodu analitiku LCMS-MS validat. Ġie kkalkulat perjodu tal-irtirar ta' 4 ijiem abbażi ta' konċentrazzjonijiet tar-residwi fit-tessuti tal-fwied bl-użu tal-programm ta' kalkolu WT1.4 u li stabbilixxa valuri taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni (LOQ, limit of quantification) b' $\frac{1}{2}$ LOQ skont in-nota tas-CVMP għall-gwida "Approċċ lejn l-armonizzazzjoni tal-perjodi tal-irtirar" (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Fit-tiġieġ li jbidu l-bajd sar studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP. L-animali li rċievew doża medja ta' 29 mg tiamulin hydrogen fumarate /kg piż tal-ġisem għal ħamest ijiem mill-ilma tax-xorb; din id-doża kienet iktar mid-doża indikata (25 mg tiamulin hydrogen fumarate). Il-bajd ġie kkampjunat darbtejn kuljum. Gruppi ta' għasafar ġew issagrifikati f'0 sigħat, 8 sigħat, jum 1, jumejn, 3 ijiem u 5 ijiem wara l-irtirar tal-kura u ttieħdu kampjuni mill-muskolu (kampjuni mħallta mis-sider u mis-sieq), mill-fwied, mill-ġilda u mix-xaħam taħt il-ġilda sottostanti għal analiżi tar-residwi. Għal tessuti li jistgħu jittieklu u abbażi ta' konċentrazzjonijiet tar-residwi fil-fwied, ġie kkalkulat perjodu tal-irtirar ta' 26.2 sigħat permezz tal-programm ta' kalkolu WT1.4, li tqarreb għal jumejn.). Ir-residwi fil-bajd kienu taħt l-MRL sew fil-punti ta' żmien kollha. Għalkemm il-linja gwida GL48 ta' VICH dwar Studji sabiex jiġu vvalutati l-metaboliżmu u l-kinetiċi tar-residwi ta' mediċini veterinarji f'animali li jipproduċu l-ikel: studji dwar it-tnaqqis tar-residwi mmarkati sabiex jiġu stabbiliti perjodi tal-irtirar tal-prodotti (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) tirrakkomanda l-kampjunar tal-bajd tal-inqas 12-il jum wara tmiem il-kura, data minn żewġ studji oħra (wieħed li kejjel l-attività bħal ta' tiamulin bl-użu ta' metodu mikrobijologiku u l-ieħor li kejjel r-residwi radjuattivi totali) tindika li l-livelli ta' tiamulin fil-bajd jilħqu l-milja tagħhom immedjatament wara tmiem il-kura u konsegwentement m'hemm l-ebda tħassib li se jkun hemm livelli ta' tiamulin miżjuda fil-bajd fil-punti ta' żmien wara dawk imkejla fl-istudju dwar it-tnaqqis tar-residwi pivotali. Konsegwentament, huwa aċċettat perjodu tal-irtirar fil-bajd ta' zero jiem.

Għal laħam u ġewwieni mid-dundjan, ġie pprovdut studju dwar it-tnaqqis tar-residwi konformi mal-GLP. L-animali ġew ikkurati bid-doża intiża (40 mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal 5 ijiem) u ġew issagrifikati f'0 sigħat, 8 sigħat, jum 1, jumejn u 3 ijiem wara l-kura u ttieħdu kampjuni mill-muskolu skelettriku, mill-ġilda u mix-xaħam sottostanti kif ukoll mill-fwied. Il-perjodi tal-irtirar ġew ikkalkulati abbażi ta' konċentrazzjonijiet tar-residwi fil-fwied u bl-użu ta' intervall ta' tolleranza 99/95 biex jiġi kkunsidrat għal konċentrazzjoni tar-residwi waħda 'l fuq mill-MRL f'jum 3 wara l-kura, li rriżulta f'6 ijiem ikkalkulati bl-użu tal-programm ta' kalkolu WT1.4.

3. Valutazzjoni benefiċċji/riskji

Introduzzjoni

Denagard 45 % huwa prodott mediċinali veterinarju ppreżentat bħala granuli għall-użu fl-ilma tax-xorb għall-ħnieżer, għat-tiġieġ u għad-dundjani li fih 450 mg tiamulin hydrogen fumarate bħala sustanza attiva għal kull gramma ta' prodott. Ġie awtorizzat f'16-il Stat Membru tal-UE.

Ġie nnutat li Denagard 45 % u l-ismijiet assoċjati tiegħu m'għandhomx l-istess informazzjoni dwar il-prodott fl-Istati Membri fir-rigward ta' eż. speċi fil-mira, indikazzjonijiet, pożologija u perjodi tal-irtirar

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Matul dan ir-riferiment, ġiet ippreżentata data adegwata biex tappoġġja l-indikazzjonijiet li ġejjin:

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

Ħnieżer

Kura ta' Dizenterija tal-Ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin.

Kura ta' Spiroketożi Konolika tal-Ħnieżer (kollite) ikkawżata minn *B. pilosicoli* suxxettibbli għal tiamulin.

Kura ta' Enteropatija Proliferattiva tal-Ħnieżer (ileite) ikkawżata minn *L. intracellularis* suxxettibbli għal tiamulin.

Kura u metafilassi ta' Pulmonite Enzootika kkawżata minn *M. hyopneumoniae*, inkluż infezzjonijiet ikkumplikati minn *P. multocida* suxxettibbli għal tiamulin.

Kura ta' Plewropulmonite kkawżata minn *A. pleuropneumoniae* suxxettibbli għal tiamulin.

Tiġieġ

Kura u metafilassi ta' Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *M. gallisepticum* u Aircacculitis u Sinovite Infettiva kkawżati minn *M. synoviae* suxxettibbli għal tiamulin.

Dundjani

Kura u kura u metafilassi ta' Sinusite Infettiva u Aircacculitis kkawżati minn *M. gallisepticum*, *M. synoviae* u *M. meleagridis* suxxettibbli għal tiamulin.

Valutazzjoni tar-riskji

Matul dan ir-riferiment u meta jiġi kkunsidrat il-kamp ta' applikazzjoni tal-proċedura, g'iet ipprezentata data adegwata biex tappoġġja l-pożoloġija li ġejja:

Ħnieżer

Dizenterija tal-Ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* jew Spiroketożi Konolika tal-Ħnieżer (kollite) ikkawżata minn *B. pilosicoli*: 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum fl-ilma tax-xorb tal-ħnieżer għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi skont il-gravità tal-infezzjoni u/jew id-durata tal-marda.

MICs miżjuda kontra izolati ta' *B. hyodysenteriae* fi Stati Membri Ewropej differenti jagħtu bidu għal tħassib peress li għad fadal biss antimikrobiċi limitati għall-kura ta' dizenterija tal-ħnieżer. Enteropatija Proliferattiva tal-Ħnieżer (ileite) ikkawżata minn *L. intracellularis*: 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum fl-ilma tax-xorb tal-ħnieżer għal 5 ijiem konsekuttivi.

Pulmonite Enzootika kkawżata minn *M. hyopneumoniae*, inkluż infezzjonijiet ikkumplikati minn *Pasteurella multocida*, jew Plewropulmonite kkawżata minn *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

Tiġieġ

Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *M. gallisepticum* u Aircacculitis u Sinovite Infettiva kkawżati minn *M. synoviae*: 25 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 55.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal perjodu ta' 3 sa 5 ijiem konsekuttivi.

Dundjani

Sinusite Infettiva u Aircacculitis kkawżati minn *M. gallisepticum*, *M. synoviae* u *M. meleagridis*: 40 mg hydrogen fumarate /kg (ekwivalenti għal 88.9 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem mogħti kuljum għal perjodu ta' 3 sa 5 ijiem konsekuttivi

L-indikazzjonijiet u r-regimens tad-dożaġġ armonizzati rakkomandati ma ġewx estiżi u konsegwentement l-użu tal-prodott kif rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott m'għandux iwassal għal esponiment miżjud tal-ambjent.

Ġeneralment Denagard 45 % jiġi ttollerat tajjeb fl-ispeċi fil-mira u fl-informazzjoni dwar il-prodott hemm inklużja informazzjoni xierqa. F'każ ta' għoti flimkien aċċidentali ta' ionofori bħal monensin, salinomycin, u narasin, is-sigurtà tal-annimali fil-mira tista' titpoġġa f'periklu. Formulazzjoni ta' kliem korrispondenti tista' tiżdied fl-informazzjoni dwar il-prodott.

Ir-riskju għall-utenti huwa relatat mal-potenzjal għal kontaminazzjoni tal-għajnejn tal-utent u għal esponiment topiku tal-ġilda meta jiġi ppreparat il-prodott għall-għoti. Fl-informazzjoni dwar il-prodott ġiet inklużja gwida xierqa sabiex tnaqqas ir-riskju.

Abbażi tad-data dwar it-tnaqqis tar-residwi disponibbli, huma rakkomandati l-perjodi tal-irtirar li ġejjin:

Fnieżer

Laħam u ġewwieni tal-annimal: jumejn (meta d-doża mogħtija tkun 8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem)

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 4 ijiem (meta d-doża mogħtija tkun 20 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg piż tal-ġisem)

Tiġieġ

Laħam u ġewwieni tal-annimal: jumejn

Bajd: Żero jiem

Dundjani

Laħam u ġewwieni tal-annimal: 6 ijiem

Miżuri ta' ġestjoni jew ta' mitigazzjoni tar-riskji

L-informazzjoni dwar il-prodott armonizzata ta' Denagard 45 % fiha l-informazzjoni meħtieġa biex tiżgura l-użu sigur u effettiv tal-prodott. Din tinkludi l-ispeċifikazzjoni tal-patoġeni fil-mira, sostituzzjoni tad-dikjarazzjoni tal-prevenzjoni mill-metafilassi u rakkomandazzjonijiet tad-doża ċari abbażi ta' mg tiamulin hydrogen fumarate/kg piż tal-ġisem għal kull speċi fil-mira u indikazzjoni kif ukoll rakkomandazzjonijiet ta' użu prudenti għal prodotti mediċinali veterinarji antimikrobiċi awtorizzati fl-UE. Huwa rakkomandat li l-utenti jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa meta jimmaniġġjaw il-prodott sabiex jevitaw esponiment. Fl-informazzjoni dwar il-prodott hemm inklużja kontraindikazzjoni għal ionofori speċifiċi. Il-perjodi tal-irtirar ġew reveduti wara valutazzjoni tad-data dwar it-tnaqqis tar-residwi disponibbli sabiex tiġi żgurata s-sigurtà tal-konsumatur.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Intwera li l-prodott huwa effikaċi fil-kura ta' Diżenterija tal-Fnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae*, Spiroketozi Konolika tal-Fnieżer (kollite) ikkawżata minn *B. pilosicoli* u Enteropatija Proliferattiva tal-Fnieżer (ileite) ikkawżata minn *L. intracellularis*. MICs miżjuda kontra iżolati ta' *B. hyodysenteriae* fi Stati Membri Ewropej differenti jagħtu bidu għal tħassib peress li għad fadal biss antimikrobiċi limitati għall-kura ta' diżenterija tal-fnieżer.

Intwera wkoll li Denagard 45 % huwa effikaċi għall-kura ta' Pulmonite Enzootika ikkawżata minn *M. hyopneumoniae* inkluż infezzjonijiet ikkumplikati minn *Pasteurella multocida*. Is-sitwazzjoni ta' reżistenza għal dawn il-patoġeni hija kkunsidrata favorevoli. Denagard 45 % huwa wkoll effettiv fil-kura ta' Plewropulmonite ikkawżata minn *A. pleuropneumoniae* fil-fnieżer.

Hemm ftit evidenza għal reazzjonijiet avversi serji, hlief meta jintuża mal-ionofori kokkidjostatiċi inkompatibbli monensin, salinomycin, u narasin. Sakemm jiġi evitat l-użu kkombinat ma' dawn l-ionofori, speċjalment fit-tiġieġ tas-simna, Denagard 45 % wera li huwa sigur u effettiv fil-kura ta' airsacculitis, sinovite u sinusite kkawżati minn *M. gallisepticum*, *M. synoviae* u/jew *M. meleagridis* fit-tiġieġ u fid-dundjani. It-teħid tal-ilma jista' jkun inqas fit-tiġieġ u fid-dundjani matul l-ġhoti ta' tiamulin fl-ilma tax-xorb u ma tistax tinqabeż rata ta' inklużjoni ta' 250 ppm.

Ir-riskji għall-utenti ġew ikkunsidrati baxxi u fl-informazzjoni dwar il-prodott hemm inkluża informazzjoni adegwata sabiex tiżgura s-sigurtà għall-utent.

Ġew stabbiliti perjodi tal-irtirar sabiex tiġi pprovduta l-assigurazzjoni tas-sigurtà tal-konsumatur.

B'mod ġenerali, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Denagard 45 % jitqies bħala pożittiv soġġett għat-tibdil rakkomandat fl-informazzjoni dwar il-prodott (ara Anness III).

Raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

is-CVMP qies li l-kamp ta' applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif;

is-CVMP irrieżamina s-sommarju tal-karatteristiċi, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif tal-prodott propost mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u qies id-data kollha pprezentata b'mod ġenerali;

is-CVMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Denagard 45% u l-ismijiet assoċjati tiegħu kif imsemmi fl-Anness I li għalih is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

Anness III

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tikketta u l-fuljett ta' tagħrif

ANNEX I
KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

Denagard 450 mg/g granijiet għall-użu fl-ilma tax-xorb għall-qżieqez, tiġieġ u dundjani

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sustanza Attiva: Tiamulin hydrogen fumarate 450 mg
(ekwivalenti għal 365 mg ta' tiamulin)

Sustanzi mhux attivi:

Għal-lista sħiħa t tal--ingredjenti (mhux attivi), ara s-sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Għall-użu fl-ilma tax-xorb
Granuli minn bojod sa sofor ċari

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Qżieqez
Tiġieġ
Dundjani

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Qżieqez

i) Trattament ta' Dizenterija tal-Qżieqez ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin. Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma' jintuża l-prodott.

ii) Trattament ta' Spiročetozi Kolonika tal-Qżieqez (kolite) ikkawżata minn *Brachyspira pilosicoli* suxxettibbli għal tiamulin. Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

iii) Trattament ta' Enteropatija Proliferattiva tal-Qżieqez (ileite) ikkawżata minn *Lawsonia intracellularis* suxxettibbli għal tiamulin. Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

iv) Trattament u metafilassi ta' Pnewmonja Enzootika kkawżata minn *Mycoplasma hyopneumoniae*, inklużi nfezzjonijiet ikkumplikatiminn *Pasteurella multocida* suxxettibbli għal tiamulin. Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma' jintuża l-prodott.

v) Trattament ta' Plewropnewmonja kkawżata minn *Actinobacillus pleuropneumoniae* suxxettibbli għal tiamulin. Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Tiġieġ

Trattament u metafilassi ta' Marda Respiratorja Kronika (CRD, Chronic Respiratory Disease) ikkawżata minn *Mycoplasma gallisepticum* u *Mycoplasma synoviae* suxxettibbli għal tiamulin. Il-preżenza tal-marda fil-qatgħa trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Dundjani

Trattament u metaflassi ta' Sinusite Infettiva u Airsakkulite kkawżati minn *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* u *Mycoplasma meleagridis* suxxettibbli għal tiamulin. Il-preżenza tal-marda fil-qatgħa trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Tużax fi qżieqez u tjur li jistgħu jkunu qed jirċievu prodotti li jkun fihom monensin, narasin jew salinomycin matul jew għal mill-inqas sebat ijiem qabel jew wara t-trattament b'tiamulin. Jista' jirriżulta tnaqqis sever fit-tkabbir jew mewt.

Tużax f'każijiet ta' sensittività għall-ingredjenti attiv jew ingredjenti oħra.

Ara sezzjoni 4.8 għall-informazzjoni dwar l-interazzjoni bejn tiamulin u ionophores.

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

Annimali bi tnaqqis fit-teħid tal-ilma u/jew b'kundizzjoni ġenerali debilitata, għandhom jiġu ttrattati b'mod parenterali.

It-teħid tal-ilma jista' jkun baxx matul l-għoti ta' tiamulin fit-tjur. Jidher li hu dipendenti mill-koncentrazzjoni b'500 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 1.11 g ta' prodott) ma' 4 litri ilma li jnaqqas it-teħid b'madwar 10% u 500 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 1.11 g ta' prodott) ma' 2 litri ilma b'madwar 15% fit-tigieg. Ma jidhirx li għandu xi effett avvers fuq il-prestazzjoni globali tat-tjur jew l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju, iżda t-teħid tal-ilma għandu jiġi mmonitorjat f'intervalli frekwenti, speċjalment f'temp sħun. Fid-dundjani, ikun aktar notevoli, bi tnaqqis ta' madwar 20%, u għalhekk hu rakkomandat li ma teċċedix koncentrazzjoni ta' 500 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate f'2 litri ilma tax-xorb.

4.5 Prekawzjonijiet Speċjali għall-Użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq l-ittestjar tas-suxxettibilità ta' batterji iżolati mill-animall. Jekk dan ma jkunx possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjologika lokali (reġionali, livell ta' razzett) dwar is-suxxettibilità tal-batterji fil-mira.

L-użu mhux addattat tal-prodott mediċinali veterinarju jista' jżid il-prevalenza ta' batterji rezistenti għal tiamulin.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali

Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn nuċċalijiet tas-sigurtà jew *goggles* u ngwanti meta tmiss/terfa' l-prodott mediċinali veterinarju, sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni tal-għajnejn tal-utenti u esponiment topiku ta' ġilda. Minhabba l-proprjetajiet irritanti, hu rakkomandat ukoll li tintlibes maskra kontra t-trab biex timminimizza l-esponiment permezz ta' għid man-nifs.

F'każ ta' esponiment jew tixrid aċċidentali fuq ġilda, iż-żona affettwata għandha tinhasel bis-sapun u l-ilma. F'każ ta' tixrid aċċidentali fl-għajn, l-għajn miftuħa għandha titlahlah bl-ilma.

F'każ li tibilgħu b'mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turi t-tikketta lit-tabib.

Persuni li huma sensittivi għal tiamulin għandhom jamministraw il-prodott mediċinali veterinarju b'kawtela.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

F'okkażjonijiet rari hafna, jistgħu jsehħu hmura jew nefha hafifa tal-ġilda fil-qżieqez wara l-użu ta' tiamulin.

Il-frekwenza ta'effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni hafna (aktar minn wieħed f' 10 annimali li juru effetti mhux mixtieqa matul il-perjodu ta'kura wahda)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 100 annimal)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 1,000 annimal)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 10,000 annimal)
- rari hafna (inqas minn annimal wieħed f' 10,000 annimal, inklużi rapporti iżolati).

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddigh u fi żmien il-bidien

Tqala u it-treddigh:

Jista' jintuża waqt it-tqala u t-treddigh tal-qżieqez.

Tjur tal-bajd:

Jistgħu jintuża f'tiġieġ tal-bajd u f'tiġieġ u dundjani fi żmien il-bidien u fi tjur tar-razza.

4.8. Interazzjoni ma'prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta'interazzjoni

Intwera li tiamulin jinteragġixxi ma'ionophores bħal monensin, salinomycin u narasin u jista'jirriżulta f'sinjali indistingwibbli minn tossikożi minn ionophore. L-annimali m'għandhomx jirċievu prodotti li jkun fihom monensin, salinomycin jew narasin, matul jew mill-inqas 7 ijiem qabel u wara t-ttrattament b'tiamulin. Jista'jirriżulta tnaqqis sever fit-tkabbir, atassja, paralisi jew mewt.

Jekk isehħu sinjali ta' interazzjoni, waqqaf kemm l-użu ta' tiamulin ma l-ilma tax-xorb, kif ukoll l-għoti tal-għalf ikkontaminat bl-ionophoreimmedjatament. L-għalf għandu jitneħħa u jinbidel b'għalf ġdid li ma jkunx fih l-anticoccidials monensin, salinomycin jew narasin.

L-użu fl-istess hin ta'tiamulin u d-divalent ionophore anticoccidials lasalocid u semduramicin ma jidherx li jikkawża kwalunkwe interazzjoni, madankollu, l-użu fl-istess hin ta'maduramicin jista'jwassal għal telf minn hafif sa moderat fit-tkabbir fit-tiġieġ. Is-sitwazzjoni hi temporanja u l-irkupru normalment isehħ fi żmien 3-5 ijiem wara t-twaqqif tat-ttrattament b'tiamulin.

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Gwida għall-preparazzjoni tas-soluzzjonijiet tal-prodott:

Meta tkun qed thallat il-mediċina ma' volumi kbar ta' ilma, l-ewwel ipprepara soluzzjoni kkoncentrata u mbagħad aghmel dilwizzjoni għall-koncentrazzjoni finali meħtieġa.

Soluzzjonijiet godda ta' ilma tax-xorb immedikat b'tiamulin għandhom jitlestew kuljum.

Biex tiżgura d-dożaġġ korrett, il-piż tal-ġisem għandu jiġi stabbilit b'mod preċiż kemm jista'jkun sabiex ma tingħatax doża nieqsa. It-tehid ta' ilma medikat jiddependi fuq il-kundizzjoni klinika tal-annimali. Sabiex jinkiseb id-dożaġġ korrett, il-koncentrazzjoni ta' tiamulin għandha tiġi aġġustata kif suppost.

Sabiex jiġu evitati interazzjonijiet bejn l-ionophores u tiamulin, il-veterinarju u r-raħħal għandhom jivverifikaw li t-tabella tal-għalf ma' tghidx li fih salinomycin, monensin u narasin.

Għat-tiġieġ u dundjani, sabiex jiġu evitati interazzjonijiet bejn l-ionophores inkompatiblisalinomycin, monensin u narasin u tiamulin, il-produttur tal-għalf li qed jissupplixxi l-għalf tat-tjur għandu jiġi notifikat bl-użu ta' tiamulin u li dawn l-anticoccidials m'għandhomx jiġu inklużi fl-għalf jew jikkontaminaw l-għalf.

L-ghalf ghandu jiġi ttestjat għall-ionophores qabel ma jintuza jekk ikun hemm xi suspett li kontaminazzjoni tal-ghalf tista tiġri. Jekk tiġri interazzjoni, waqqaf it-tiamulin immedjatement u biddel ma' ilma frisk. Nehhi għalf ikkontaminat mill-ewwel u biddel ma' għalf li ma fihx ionophores inkompatibbli ma' tiamulin.

Id-dożaġġ tal-prodott li jrid jiġi inkorporat, għandu jiġi stabbilit skont il-formula li ġejja:

$$\frac{\text{Doża (mg ta' prodott għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum)} \times \text{Medja tal-piż tal-ġisem (kg) tal-annimali li jridu jiġu ttrattati}}{\text{Medja tal-konsum tal-ilma kuljum (litri) għal kull animal kuljum}} = \text{mg ta' prodott għal kull litru ta' ilma tax-xorb}$$

Qżieqez

i) Għat-trattament ta' Dizenterija tal-Qżieqez ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*. Id-dożaġġ hu ta' 8.8 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti fl-ilma tax-xorb tal-qżieqez għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi skont is-severità tal-infezzjoni u/jew għat-tul tal-marda.

ii) Għat-trattament ta' Spirocetozi Kolonika tal-Qżieqez (kolite) tal-qżieqez ikkawżata minn *Brachyspira pilosicoli*. Id-dożaġġ hu ta' 8.8 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti fl-ilma tax-xorb tal-qżieqez għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi skont is-severità tal-infezzjoni u/jew għat-tul tal-marda.

iii) Għat-trattament ta' Enteropatija Proliferattiva tal-Qżieqez (ileite) ikkawżata minn *Lawsonia intracellularis*. Id-dożaġġ hu ta' 8.8 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti fl-ilma tax-xorb tal-qżieqez għal 5 ijiem konsekuttivi.

iv) Għat-trattament u l-metafilassi ta' Pnewmonja Enzootika kkawżata minn *Mycoplasma hyopneumoniae*, inklużi infezzjonijiet ikkumplikati minn *Pasteurella multocida*, suxxettibli għal tiamulin. Id-dożaġġ hu ta' 20 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

v) Għat-trattament ta' Plewropnewmonja kkawżata minn *Actinobacillus pleuropneumoniae*, suxxettibli għall-tiamulin. Id-dożaġġ hu ta' 20 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi,

Tiġieg

Għat-trattament u l-metafilassi ta' Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *Mycoplasma gallisepticum* u *Mycoplasma synoviae* u Sinovite Infettiva kkawżata minn *Mycoplasma synoviae*. Id-dożaġġ hu ta' 25 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 55.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti għal perjodu ta' 3 sa 5 ijiem.

Dundjani

Għat-trattament u l-metafilassi ta' Sinusite Infettiva u Airsakkulite kkawżati minn *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* u *Mycoplasma meleagridis*. Id-dożaġġ hu ta' 40 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 88.9 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti għal perjodu ta' 3-5 ijiem.

4.10. Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Doži orali singolari ta' 100 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem fil-qżieqez ikkawżaw iperpernoea u skonfort addominali. F' dożaġġ ta' 150 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta'

piż tal-ġisem, ma ġew osservati l-ebda effetti fis-sistema nervuża ċentrali hliet għal trankwillizzazzjoni. F' dożaġġ ta' 55 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija kuljum għal 14-il jum, seħħet salivazzjoni temporanja u rritazzjoni gastrika hafifa. Tiamulin hydrogen fumarate hu kkunsidrat li għandu indiċi terapewtiku adegwat fil-qżieq, u ma ġietx stabbilita doża letali minima.

Fit-tjur hemm indiċi terapewtiku relattivament għoli b' tiamulin hydrogen fumarate, u l-probabbiltà ta' doża eċċessiva hi kkunsidrata li hi remota, speċjalment billi t-teħid tal-ilma, u għaldaqstant it-teħid ta' tiamulin hydrogen fumarate, jitnaqqas jekk jingħataw koncentrazzjonijiet għoljin b' mod anormali. L-LD₅ hu ta' 1090 mg/kg ta' piż tal-ġisem għat-tiġieġ, u 840 mg/kg ta' piż tal-ġisem għad- dundjani.

Is-sinjali kliniċi ta' tossiċità akuta fit-tiġieġ huma – vokalizzazzjoni, bugħawwieġ kloniku u li jintelqu f' pożizzjoni laterali; u fid- dundjani – bugħawwieġ kloniku, pożizzjoni laterali jew dorsali, salivazzjoni u ptożi.

Jekk iseħħu sinjali ta' intossikazzjoni, nehhi fil-pront l-ilma medikat u ibdlu b' ilma ġdid.

4.11 Perjodu ta' tizim

Qżieq

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Jumejn (8.8 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem)

Laħam u ġewwieni tal-annimali: 4 ijiem (20 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem)

Tiġieġ

Laħam u ġewwieni tal-annimali: Jumejn

Bajd: Żero jiem

Dundjani

Laħam u ġewwieni tal-annimali: 6 ijiem

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmako-terapewtiku: antibatterjali għal użu sistematiku / Pleuromutilins / tiamulin

Kodiċi ATC veterinarja: QJ 01 XQ 01

Tiamulin hu antibijotiku semisintetiku batterjostatiku li jappartjeni għall-grupp ta' pleuromutilin tal-antibijotiċi u jaġixxi fil-livell ribosomal biex jinibixxi s-sintesi tal-proteini batterjali.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

Tiamulin wera livell għoli ta' attività *in vitro* kontra speċi *Mycoplasma* tal-qżieq u tat-tjur kif ukoll aerobjigram-pożittivi (streptokokki u stafilokokki), anaerobji (clostridia), anaerobjigram-negattivi (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), u aerobjigram-negattivi (*Actinobacillus pleuropneumoniae* u *Pasteurella multocida*).

Intwera li tiamulin jaġixxi fuq il-livell ta' ribosome 70S, u s-siti primarji tat-twaħħil huma fuq is-sottunità 50S. Jidher li jinibixxi l-produzzjoni ta' proteini mikrobjali billi jipproduċi kumplessi tal-inizjazzjoni bijokimikament inattivi, li jipprevjenu t-titwil tal-katina tal-polypeptide.

Koncentrazzjonijiet batteriċidi jistgħu jintlaħqu, iżda jvarjaw skont il-bacterium. Jistgħu jkunu sad-doppju biss tal-MIC għal *Brachyspirahyodysenteriae* u *Actinobacillus pleuropneumoniae*, iżda sa 50-100 darba oghla mil-livell batterjostatiku għal *Staphylococcus aureus*. Id-distribuzzjoni tal-MIC għal tiamulin kontra *Brachyspira hyodysenteriae* hija bimodali, suġġestiva għal suxxettibilità mnaqqsa ta'

ċerti razez għal tiamulin. Minhabba restrizzjonijiet tekniċi, is-suxxettibilità ta' *Lawsonia intracellularis* huwa diffiċli li jiġi ttestjat *in vitro*.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Qżieqez

Tiamulin hydrogen fumarate jiġi assorbit tajjeb fil-qżieqez (aktar minn 90%) wara l-ġhoti orali, u jiġi ddistribwit ħafna madwar il-ġisem kollu. Wara doża orali waħda ta' 10 mg u 25 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem, is- C_{max} kienet ta' 1.03 µg/ml u 1.82 µg/ml fis-serum rispettivament skont analiżi mikrobijoloġika, u t- T_{max} kien ta' sagħtejn għat-tnejn. Intwera li jikkonċentra ruħu fil-pulmun, fil-lewkoċiti polimorfonukleari, kif ukoll fil-fwied, fejn jiġi metabolizzat u jitneħħa (70-85%) fil-bili, bil-bqija li jitneħħa mill-kliewi (15-30%). It-twaħħil mal-proteini tas-serum hu ta' madwar 30%. Tiamulin, li ma jiġix assorbit jew immetabolizzat, jgħaddi minn ġol-imsaren għall-kolon u jikkonċentra hemmhekk. Il-kontenut ta' konċentrazzjonijiet ta' tiamulin fil-kolon ġew stmati li huma 3.41 µg/ml wara l-ġhoti ta' tiamulin hydrogen fumarate f'dożaġġ ta' 8.8 mg/kg ta' piż tal-ġisem.

Tiġieġ

Tiamulin hydrogen fumarate jiġi assorbit tajjeb fit-tiġieġ (70-95%) wara l-ġhoti orali, u jilhaq konċentrazzjonijiet massimi wara 2-4 sigħat (T_{max} ta' 2.85 sigħat). Wara doża waħda ta' 50 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem, is- C_{max} kien ta' 4.02 µg/ml fis-serum permezz ta' assaġġ mikrobijoloġiku, u wara doża ta' 25 mg/kg kien ta' 1.86 µg/ml. Fl-ilma tax-xorb il-konċentrazzjoni ta' 250 ppm (0.025%) ta' tiamulin hydrogen fumarate, ipprovdiet livell *rolling* fis-serum fuq perjodu ta' medikazzjoni ta' 48 siegħa ta' 0.78 µg/ml (medda ta' 1.4-0.45 µg/ml) u ta' 125 ppm (0.0125%), 0.38 µg/ml (medda ta' 0.65-0.2 µg/ml) f'tiġieġ li kellhom 8 ġimġat. It-twaħħil mal-proteini tas-serum kien ta' madwar 45%. Jitqassam ħafna mal-ġisem kollu u ntwera li jikkonċentra fil-fwied u fil-kliewi (siti ta' tneħħija) u fil-pulmun (30 darba tal-livell fis-serum) u fil-bajd. It-tneħħija hi l-aktar permezz tal-bili (55-65%) u l-kliewi (15-30%), l-aktar bħala metaboliti mikrobijoloġikament inattivi, u hi pjuttost mgħaġġla, 99% tad-doża fi żmien 48 siegħa.

Dundjani

Fid-dundjani, il-livelli ta' tiamulin fis-serum ta' tiamulin hydrogen fumarate, huma aktar baxxi b'doża waħda ta' 50 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem, li jagħtu C_{max} ta' 3.02 µg/ml fis-serum, u 25 mg/kg li jagħtu 1.46 µg/ml. Dawn intlaħqu madwar 2-4 sigħat wara l-ġhoti tad-dożaġġ. F'dundjani tat-tgħammirli kienu fuq 0.025% tiamulin hydrogen fumarate, il-medja tal-livell fis-serum kienet ta' 0.36 µg/ml (medda ta' 0.22-0.5 µg/ml). It-twaħħil mal-proteini tas-serum kien ta' madwar 50%.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Lactose

6.2 Inkompatibilitajiet maġġuri

M'hemm xejn magħruf.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb l-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: -3 snin

Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetaħ l-ippakkjar li jmiss mall-prodott: 3 xhur

Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit jew rikostitwit użzjoni skont l-istruzzjonijiet: Is-soluzzjoni tibqa' stabbli għal 24 siegħa.

6.4. Taghrif speċjali dwar kif ghandu jinhażen

Taħzinx f' temperaturi oghla minn 25°C.

6.5. In-natura u l-għamla tal-ippakkjar li jmiss mal-prodott

Qratas tal-fojl tal-aluminju ta' 55.6 g u 111.2 g

Borża tal-fojl iffurmata minn qabel ta' 1112 g u 5000 g

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użati jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma giex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

9. DATA TA'L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

10. DATA TA'REVIŻJONI TAT-TEST

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

PROJBIZZJONI TA'BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTA U L-FULJETT TA'TAGRIF

A. TIKKETTA U FULJETT

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA - TIKKETTA U FULJETT

BORŻA LAMINATA TAL-ALUMINJU

1. L-isem u l-indirizz tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, u tad-detentur tal-awtorizzazzjoni tal-manifattura responsabbli għall-hruġ tal-lott jekk differenti

Detentur tal-awtorizzazzjoni:

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

2. Isem tal-prodott mediċinali veterinarju

Denagard 450 mg/g granijiet għall-użu fl-ilma tax-xorb għall-qżieq, tiġieġ u dundjani
Tiamulin hydrogen fumarate

3. Kwantitàs-sustanza attiva u sustanzi oħra

Kull g fiha:

Tiamulin hydrogen fumarate 450 mg

4. Għamla farmaċewtika

Granijiet għall-użu fl-ilma tax-xorb

Granuli minn bojod sa sofor ċari

5. Daqs tal-pakkett

55.6 g
111.2 g
1112 g
5000 g

6. Indikazzjoni(jiet)

Qżieq

- Trattament ta' Dizenterija tal-Qżieq ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*, suxxettibli għal tiamulin.
- Trattament ta' Spirocetozi Kolonika tal-Qżieq (kolite) tal-qżieq ikkawżata minn *Brachyspira pilosicoli* suxxettibli għal tiamulin.
- Trattament ta' Enteropatija Proliferattiva tal-Qżieq (ileite) ikkawżata minn *Lawsonia intracellularis* suxxettibli għal tiamulin.

- Trattament u metaflissi ta' Pnewmonja Enzootika kkawżata minn *Mycoplasma hyopneumoniae* inkluzi infezzjonijiet ikkumplikati minn *Pasteurella multocida*.
- Trattament ta' Plewropnewmonja kkawżata minn *Actinobacillus pleuropneumoniae* suxxettibli għal tiamulin.

Il-preżenza tal-marda fil-merħla trid tiġi stabbilita qabel ma' jintuża l-prodott.

Tiġieg

Trattament u prevenzjoni ta' Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *Mycoplasma gallisepticum* u Airsakkulite u Sinovite Infettiva kkawżati minn *Mycoplasma synoviae* suxxettibli għal tiamulin.

Il-preżenza tal-marda fil-qatgħa trid tiġi stabbilita qabel ma' jintuża l-prodott.

Dundjani

Trattament u prevenzjoni ta' Sinusite Infettiva u Airsakkulite kkawżati minn *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* u *Mycoplasma meleagridis* suxxettibli għal tiamulin.

Il-preżenza tal-marda fil-qatgħa trid tiġi stabbilita qabel ma' jintuża l-prodott.

7. Kontraindikazzjonijiet

Tużax fi qżieqez u tjur li jistgħu jkunu qed jirċievu prodotti li jkun fihom monensin, narasin jew salinomycin matul jew għal mill-inqas sebat ijiem qabel jew wara t-trattament b'tiamulin. Jista' jirriżulta tnaqqis sever fit-tkabbir jew mewt.

Tużax f'kazijiet ta' sensitività għall-ingredjent attiv jew għall-eċċipjent.

8. Effetti mhux mixtieqa

F'okkażjonijiet rari hafna, jistgħu jsehħu ħmura jew nefħa ħafifa tal-gilda fil-qżieqez wara l-użu ta' tiamulin.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni hafna (aktar minn wieħed f' 10 annimali li juru effetti mhux mixtieqa matul il-perjodu ta' kura waħda)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 100 annimal)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 1,000 annimal)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 10,000 annimal)
- rari hafna (inqas minn annimal wieħed f' 10,000 annimal, inkluzi rapporti iżolati).

Jekk tinnota xi effetti mhux mixtieqa, anke dawk li mhumiex imnizzla fuq din it-tikketta, jew tahseb li l-mediċina ma hadmitx, jekk jgħoġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

9. Speċi għal x'hiex huwa indikat il-prodott

Qżieqez

Tiġieg

Dundjani

10. Doża għal kull speċi, mod(i) u metodu ta' amministrazzjoni

Użu għal mal-ilma tax-xorb.

Gwida għall-preparazzjoni tas-soluzzjoni:

Meta tkun qed thallatl-medicina ma' volumi kbar ta' ilma, l-ewwel ipprepara soluzzjoni kkonċentrata u mbaġħad aghmel dilwizzjoni għall-konċentrazzjoni finali meħtieġa.

Soluzzjonijiet godda ta' ilma tax-xorb immedikat b'tiamulin għandhom jitlestew kuljum.

Biex tiżgura d-dożaġġ korrett, il-piż tal-ġisem għandu jiġi stabbilit b'mod preċiż kemm jista' jkun sabiex ma tinghatax doża nieqsa. It-tehid ta' ilma medikat jiddependi fuq il-kundizzjoni klinika tal-annimali. Sabiex jinkiseb id-dożaġġ korrett, il-konċentrazzjoni ta' tiamulin għandha tiġi aġġustata kif suppost.

Id-dożaġġ tal-prodott li jrid jiġi inkorporat, għandu jiġi stabbilit skont il-formula li ġejja:

$$\frac{\text{Doża (mg ta' prodott għal kull kg ta' piż tal-ġisem kuljum)} \times \text{Medja tal-piż tal-ġisem (kg) tal-annimali li jridu jiġu ttrattati}}{\text{Medja tal-konsum tal-ilma kuljum (litri) għal kull animal kuljum}} = \frac{\text{mg ta' prodott għal kull litru ta' ilma tax-xorb}}$$

Qżieqez

i) Għat-trattament ta' Diżenterija tal-Qżieqez ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*.

Id-dożaġġ hu ta' 8.8 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti fl-ilma tax-xorb tal-qżieqez għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi skont is-severità tal-infezzjoni u/jew għat-tul tal-marda.

ii) Għat-trattament ta' Spirocetozi Kolonika tal-Qżieqez (kolite) tal-qżieqez ikkawżata minn *Brachyspira pilosicoli*. Id-dożaġġ hu ta' 8.8 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti fl-ilma tax-xorb tal-qżieqez għal 3 sa 5 ijiem konsekuttivi skont is-severità tal-infezzjoni u/jew għat-tul tal-marda.

iii) Għat-trattament ta' Enteropatija Proliferattiva tal-Qżieqez (ileite) ikkawżata minn *Lawsonia intracellularis*. Id-dożaġġ hu ta' 8.8 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti fl-ilma tax-xorb tal-qżieqez għal 5 ijiem konsekuttivi.

iv) Għat-trattament u l-metafilassi ta' Pnewmonja Enzootika kkawżata minn *Mycoplasma hyopneumoniae*, inkluzi infezzjonijiet ikkumplikati minn *Pasteurella multocida*, suxxettibli għal tiamulin. Id-dożaġġ hu ta' 20 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi.

v) Għat-trattament ta' Plewropnewmonja kkawżata minn *Actinobacillus pleuropneumoniae* suxxettibli għall-tiamulin.

Id-dożaġġ hu ta' 20 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum għal 5 ijiem konsekuttivi,

Tigieg

Għat-trattament u l-metafilassi ta' Marda Respiratorja Kronika kkawżata minn *Mycoplasma gallisepticum* u Aisakkulite u Sinovite Infettiva kkawżati minn *Mycoplasma synoviae*.

Id-dożaġġ hu ta' 25 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 55.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti għal perjodu ta' 3 sa 5 ijiem.

Dundjani

Għat-trattament u l-metafilassi ta' Sinusite Infettiva u Aïrsakkulite kkawżati minn *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* u *Mycoplasma meleagridis*.

Id-dożaġġ hu ta' 40 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 88.9 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem kuljum, mogħti għal perjodu ta' 3-5 ijiem.

11. Parir sabiex tamministra b'mod korrett

Sabiex jiġu evitati interazzjonijiet bejn l-ionophores u tiamulin, il-veterinarju u r-raħħal għandhom jivverifikaw li t-tabella tal-għalf ma' tghidx li fiħ salinomycin, monensin u narasin.

Għat-tiġieġ u dundjani, sabiex jiġu evitati interazzjonijiet bejn l-ionophores inkompatibbli salinomycin, monensin u narasin u tiamulin, il-produttur tal-għalf li qed jissupplixxi l-għalf tat-tjur għandu jiġi notifikat bl-użu ta' tiamulin u li dawn l-anticoccidials m'għandhomx jiġu inklużi fl-għalf jew jikkontaminaw l-għalf.

L-għalf għandu jiġi ttestjat għall-ionophores qabel ma jintuża jekk ikun hemm xi suspett li kontaminazzjoni tal-għalf tista' tiġri.

Jekk tiġri interazzjoni, waqqaf it-tiamulin immedjatament u biddel ma' ilma frisk. Nehhi għalf ikkontaminat mill-ewwel u biddel ma' għalf li ma fiħ ionophores inkompatibbli ma' tiamulin.

12. Żmien ta' tiżmim

Qżieqez

Laham u ġewwienu ta' l-annimali: Jumejn (8.8 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 19.6 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem)

Laham u ġewwienu ta' l-annimali: 4 ijiem (20 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 44.4 mg ta' prodott)/kg ta' piż tal-ġisem)

Tiġieġ

Laham u ġewwienu ta' l-annimali: Jumejn

Bajd: Żero jiem

Dundjani

Laham u ġewwienu ta' l-annimali: 6 ijiem

13. Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f'temperatura 'l-fuq minn 25°C.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq it-tikketta wara EXP

14. Twissijiet speċjali

Twissijiet speċjali għal kull speċi:

Annimali bi tnaqqis fit-teħid tal-ilma u/jew b'kundizzjoni ġenerali debilitata, għandhom jiġu ttrattati b'mod parenterali.

It-teħid tal-ilma jista' jkun baxx matul l-għoti ta' tiamulin fit-tjur. Jidher li hu dipendenti mill-konċentrazzjoni b'500 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 1.11 g ta' prodott) ma' 4 litri ilma li jnaqqas it-teħid b'madwar 10% u 500 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal 1.11 g ta' prodott) ma' 2 litri ilma b'madwar 15% fit-tiġieġ. Ma jidherx li għandu xi effett avvers fuq

il-prestazzjoni globali tat-tjur jew l-effikaċja tal-prodott mediċinali veterinarju, iżda t-tehid tal-ilma għandu jiġi mmonitorjat f'intervalli frekwenti, speċjalment f'temp sħun. Fid-dundjani, ikun aktar notevoli, bi tnaqqis ta' madwar 20%, u għalhekk hu rakkomandat li ma teċċedix konċentrazzjoni ta' 500 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate f'2 litri ilma tax-xorb.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-animali

L-użu tal-prodott għandu jkun ibbażat fuq testijiet ta' suxxettibilità tal-batteri iżolati mill-animali. Jekk dan mhux possibli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq informazzjoni epidemjoloġika lokali (reġjonali, livell tar-razzett) dwar is-suxxettibilità tal-batteri fil-mira.

Użu hażin tal-prodott mediċinali veterinarju jista' jżid il-prevalenza ta' batteri reżistenti għal tiamulin.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-animali:

Għandu jintlibes tagħmir protettiv personali li jikkonsisti minn nuċċalijiet tas-sigurtà jew 'goggle's u ngwanti meta tmiss/terfa' l-prodott mediċinali veterinarju, sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni tal-għajnejn tal-utenti u esponiment topiku tal-ġilda. Minhabba l-proprietajiet irritanti, hu rakkomandat ukoll li tintlibes maskra kontra t-trab biex timminimizza l-esponiment permezz ta' għid man-nifs.

F'każ ta' esponiment jew tixrid aċċidentali fuq ġilda, iż-zona affettwata għandha tinhasel bis-sapun u l-ilma. F'każ ta' tixrid aċċidentali fl-għajn, l-għajn miftuha għandha titlahlah bl-ilma.

F'każ li tibilgħu b'mod aċċidentali, fittex parir mediku mal-ewwel u qis li turih it-tikketta lit-tabib.

Persuni li huma sensittivi għal tiamulin għandhom jamministraw il-prodott mediċinali veterinarju b'kawtela.

Użu fit-tqala u fit-treddiġh:

Jista' jintuża waqt it-tqala u t-treddiġh tal-qzieceż.

Użu fiż-żmien il-bidien:

Jistgħu jintuża ftigieġ tal-bajd u f'tigieġ u dundjani fi żmien il-bidien u fi tjur tar-razza.

Interazzjonijiet ma prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjonijiet:

Intwera li tiamulin jinteraġġixxi ma' ionophores bħal monensin, salinomycin u narasin u jista' jirriżulta f'sinjali indistingwibbli minn tossikożi minn ionophore. L-animali m'għandhomx jirċievu prodotti li jkun fihom monensin, salinomycin jew narasin, matul jew mill-inqas 7 ijiem qabel u wara t-trattament b'tiamulin. Jista' jirriżulta tnaqqis sever fit-tkabbir, atassja, paralisi jew mewt.

Jekk isehħu sinjali ta' interazzjoni, waqqaf kemm l-użu ta' tiamulin ma l-ilma tax-xorb, kif ukoll l-ghoti tal-ghalf ikkontaminat bl-ionophore immedjatament. L-ghalf għandu jitnehħa u jinbidel b'ghalf ġdid li ma jkunx fih l-anticoccidials monensin, salinomycin jew narasin.

L-użu fl-istess hin ta' tiamulin u d-divalent ionophore anticoccidials lasalocid u semduramicin ma jidherx li jikkawża kwalunkwe interazzjoni, madankollu, l-użu fl-istess hin ta' maduramicin jista' jwassal għal telf minn haġif sa moderat fit-tkabbir fit-tigieġ. Is-sitwazzjoni hi temporanja u l-irkupru normalment isehħ fi żmien 3-5 ijiem wara t-twaqqif tat-trattament b'tiamulin.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emergenza, antidoti):

Doži orali singolari ta' 100 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem fil-qzieceż, ikkawżaw iperpernoea u skonfort addominali. F'dożaġġ ta' 150 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem, ma ġew osservati l-ebda effetti fis-sistema nervuża ċentrali hlief għal trankwillizzazzjoni. F'dożaġġ ta' 55 mg ta' tiamulin hydrogen fumarate/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija kuljum għal 14-il jum, sehħet salivazzjoni temporanja u irritazzjoni gastrika haġifa. Tiamulin hydrogen fumarate hu kkunsidrat li għandu indiċi terapewtiku adegwat fil-qzieceż, u ma ġietx stabbilita doża letali minima.

Fit-tjur hemm indiċi terapewtiku relattivament għoli b' tiamulin hydrogen fumarate, u l-probabbiltà ta' doża eċċessiva hi kkunsidrata li hi remota, speċjalment billi t-tehid tal-ilma, u għaldaqstant it-tehid ta' tiamulin hydrogen fumarate, jitnaqqas jekk jingħataw konċentrazzjonijiet għoljin b' mod anormali. L-LD₅ hu ta' 1090 mg/kg ta' piż tal-ġisem għat-tiġieġ, u 840 mg/kg ta' piż tal-ġisem għad-dundjani. Is-sinjali kliniċi ta' tossiċità akuta fit-tiġieġ huma – vokalizzazzjoni, bughawwieġ kloniku u li jintelqu f'pożizzjoni laterali; u fid-dundjani – bughawwieġ kloniku, pożizzjoni laterali jew dorsali, salivazzjoni u ptożi.

Jekk isehhu sinjali ta' intossikazzjoni, neħhi fil-pront l-ilma medikat u ibdlu b' ilma għdid.

Inkompatibilitajiet:

M'hemm xejn maghruf.

15. Prekawzjonijiet speċjali dwar ir-rimi ta' prodotti mhux użati jew materjal iehor għar-rimi, jekk ikun il-każ

Armi materjal ta' skart skond ir-regolamenti lokali.

16. Data meta t-tikketta giet approvata l-ahhar

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

17. Tagħrif iehor

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk jogħġbok ikkuntattja tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

18. Il-kliem “għall-kura tal-annimali biss” u kundizzjonijiet jew restrizzjonijiet dwar il-provvista u l-użu, jekk applikabbli

Għall-kura tal-annimali biss. Għandu jingħata biss b' riċetta veterinarja.

19. Il-kliem “zomm fejn ma jidhirxu ma jintlaħaqx mit-tfal”
--

Zomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

20. Data ta' skadenza

Jiskadi {xahar/sena}

Żmien kemm idum tajjeb wara li jkun infetħ l-ippakkjar li jmiss mall-prodott: 3 xhur

Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit jew rikostitwituzzjoni skont l-istruzzjonijiet: Is-soluzzjoni tibqa' stabbli għal 24 siegħa.

21. Numru(i) tal-awtorizzazzjoni ghat-tqeghid fis-suq

Biex timtela mill-pajjiż partikolari.

22. Numru tal-lott tal-manifattur

Lott {numru}