

Aneks I

Lista nazw, postać farmaceutyczna, moc produktów leczniczych weterynaryjnych, gatunki zwierząt, droga podania, podmioty odpowiedzialne w Krajach Członkowskich

| Kraj członkowski UE/EOG | Podmioty odpowiedzialne | Nazwy | INN | Moc | Postać farmaceutyczna | Gatunki zwierząt | Droga podania |
|-------------------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------------|---|--|--|
| Austria | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser | Tiamuliny wodorofuma- ran | 450 mg/g | Granulat | Świnie, kury, indyki | Doustnie |
| Belgia | VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium | Tiamutin 45% Pigs | Tiamuliny wodorofuma- ran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie | Doustnie |
| Belgia | VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium | Tiamutin 45% Chicken- Turkey | Tiamuliny wodorofuma- ran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Kury, indyki | Doustnie |
| Belgia | VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium | Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey | Tiamuliny wodorofuma- ran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie, kury, indyki | Doustnie |
| Republika Czeska | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku | Tiamuliny wodorofuma- ran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie, kury (brojlery, kurczęta, nioski i ptaki hodowlane), indyki (brojlery i ptaki hodowlane) | Doustnie |
| Finlandia | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard vet 450 mg/g rakeet | Tiamuliny wodorofuma- ran | 450 mg/g | Granulat | Świnie | Doustnie, do podawania w wodzie do picia |
| Niemcy | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 45% Granulat | Tiamuliny wodorofuma- ran | 45% w/w (36,4% tiamulin w/w) | Granulat | Świnie, kury, indyki | W wodzie pitnej |

| Kraj członkowski UE/EOG | Podmioty odpowiedzialne | Nazwy | INN | Moc | Postać farmaceutyczna | Gatunki zwierząt | Droga podania |
|-------------------------|---|--|-------------------------|--|---|--|---------------------------------------|
| Niemcy | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 45% oral | Tiamuliny wodorofumaran | 45% w/w (36.4% tiamulin w/w) | Granulat | Świnie | Podanie w wodzie do picia lub w paszy |
| Grecja | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | Świnie, kury, indyki | Doustnie |
| Węgry | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 45% granulátum felsőleges oldathoz A.U.V. | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie, kury, indyki | W wodzie do picia |
| Włochy | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | DENAGARD 45% | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie, kury, | Doustnie |
| Łotwa | Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia | Denagard 45% WSG | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat rozpuszczalny w wodzie | Świnie, kury, indyki | Wodzie do picia |
| Litwa | Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia | DENAGARD 45 %, vandenyje tirpios granulės | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g, co odpowiada 365 mg tiamulin/g | Granulat rozpuszczalny w wodzie | Świnie, kury (brojlery, młode kury, nioski / ptaki hodowlane), indyki (brojlery i ptaki hodowlane) | Doustnie |

| Kraj członkowski UE/EOG | Podmioty odpowiedzialne | Nazwy | INN | Moc | Postać farmaceutyczna | Gatunki zwierząt | Droga podania |
|-------------------------|---|--|----------------------------|--|---|---|--|
| Holandia | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie, kury | Doustnie |
| Polska | Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia | Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat | Świnie, kury, indyki | Podanie doustne |
| Portugalia | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat doustny | Świnie, kury (brojlery, stada rodzicielskie brojlerów, niosek i ptaków hodowlanych), indyki (brojlery, ptaki hodowlane) | Doustnie, do podania w wodzie do picia |
| Rumunia | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 45% | Tiamuliny wodorofumaran | 45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie, kury (brojlery, kurczęta, nioski / ptaki hodowlane), indyki (brojlery i ptaki hodowlane) | W wodzie do picia |
| Słowacja | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat do sporządzania roztworu doustnego | Świnie, kury (brojlery, kury nieśne i hodowlane), indyki | Doustnie |

| Kraj członkowski UE/EOG | Podmioty odpowiedzialne | Nazwy | INN | Moc | Postać farmaceutyczna | Gatunki zwierząt | Droga podania |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|-------------------------|------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Hiszpania | Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom | Denagard 450 mg/g Granulado Oral | Tiamuliny wodorofumaran | 450 mg/g | Granulat do podania w wodzie do picia | Świnie, kury, indyki | Doustnie |

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktu Denagard 45% i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

1. Wprowadzenie

Denagard 45% i nazwy produktów związanych są produktami leczniczymi weterynaryjnymi w postaci granulatu do stosowania w wodzie do picia dla świń, kur i indyków, zawierającego 450 mg wodorofumaranu tiamuliny jako substancji czynnej na gram produktu. Wodorofumaran tiamuliny jest półsyntetycznym bakteriostatycznym antybiotykiem, pochodną pleuromutyliny. Działa na poziomie rybosomalnym, hamując syntezę białek bakterii. Tiamulina wykazuje wysoki poziom aktywności *in vitro* przeciw gatunkom *Mycoplasma* u świń i ptaków, a także przeciw bakteriom Gram-dodatnim (gronkowcom i paciorkowcom), bakteriom beztlenowym (clostridia), Gram-ujemnym bakteriom beztlenowym (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) i gram-ujemnym bakteriom tlenowym (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

W dniu 25 sierpnia 2015 r. Niemcy przedłożyły zgłoszenie procedury arbitrażowej zgodnie z art. 34 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE do CVMP/Europejskiej Agencji Leków dla produktu Denagard 45% i nazw produktów związanych (zwanymi dalej Denagard 45%). Niemcy podniosły tę kwestię z uwagi na rozbieżności w decyzjach podejmowanych na poziomie krajowym przez państwa członkowskie UE, powodujące różnice w drukach informacyjnych dla produktu Denagard 45%.

Główne obszary rozbieżności w istniejących drukach informacyjnych dla produktów dotyczą gatunków docelowych, wskazań, dawkowania i okresów karencji.

2. Omówienie dostępnych danych

Docelowy gatunek – świnię, wskazania i dawkowanie

Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae* wrażliwe na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

- *Dawkowanie: 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała, podawane raz na dobę w wodzie do picia dla świń przez 3 do 5 kolejnych dni zależnie od ciężkości zakażenia i/lub czasu trwania choroby.*

Dokonano ponownej oceny wskazań do leczenia dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* poprzez przegląd literatury i własnych danych na temat wrażliwości *in vitro* oraz starych badań klinicznych.

W europejskich izolatach bakterii zebranych w latach 1990-2012 minimalne stężenie hamujące (MIC) wynosiło od $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ do >16 $\mu\text{g/ml}$, przy czym MIC₅₀ wynosiło od $\leq 0,063$ $\mu\text{g/ml}$ do 4 $\mu\text{g/ml}$, a MIC₉₀ – od $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ do >16 $\mu\text{g/ml}$. Epidemiologiczna wartość odcięcia albo MIC typu dzikiego wynosiła około 0,5 $\mu\text{g/ml}$, natomiast MIC dla drobnoustrojów opornych okazały się zaczynać na poziomie $>2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Zwiększone wartości MIC przeciw izolatom *B. hyodysenteriae* w różnych państwach członkowskich UE dają powody do obaw, że przeciw dyzenterii świń pozostała tylko ograniczona liczba leków przeciwdrobnoustrojowych.

Skuteczność kliniczną w leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* udowodniono w dwóch badaniach klinicznych sztucznego zakażenia i w serii sześciu badań terenowych. W tych badaniach dawki wyrażono jako stężenia w wodzie do picia. Rzeczywiste dawki w mg/kg masy ciała mogą być tylko szacunkowe. Na poziomie 60 ppm wodorofumaranu tiamuliny odpowiadającym 8-9 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała podawanego przez trzy do pięciu dni zakażone świnię

wykazywały znaczną poprawę w zakresie klinicznych punktów końcowych, objawów patologicznych i eliminacji *B. hyodysenteriae*.

Na podstawie tych danych CVMP stwierdził, że Denagard 45% w dawce wynoszącej 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała przez trzy do pięciu kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae*.

Leczenie spirochetozy jelit świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *Brachyspira pilosicoli* wrażliwe na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

- Dawkowanie: 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała, podawane raz na dobę w wodzie do picia dla świń przez 3 do 5 kolejnych dni zależnie od ciężkości zakażenia i/lub czasu trwania choroby.

Wskazania do stosowania w leczeniu spirochetozy jelit świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez *B. pilosicoli* zostały potwierdzone przez dane dotyczące wrażliwości *in vitro* i badania terenowe.

Wrażliwość bakterii *B. pilosicoli* na tiamulinę analizowano w trzech badaniach.

Badano 93 izolaty *B. pilosicoli* zebrane w Szwecji (Pringle i wsp. 2006¹), 33 izolaty zebrane w Wielkiej Brytanii, Hiszpanii i Niemczech (dane własne podmiotu odpowiedzialnego z 2008 r.) oraz 324 izolaty zebrane w Szwecji w latach 2002-2010 (Pringle i wsp. 2012²). W tych badaniach wartości MIC wynosiły od $\leq 0,008$ -64 $\mu\text{g/ml}$, przy wartościach MIC₅₀ wynoszących od $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ do 0,125 $\mu\text{g/ml}$ i MIC₉₀ od 0,25 $\mu\text{g/ml}$ do 8 $\mu\text{g/ml}$. Epidemiologiczna wartość odcięcia albo MIC typu dzikiego wynosiła około $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, natomiast MIC dla drobnoustrojów opornych okazały się zaczynać na poziomie 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (szczep zmutowany pierwszego stopnia) i 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (szczep zmutowany drugiego stopnia) (dane własne podmiotu odpowiedzialnego z 2008 r.).

Skuteczność kliniczną w leczeniu spirochetozy jelit świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez *B. pilosicoli* udowodniono w trzech badaniach terenowych. Paszę zawierającą 100 ppm tiamuliny (co odpowiada 5 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała) w dawkach 8 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała podawano przez pięć do dziesięciu dni. Leczone zwierzęta wykazywały znaczną poprawę pod względem parametrów klinicznych, takich jak ocena biegunki, efektywność wykorzystania paszy, średni dobowy przyrost, a wydalanie bakterii zostało całkowicie zatrzymane (nie analizowano go we wszystkich badaniach). Nie były dostępne szczegółowe badania z wykorzystaniem zwierząt sztucznie zakażonych.

Na podstawie tych danych CVMP stwierdził, że Denagard 45% w dawce wynoszącej 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała przez trzy do pięciu kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu spirochetozy jelit świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez *B. pilosicoli*.

leczenie enteropatii proliferacyjnej u świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez bakterie *Lawsonia intracellularis* wrażliwe na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

- Dawkowanie: 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała, podawane raz na dobę w wodzie do picia dla świń przez 5 kolejnych dni.

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.

Wskazanie do stosowania w leczeniu enteropatii proliferacyjnej u świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez *L. intracellularis* zostało potwierdzone przez dane dotyczące wrażliwości *in vitro*, badania sztucznego zakażenia i badanie terenowe.

Badania wrażliwości bakterii *L. intracellularis* są trudne z uwagi na to, że jest to niezbędny organizm wewnątrzkomórkowy. Dostępne dane dotyczące wrażliwości *in vitro* na potwierdzenie tego wskazania są ograniczone. McOrist i wsp. (1995)³ analizowali trzy szczepy *L. intracellularis*, aby stwierdzić, że wewnątrzkomórkowa wartość MIC (iMIC) i zewnątrzkomórkowa wartość MIC (eMIC) dla tiamuliny wynoszą 4 µg/ml. Dla innego szczepu McOrist i Gebhart (1995)⁴ stwierdzili wewnątrzkomórkowe minimalne stężenie bakteriobójcze (iMBC) wynoszące <2 µg/ml w innym szczepie. Wattanaphansak i wsp. (2009)⁵ badali 10 izolatów *L. intracellularis* (6 z USA, 4 z Europy). iMIC₅₀ wynosiło 0,125 µg/ml, iMIC₉₀ 0,125 µg/ml, przy zakresie iMIC wynoszącym 0,125-0,5 µg/ml. eMIC₅₀ wynosiło 4,0 µg/ml, eMIC₉₀ 8,0 µg/ml przy zakresie eMIC wynoszącym od 1,0-32 µg/ml. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, epidemiologiczna wartość odcięcia wynosiła 0,5 µg/ml, natomiast szczepy mniej wrażliwe grupowały się na poziomie ≥2,0 µg/ml. Obecnie badane są dodatkowe izolaty z Korei (Yeh i wsp., 2011)⁶, Brazylii i Tajlandii (dane własne podmiotu odpowiedzialnego, 2016). Kilka izolatów z Korei i Tajlandii może mieć wyższe wartości iMIC niż podawane wcześniej w UE i USA przez Wattanaphansaka i wsp. (2009). Wskazuje to, że może wystąpić obniżona wrażliwość poszczególnych szczepów *Lawsonia*, ale brak odnotowanych zdarzeń niepożądanych w UE dotyczących niepowodzenia leczenia zapalenia jelita krętego świadczy o tym, że obniżenie wrażliwości w UE nie jest powszechne. Dane dotyczące MIC dla tiamuliny wyznaczone dla dostępnych szczepów *Lawsonia* w UE są niższe od szacowanej zawartości tiamuliny w jelicie krętym, wynoszącej 0,63 µg/ml.

Skuteczność kliniczną w leczeniu enteropatii proliferacyjnej u świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez *L. intracellularis* udowodniono w trzech badaniach sztucznego zakażenia i jednym badaniu terenowym. W tych badaniach dawki wyrażono jako stężenia w wodzie do picia. Rzeczywiste dawki w mg/kg masy ciała oszacowano na 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała. Te dawki, podawane przez pięć dni, powodowały znaczną poprawę parametrów klinicznych (np. efektywność wykorzystania paszy, średni dobowy przyrost, wskaźnik biegunki) i objawów patologicznych, chociaż niemożliwe było osiągnięcie całkowitej eliminacji *L. intracellularis*.

Na podstawie tych danych CVMP stwierdził, że Denagard 45% w dawce wynoszącej 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała przez pięć kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu enteropatii proliferacyjnej u świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez *L. intracellularis*.

Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez *Pasteurella multocida* wrażliwe na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

- Dawkowanie: 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 44,4 mg produktu)/kg masy ciała podawanego raz na dobę przez 5 kolejnych dni.

Wskazania do leczenia i metafilaktyki zapalenia płuc wywołanego przez *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez *P. multocida* zostały potwierdzone przez dane dotyczące wrażliwości *in vitro* z europejskiego projektu MycoPath I, własnych badań klinicznych i literatury.

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.

W europejskich izolatach tiamuliny wykazywała dużą skuteczność przeciw *M. hyopneumoniae*, przy wartości MIC₅₀ wynoszącej 0,016 µg/ml, MIC₉₀ wynoszącej 0,062 µg/ml i zakresie MIC 0,002-0,125 µg/ml (projekt MycoPath I, 2014). Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach z lat 1997 - 2014, w których wartość MIC₅₀ wynosiła od ≤0,015 µg/ml - 0,06 µg/ml, MIC₉₀ 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml, a zakresy MIC 0,002-0,125 µg/ml. Wzorce wrażliwości wyznaczone w tych badaniach były wzorcami typu dzikiego, co wskazuje na to, że w analizowanym okresie nie nastąpił rozwój oporności.

Leczenie enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *M. hyopneumoniae* analizowano w dwóch badaniach sztucznego zakażenia i w serii ośmiu badań terenowych. Podawane dawki wynosiły 8,8–20 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała przez 5 dni. Uznano, że niższe dawki wynoszące 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała dadzą działanie hamujące/bakteriostatyczne na poziomie MIC₉₀. Wyższe dawki podawane w wodzie do picia dawały działanie mykoplazmobójcze przy MIC₉₀, zmniejszenie zmian w płucach i w niektórych przypadkach eliminację drobnoustroju.

Na podstawie tych danych CVMP stwierdził, że Denagard 45% w dawce wynoszącej 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 44,4 mg produktu)/kg masy ciała przez pięć kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu i metaflaktyce enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *M. hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez *P. multocida*.

Leczenie zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *Actinobacillus pleuropneumoniae* wrażliwe na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

- *Dawkowanie: 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 44,4 mg produktu)/kg masy ciała podawanego raz na dobę przez 5 kolejnych dni.*

Wskazania do stosowania w leczeniu zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *A. pleuropneumoniae* zostały potwierdzone przez dane dotyczące wrażliwości *in vitro* i badania sztucznego zakażenia.

W europejskich izolatach zebranych w latach 2009-2012 w ramach projektu VetPath III uzyskano następujące wartości MIC dla tiamuliny: MIC₅₀ równe 8,0 µg/ml, MIC₉₀ równe 16 µg/ml, zakres MIC 2,0-16 µg/ml. Wartość MIC₅₀ uznano za wysoką, ale izolaty prezentowały wzorzec wrażliwości typu dzikiego, świadczący o braku oporności. Przedstawione dane z innych badań (Felmingham, 2009⁷; Kucerova i wsp., 2011⁸) potwierdzają te ustalenia z wartościami MIC₅₀ i MIC₉₀ wynoszącymi odpowiednio 8 µg/ml i 16 µg/ml i zakresami MIC wynoszącymi od 0,25-16 µg/ml i 0,5-64 µg/ml. Wartości MIC dla tiamuliny przeciw *A. pleuropneumoniae* są wysokie. Jednomodalny rozkład wzorca wrażliwości świadczy o tym, że do tej pory nastąpił niewielki rozwój oporności. Epidemiologiczną wartość odcięcia ustalono na 16 µg/ml, co odpowiada aktualnej normie CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Przeprowadzono badania sztucznego zarażenia z wykorzystaniem roztworów w wodzie do picia zawierających od 120 do 180 ppm tiamuliny, co odpowiada dawkom od 20 do 40 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała. Dla niższych dawek (20 mg) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie śmiertelności, średniej powierzchni zmian w płucach i ponownego wyizolowania *A. pleuropneumoniae*, ale nie stwierdzono pełnego wyleczenia klinicznego. Dla wyższych dawek (40 mg) nie zaobserwowano zejść śmiertelnych, stwierdzono znaczne zmniejszenie wskaźników zmian w płucach oraz brak ponownego wyizolowania *A. pleuropneumoniae*, co świadczy o silnym działaniu bakteriobójczym.

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.

Na podstawie tych danych CVMP stwierdził, że Denagard 45% w dawce 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 44,4 mg produktu)/kg masy ciała przez pięć kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *A. pleuropneumoniae*.

Docelowy gatunek – kury, wskazania i dawkowanie

Leczenie i metafilaktyka chronicznego nieżytu dróg oddechowych wywołanego przez *Mycoplasma gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanego przez *Mycoplasma synoviae* wrażliwe na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

- *Dawkowanie: 25 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 55,6 mg produktu)/kg masy ciała podawanego raz na dobę przez 3 do 5 kolejnych dni.*

Wskazania do stosowania u kur zostały potwierdzone przez dane dotyczące wrażliwości *in vitro* z trzech badań oraz różne badania sztucznego zakażenia i badania terenowe.

Wrażliwość *in vitro* bakterii *M. gallisepticum* i *M. synoviae* od kur i indyków testowano w dwóch badaniach z izolatami z państw członkowskich UE zebranych w latach 2005-2007 oraz 2010-2013, a także w jednym badaniu z izolatami z całego świata zebranych przed rokiem 1997. W starszych danych europejskich zakres MIC dla *M. gallisepticum* był szerszy ($\leq 0,004$ i > 256 $\mu\text{g/ml}$), przy wartości MIC₅₀ równej 0,008 $\mu\text{g/ml}$ i MIC₉₀ równej 1 $\mu\text{g/ml}$. Wyizolowano trzy różne wielooporne szczepy. Dla *M. synoviae* wartości MIC wynosiły od 0,004 do 0,5 $\mu\text{g/ml}$, przy MIC₅₀ równym 0,125 $\mu\text{g/ml}$ i MIC₉₀ równym 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

W nowszych szczepach europejskich i starszych globalnych izolatach zakresy MIC dla *M. gallisepticum* były zbliżone i wynosiły od 0,001 – do 0,037 $\mu\text{g/ml}$ przy MIC₅₀ równym 0,001 i 0,008 $\mu\text{g/ml}$ i MIC₉₀ równym 0,025 i 0,031 $\mu\text{g/ml}$. Nie stwierdzono szczepów opornych. Dla *M. synoviae* wartości MIC wynosiły od 0,05 do 0,5 $\mu\text{g/ml}$, przy MIC₅₀ równym 0,1 $\mu\text{g/ml}$ i MIC₉₀ równym 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

Przedstawiono 9 starszych badań sztucznego zakażenia i trzy stare badania terenowe na potwierdzenie wskazania „leczenie i metafilaktyka chronicznego nieżytu dróg oddechowych wywołanego przez *M. gallisepticum*”.

Przeprowadzono badania sztucznego zarażenia z wykorzystaniem roztworów w wodzie do picia zawierających od 60 do 250 ppm tiamuliny, co odpowiada przybliżonej dawce od 10 do 64,2 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała. W badaniach terenowych podawano produkty zawierające 125 – 250 ppm, co odpowiada przybliżonej dawce od 13,3 – 32,5 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała przez trzy dni. Dawki wynoszące zaledwie 10 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała podawane przez sondę zapewniały doskonałe wyniki mikrobiologiczne w przypadku stosowania w profilaktyce/metafilaktyce, ale do leczenia wymagane były znacznie wyższe dawki. Na poziomie 250 ppm wodorofumaranu tiamuliny podawanego przez trzy dni stwierdzono znaczną poprawę w zakresie parametrów klinicznych, objawów patologicznych i eliminacji *M. gallisepticum*.

Na podstawie tych danych CVMP stwierdził, że Denagard 45% w dawce wynoszącej 25 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 55,6 mg produktu)/kg masy ciała przez trzy do pięciu kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu i metafilaktyce chronicznego nieżytu dróg oddechowych wywołanego przez *M. gallisepticum*.

Odnosnie do wskazania „leczenie i metafilaktyka zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanego przez *M. synoviae*” na potwierdzenie przedstawiono dwa badania sztucznego zakażenia oraz dwa stare i jedno nowe badanie terenowe. Dwa badania sztucznego zakażenia przeprowadzono z wykorzystaniem roztworów w wodzie do picia zawierających od 60 do 250 ppm tiamuliny, co odpowiada przybliżonej dawce dobowej od 15,4 do 64,2 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała. W badaniach terenowych podawano produkty zawierające od 125 – 250 ppm

tiamuliny, co odpowiada dawce dobowej od 12,7 do 59,7 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała przez trzy dni. Dawki wynoszące zaledwie 10 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała podawane przez sondę zapewniały doskonałe wyniki mikrobiologiczne w przypadku stosowania w profilaktyce/metafilaktyce, ale do leczenia wymagane były znacznie wyższe dawki. Przy ekspozycji terenowej na tiamulinę w dawce zbliżonej do proponowanej dawki 25 mg/kg masy ciała uzyskano 100% odpowiedź mikrobiologiczną.

CVMP ustalił, że pomimo ograniczonych danych dla *M. synoviae* w porównaniu z *M. gallisepticum* dostępne informacje z przedstawionych badań są wystarczające na potwierdzenie wniosku, że Denagard 45% w dawce 25 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 55,6 mg produktu)/kg masy ciała przez trzy do pięciu kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu i metafilaktyce zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanego przez *M. synoviae*.

Docelowy gatunek – indyki, wskazania i dawkowanie

Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanego przez *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* wrażliwe na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

- *Dawkowanie: 40 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 88,9 mg produktu)/kg masy ciała podawanego raz na dobę przez 3 do 5 kolejnych dni.*

Wskazania do stosowania u indyków zostały potwierdzone przez dane dotyczące wrażliwości *in vitro* z tych samych trzech badań jak u kur i ograniczone dane dotyczące wrażliwości na temat *M. meleagridis*, ograniczoną liczbę badań sztucznego zakażenia i badań terenowych oraz opisów przypadków opublikowanych pod koniec lat 70. i na początku lat 80. XX wieku.

Dane dotyczące wrażliwości (MIC) *M. gallisepticum* i *M. synoviae* izolowanych od indyków na tiamulinę podsumowano powyżej z danymi dotyczącymi wrażliwości *in vitro* u kur. Dla pięciu izolatów *M. meleagridis* z Francji wartość MIC wynosiła od 0,03 –do 0,06 µg/ml. Najnowsze izolaty *M. meleagridis* są trudne do uzyskania, ponieważ bakterie te zostały wyeliminowane z większości stad hodowlanych i występują jedynie rzadko w terenie.

Trzy badania sztucznego zakażenia omówione wcześniej dla kur i dwa badania terenowe potwierdziły wskazania w zakresie leczenia i metafilaktyki zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych. Tiamulinę podawano przez trzy dni przez sondę w dawce 20-30 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała lub w wodzie do picia. W przypadku podawania w wodzie do picia w ilości 125, 250 lub 500 ppm szacowane dawki wynosiły od zaledwie 22 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała do maksymalnie 102 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała. Istniały pewne różnice w wynikach badań klinicznych i odnotowano zmniejszenie spożycia wody z tiamuliną w wodzie do picia. W przypadku profilaktyki/metafilaktyki *M. gallisepticum* zmniejszenie wskaźników zmian i obniżenie odsetka ponownej izolacji drobnoustrojów wynosiło od 55% do 100%, ale w przypadku leczenia było to zaledwie 33% do 67%. W dalszych badaniach stwierdzono 95% redukcję zmian w przypadku profilaktyki i 74% w trakcie leczenia dawką zbliżoną do proponowanej dawki 40 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała podawanej w wodzie do picia. Opisy przypadków klinicznych wskazują, że *M. synoviae* skutecznie leczono w badaniu francuskim, a w badaniu węgierskim i brytyjskim stwierdzono, że skutecznie leczono również *M. meleagridis*, powodując zmniejszenie objawów klinicznych, zapalenia worków powietrznych i zapalenia zatok.

Na podstawie tych danych CVMP stwierdził, że Denagard 45% w dawce 40 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 88,9 mg produktu)/kg masy ciała przez trzy do pięciu kolejnych dni będzie skuteczny w leczeniu i metafilaktyce zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanego przez *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* wrażliwe na tiamulinę.

Okresy karencji

Dla świń przedstawiono dane z odpowiedniego badania zgodnego z GLP w celu ustalenia okresów karencji dla jadalnych tkanek dla dwóch różnych schematów dawkowania. Dla niższej dawki (8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny na kg masy ciała przez maksymalnie pięć dni) przeprowadzono badanie na 20 świń leczonych produktem w wodzie do picia warunkach terenowych. Po upływie 0, 24, 36 i 48 godzin po podaniu ostatniej dawki zwierzęta poddawano badaniu pośmiertnemu i analizowano całą wątrobę na obecność 8- α -hydroksymutyliny za pomocą chromatografii gazowej. Dane dotyczące pozostałości w wątrobie poddano regresji logarytmiczno-liniowej z wykorzystaniem programu do obliczeń WT1.4. Uzyskany okres karencji wynosił 42 godziny, co zaokrąglono do dwóch dni.

Dla wyższej dawki (20 mg wodorofumaranu tiamuliny na kg masy ciała przez maksymalnie pięć dni) przedstawiono zgodne z GLP badanie eliminacji pozostałości z wykorzystaniem biorównoważnego produktu zawierającego 125 mg wodorofumaranu tiamuliny na ml (12,5% roztwór tiamuliny). Świnie leczono wyznaczoną dawką i poddawano eutanazji po upływie 24 godzin, 3, 4, 5 i 6 dni po ostatnim podaniu. Od każdej świni pobierano próbki z wątroby i mięśni i analizowano na zawartość 8- α -hydroksymutyliny z wykorzystaniem zwalidowanej metody analitycznej LCMS-MS. Obliczono okres karencji wynoszący 4 dni na podstawie stężeń reszkowych w tkankach wątroby z wykorzystaniem programu do obliczeń WT1.4 i ustawiając wartości poniżej granicy oznaczalności (LOQ) na $\frac{1}{2}$ LOQ zgodnie z wytycznymi CVMP „Approach towards harmonisation of withdrawal periods” (Podejście do ujednoczenia okresów karencji”) (EMA/CVMP/036/95)⁹.

U kur przeprowadzono zgodne z GLP badanie eliminacji pozostałości u kur niosek. Zwierzęta otrzymywały średnią dawkę równą 29 mg wodorofumaranu tiamuliny /kg masy ciała przez pięć dni w wodzie do picia; ta dawka przekraczała zalecaną dawkę (25 mg wodorofumaranu tiamuliny). Próbki jaj pobierano dwa razy dziennie. Grupy ptaków poddawano eutanazji po upływie 0 godzin, 8 godzin, 1 dnia, 2 dni, 3 dni i 5 dni po zakończeniu leczenia i pobierano próbki mięśni (próbki mieszane z mięśniami piersiowymi i nóg), wątroby, skóry i tłuszczu podskórnego do analizy pozostałości. Dla tkanek jadalnych i na podstawie stężeń pozostałości w wątrobie z wykorzystaniem programu do obliczeń WT1.4 obliczono okres karencji równy 26,2 godziny, który zaokrąglono do 2 dni. Pozostałości w jajach znajdowały się znacznie poniżej wartości MRL we wszystkich punktach czasowych. Chociaż wytyczne VICH GL48 dotyczące badania metabolizmu i kinetyki pozostałości produktów leczniczych weterynaryjnych stosowanych u zwierząt służących do produkcji żywności: badania eliminacji pozostałości znacznikowych w celu ustalenia okresów karencji (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) zalecają pobieranie próbek jaj do co najmniej 12 dni po zakończeniu leczenia, dane z dwóch innych badań (jednego, w którym oznaczano aktywność zbliżoną do tiamuliny z wykorzystaniem metody mikrobiologicznej, i drugiego, w którym oznaczano całkowitą pozostałość radioaktywną) wskazują, że poziom tiamuliny w jajach jest najwyższy bezpośrednio po zakończeniu leczenia, a zatem nie ma obaw, że zwiększony poziom tiamuliny w jajach wystąpi w punktach czasowych poza punktami oznaczanymi w głównym badaniu eliminacji pozostałości. W związku z tym przyjęto okres karencji dla jaj wynoszący zero dni.

Dla kanek jadalnych indyków przedstawiono zgodne z GLP badanie eliminacji pozostałości. Zwierzęta leczono zalecaną dawką (40 mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała podawane raz na dobę przez 5 dni) i poddawano eutanazji po upływie 0 godzin, 8 godzin, 1 dnia, 2 dni i 3 dni po leczeniu, a następnie pobierano próbki z mięśni szkieletowych, skóry i tłuszczu podskórnego oraz z wątroby. Okresy karencji obliczono na podstawie stężeń pozostałości w wątrobie i z wykorzystaniem przedziału tolerancji 99/95 dla wyjaśnienia jednego stężenia pozostałości powyżej MRL w 3. dniu po leczeniu, - w

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

wyniku czego uzyskano okres karencji wynoszący 6 dni, obliczony z wykorzystaniem programu do obliczeń WT1.4.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Denagard 45% jest produktem leczniczym weterynaryjnym w postaci granulatu do stosowania w wodzie do picia dla świń, kur i indyków, zawierającym 450 mg wodorofumaranu tiamuliny na gram produktu. Został dopuszczony do obrotu w 16 państwach członkowskich UE.

Stwierdzono różnice w drukach informacyjnych dla produktu Denagard 45% i nazw produktów związanych w państwach członkowskich dotyczące np. gatunków docelowych, wskazań, dawkowania i okresów karencji.

Ocena korzyści

W trakcie procedury arbitrażu przedstawiono odpowiednie dane na potwierdzenie następujących wskazań:

Świnie

- leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *B. hyodysenteriae* wrażliwe na tiamulinę.
- leczenie spirochetozy jelit świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *B. pilosicoli* wrażliwe na tiamulinę.
- leczenie enteropatii proliferacyjnej u świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez *L. intracellularis* wrażliwe na tiamulinę.
- leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *M. hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez *P. multocida* wrażliwe na tiamulinę.
- leczenie zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *A. pleuropneumoniae* wrażliwe na tiamulinę.

Kury

- leczenie i metafilaktyka chronicznego nieżytu dróg oddechowych wywołanego przez *M. gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanego przez *M. synoviae* wrażliwe na tiamulinę.

Indyki

- leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanego przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i *M. meleagridis* wrażliwe na tiamulinę.

Ocena ryzyka

W trakcie procedury arbitrażu i z uwzględnieniem zakresu procedury przedstawiono odpowiednie dane na potwierdzenie następującego dawkowania:

Świnie

- Dyzenteria świń wywołana przez *B. hyodysenteriae* lub spirochetoza jelit świń (zapalenie okrężnicy) wywołana przez *B. pilosicoli*: 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała, podawane raz na dobę w wodzie do picia dla świń przez 3 do 5 kolejnych dni zależnie od ciężkości zakażenia i/lub czasu trwania choroby.

- Zwiększone wartości MIC dla izolatów *B. hyodysenteriae* w różnych państwach członkowskich UE dają powody do obaw, że pozostała tylko ograniczona liczba leków przeciwdrobnoustrojowych przeciw dyzenterii świń. Enteropatia proliferacyjna u świń (zapalenie jelita krętego) wywołana przez *L. intracellularis*: 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała, podawane raz na dobę w wodzie do picia dla świń przez 5 kolejnych dni.
- Enzootyczne zapalenie płuc wywołane przez *M. hyopneumoniae*, w tym zakażenia powikłane przez *Pasteurella multocida* lub zapalenie płuc i opłucnej wywołane przez *A. pleuropneumoniae*: 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 44,4 mg produktu)/kg masy ciała podawanego raz na dobę przez 5 kolejnych dni.

Kury

- Chroniczny nieżyt dróg oddechowych wywołany przez *M. gallisepticum* oraz zapalenie worków powietrznych i zakaźne zapalenie błony maziowej wywołane przez *M. synoviae*: 25 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 55,6 mg produktu)/kg masy ciała podawanego raz na dobę przez 3 do 5 kolejnych dni.

Indyki

- Zakaźne zapalenie zatok i zapalenie worków powietrznych wywołane przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i *M. meleagridis*: 40 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 88,9 mg produktu)/kg masy ciała podawanego raz na dobę przez 3 do 5 kolejnych dni.

Zalecane ujednolicone wskazania i schematy dawkowania nie zostały rozszerzone, a zatem stosowanie produktu zgodnie z zaleceniami zawartymi w drukach informacyjnych nie powinno spowodować zwiększonego narażenia środowiskowego.

Denagard 45% jest na ogół dobrze tolerowany u gatunków docelowych, a odpowiednie informacje umieszczono w drukach informacyjnych. Bezpieczeństwo zwierząt docelowych może być zagrożone w przypadku jednoczesnego niezamierzonego podania jonoforów takich jak monenzyna, salinomycyna i narazyna. Odpowiednie treści wprowadzono do druków informacyjnych.

Ryzyko dla użytkowników jest związane z możliwością zanieczyszczenia oczu użytkownika i narażenia skóry podczas przygotowania produktu do podania. Odpowiednie wytyczne mające na celu zminimalizowanie tego ryzyka umieszczono w drukach informacyjnych.

Na podstawie dostępnych danych na temat eliminacji pozostałości zalecane są następujące okresy karencji:

Świnie

- Tkanki jadalne: 2 dni (kiedy podawana dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 19,6 mg produktu)/kg masy ciała)
- Tkanki jadalne: 4 dni (kiedy podawana dawka to 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 44,4 mg produktu)/kg masy ciała)

Kury

- Tkanki jadalne: 2 dni
- Jaja: Zero dni

Indyki

- Tkanki jadalne: 6 dni

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Ujednolicone druki informacyjne produktu Denagard 45% zawierają informacje niezbędne do zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu. Obejmują one wyszczególnienie docelowych patogenów, zastąpienie profilaktyki metafilaktyką i klarowne zalecenia dotyczące dawkowania w przeliczeniu na mg wodorofumaranu tiamuliny/kg masy ciała dla każdego gatunku docelowego oraz wskazania i zalecenia dotyczące rozważnego stosowania przeciwdrobnoustrojowych produktów leczniczych weterynaryjnych dopuszczonych do obrotu w UE. Użytkownikom zaleca się stosowanie odpowiednich środków ostrożności podczas pracy z produktem w celu uniknięcia narażenia. Przeciwwskazania dotyczące określonych jonoforów umieszczono w drukach informacyjnych produktu. Okresy karencji zmieniono po ocenie dostępnych danych na temat eliminacji pozostałości dla zapewnienia bezpieczeństwa konsumentów.

Ocena i wnioski dotyczące stosunku korzyści do ryzyka

Udowodniono skuteczność produktu w leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae*, spirochetozy jelit świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez *B. pilosicoli* i enteropatii proliferacyjnej u świń (zapalenie jelita krętego) wywołanej przez *L. intracellularis*. Zwiększone wartości MIC dla izolatów *B. hyodysenteriae* w różnych państwach członkowskich UE dają powody do obaw, że przeciw dyzenterii świń pozostała tylko ograniczona liczba leków przeciwdrobnoustrojowych.

Udowodniono także skuteczność produktu Denagard 45% w leczeniu enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez *M. hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez *Pasteurella multocida*. Sytuację związaną z opornością tych patogenów uznaje się za korzystną. Denagard 45% jest również skutecznym w leczeniu zapalenia płuc i opłucnej wywołanego przez *A. pleuropneumoniae* u świń.

Istnieją nieliczne dowody poważnych działań niepożądanych, poza przypadkami, gdy produkt jest stosowany z niezgodnymi kokcydiostatycznymi jonoforami monenzyną, salinomycyną i narazyną. Jeżeli unika się stosowania w połączeniu z tymi jonoforami, zwłaszcza u brojlerów, Denagard 45% wykazuje się bezpieczeństwem i skutecznością w leczeniu zapalenia worków powietrznych, zapalenia błony maziowej i zapalenia zatok wywoływanego przez *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i/lub *M. meleagridis* u kur i indyków. Podczas podawania tiamuliny kurom i indykom w wodzie do picia może nastąpić zmniejszenie spożycia wody i nie wolno podawać roztworów o zawartości tiamuliny przekraczającej 250 ppm.

Ryzyko dla użytkowników uznano za niskie, a odpowiednie informacje dla zapewnienia bezpieczeństwa użytkownika umieszczono w drukach informacyjnych produktu.

W celu zagwarantowania bezpieczeństwa konsumentów ustalono zadowalające okresy karencji.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Denagard 45% uznano za pozytywny przy zastrzeżeniu dokonania zalecanych zmian w drukach informacyjnych produktu (zob. aneks III).

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Mając na uwadze, co następuje:

- CVMP uznał, że zakres niniejszej procedury arbitrażowej dotyczył ujednoczenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej;
- CVMP dokonał przeglądu charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu i uwzględnił całość przekazanych danych;

CVMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Denagard 45% i nazw produktów związanych wymienionych w Aneksie I, dla których charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjne przedstawiono w Aneksie III.

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka informacyjna

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Denagard 450 mg/g granulatu do podania w wodzie do picia dla świń, kur i indyków

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: Tiamuliny wodorofumarany 450 mg/g
(odpowiada 365 mg/g tiamuliny)

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do podania w wodzie do picia
Białe do bładożółtych granulki

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Świnie
Kury
Indyki

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie

i) Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

ii) Leczenie spirochetozji jelitowej świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *Brachyspira pilosicoli* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

iii) Leczenie enteropatii proliferacyjnej świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez bakterie *Lawsonia intracellularis* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

iv) Leczenie i metafilaktyka enzoptycznego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez bakterie *Pasteurella multocida* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

v) Leczenie pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

Kury

Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanych przez bakterie *Mycoplasma synoviae* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

Indyki

Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanych przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* podatne na tiamulinę. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

4.3 Przeciwwskazania

Podczas leczenia tiamuliną oraz na siedem dni przed i siedem dni po jej stosowaniu leczone świnie i ptaki nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazynę lub salinomycynę. Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne spowolnienie wzrostu lub śmierć zwierzęcia.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na substancję pomocniczą.

Informacje dotyczące interakcji tiamuliny z jonoforami, patrz punkt 4.8.

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

W przypadku zmniejszonego poboru wody i/lub osłabienia zwierzę należy leczyć pozajelitowo.

Podczas stosowania tiamuliny u ptaków może nastąpić obniżenie ilości wypijanej wody. Wydaje się, że jest to zależne od stężenia roztworu, przy czym stężenie wodorofumaranu tiamuliny wynoszące 500 mg (co odpowiada 1,11 g produktu) na 4 litry wody może wywołać spadek poboru wody średnio o 10%, a stężenie wodorofumaranu tiamuliny wynoszące 500 mg (co odpowiada 1,11 g produktu) na 2 litry wody - o 15% u kur. Nie wydaje się, by wpływało to niekorzystnie na leczone ptaki ani na skuteczność produktu, jednak spożycie wody, szczególnie w upalne dni, powinno być kontrolowane w krótkich odstępach czasu. U indyków spadek spożycia wody jest bardziej znaczący – spadek o około 20% – i dlatego zaleca się nie przekraczać stężenia 500 mg wodorofumaranu tiamuliny na 2 litry wody pitnej.

4.5 Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt

Produkt powinien być stosowany na podstawie wykonanych badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie należy prowadzić zgodnie z miejscowymi (regionalnymi lub pochodzącymi z danego gospodarstwa) danymi epidemiologicznymi dotyczącymi wrażliwości bakterii patogennych.

Niewłaściwe stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tiamulinę.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Aby uniknąć dostania się produktu do oczu oraz na powierzchnię skóry, podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy używać osobistej odzieży i sprzętu ochronnego, na które składają się okulary lub gogle ochronne oraz rękawice. Ze względu na właściwości drażniące zaleca się także stosowanie maski przeciwpyłowej dla ograniczenia narażenia poprzez wdychanie.

Po narażeniu lub przypadkowym rozlaniu na skórę, zanieczyszczone miejsce należy przemyć wodą z mydłem. Po przypadkowym dostaniu się produktu do oczu, otwarte oczy należy przepłukać wodą.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi opakowanie produktu.

Osoby o znanej nadwrażliwości na tiamulinę powinny stosować produkt leczniczy weterynaryjny z zachowaniem ostrożności.

4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

Podczas stosowania tiamuliny u świń w bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić rumień i nieznaczny obrzęk skóry.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

4.7 Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Ciąża i laktacja:

Może być stosowany u świń w ciąży i w okresie laktacji.

Ptaki nieśne:

Może być stosowany u kur nieśnych oraz u kur i indyków hodowlanych.

4.8 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wykazano, że tiamulina wykazuje interakcje z jonoforami, takimi jak monenzyna, salinomycyna czy narazyna, i może powodować powstanie objawów identycznych z zatruciem jonoforami. Podczas leczenia tiamuliną oraz na co najmniej 7 dni przed i 7 dni po jej stosowaniu leczone zwierzęta nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazynę lub salinomycynę. Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne spowolnienie wzrostu, ataksję, paraliż lub śmierć zwierzęcia.

W przypadku wystąpienia objawów interakcji, przerwać niezwłocznie podawanie zarówno roztworu leczniczego tiamuliny, jak i paszy zawierającej jonofory. Paszę należy usunąć i zastąpić świeżą paszą niezawierającą kokcydiostatyków - monenzyny, salinomycyny lub narazyny.

Jednoczesne stosowanie tiamuliny z dwuwartościowym jonoforowym kokcydiostatykiem - lazalocydem i semduramycyną nie wydaje się powodować żadnych interakcji. Jednak jednoczesne stosowanie maduramycyny może powodować u kur spowolnienie wzrostu (łagodne do umiarkowanego). Stan taki jest przejściowy, a powrót do normy następuje w ciągu 3–5 dni po zaprzestaniu podawania tiamuliny.

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Zalecenia dotyczące przygotowywania roztworu produktu

W przypadku przygotowywania dużych objętości wody zawierającej produkt leczniczy należy najpierw przygotować roztwór stężony, a następnie rozcieńczyć go wodą do wymaganego stężenia końcowego.

Codziennie należy przygotowywać świeżą wodę zawierającą produkt leczniczy - tiamulinę.

Aby wyznaczyć prawidłową dawkę i uniknąć podania zbyt małej dawki, należy jak najdokładniej określić masę ciała. Ilość pobieranej przez zwierzęta wody z dodatkiem produktu zależy od stanu ich zdrowia. W celu uzyskania prawidłowej dawki należy odpowiednio dostosować stężenie tiamuliny.

W celu uniknięcia interakcji pomiędzy jonoforami a tiamuliną, lekarz weterynarii oraz właściciel zwierząt powinni sprawdzić etykietę znajdującą się na opakowaniu paszy i upewnić się, że pasza nie zawiera salinomycyny, monenzyny czy narazyny.

W przypadku kur i indyków, w celu uniknięcia interakcji pomiędzy niekompatybilnymi jonoforami - monenzyną, narazyną, salinomycyną a tiamuliną, należy powiadomić mieszalnię pasz dostarczającą paszę

dla ptaków o zamiarze zastosowania tiamuliny co oznacza, że pasza nie może zawierać ani być zanieczyszczona tymi kokcydiostatykami.

W przypadku jakiegokolwiek podejrzenia zanieczyszczenia paszy, przed zastosowaniem należy ją przebadać pod kątem obecności jonoforów.

W przypadku wystąpienia interakcji, przerwać niezwłocznie podawanie wody zawierającej tiamulinę i zastąpić go świeżą wodą do picia. Usunąć jak najszybciej zanieczyszczoną paszę i zastąpić ją paszą niezawierającą jonoforów niekompatybilnych z tiamuliną.

Do obliczenia prawidłowej dawki i zawartości produktu w wodzie należy wykorzystać następujący wzór:

$$\frac{\text{Dawka (w mg produktu na kg masy ciała dziennie)} \times \text{Średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{Średnie dzienne spożycie wody (w litrach) na zwierzę na dobę}} = \text{----- mg produktu na litr wody do picia}$$

Świnie

i) Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 3 do 5 kolejnych dni w zależności od stopnia nasilenia infekcji i/lub czasu trwania choroby.

ii) Leczenie spirochetozy jelitowej świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *Brachyspira pilosicoli*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 3 do 5 kolejnych dni w zależności od stopnia nasilenia infekcji i/lub czasu trwania choroby.

iii) Leczenie enteropatii proliferacyjnej świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez bakterie *Lawsonia intracellularis*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 5 kolejnych dni.

iv) Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez bakterie *Pasteurella multocida* podatne na tiamulinę. Dawka wynosi 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 5 kolejnych dni.

v) Leczenie pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* podatne na tiamulinę.

Dawka wynosi 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 5 kolejnych dni.

Kury

Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanych przez bakterie *Mycoplasma synoviae*.

Dawka wynosi 25 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 55,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 3 do 5 kolejnych dni.

Indyki

Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanych przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis*.

Dawka wynosi 40 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 88,9 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 3 do 5 kolejnych dni.

4.10 Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

Podawanie pojedynczych dawek 100 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała wywołało u świń przyspieszony oddech i objawy dyskomfortu ze strony jamy brzusznej. Przy dawce 150 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała nie zanotowano objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego z wyjątkiem uspokojenia. Przy podawaniu przez 14 dni dawki 55 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała/dzień pojawiło się przejściowe ślinienie się i lekkie podrażnienie żołądka. Uważa się, iż w przypadku świń tiamuliny wodorofumaranu ma odpowiedni indeks terapeutyczny i nie ustalono minimalnej dawki letalnej.

W przypadku drobiu, tiamuliny wodorofumaranu ma stosunkowo wysoki indeks terapeutyczny. Prawdopodobieństwo przedawkowania jest niewielkie, ponieważ podwyższone stężenie wodorofumaranu tiamuliny w wodzie do picia powoduje zmniejszenie ilości przyjmowanej wody, a tym samym zawartego w niej leku. LD₅ dla kur wynosi 1090 mg/kg masy ciała, zaś dla indyków – 840 mg/kg masy ciała.

Kliniczne objawy ostrego zatrucia u kur to wokalizacja, skurcze kloniczne i zaleganie w pozycji bocznej, a u indyków: skurcze kloniczne, pozycja boczna lub grzbietowa, ślinienie się i opadanie powiek.

W razie wystąpienia objawów zatrucia natychmiast usunąć wodę zawierającą produkt i zastąpić ją czystą wodą do picia.

4.11 Okres(-y) karencji

Świnie

Tkanki jadalne: 2 dni (8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu)/kg masy ciała)

Tkanki jadalne: 4 dni (20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu)/kg masy ciała)

Kury

Tkanki jadalne: 2 dni

Jaja: zero dni

Indyki

Tkanki jadalne: 6 dni

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania wewnętrznego / Pleuromutyliny / tiamulina

Kod ATCVet: QJ 01 XQ 01

Tiamulina jest półsyntetycznym antybiotykiem bakteriostatycznym, należącym do grupy pleuromutyliny. Działa na poziomie rybosomów, hamując syntezę białek u bakterii.

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* tiamulina wykazuje wysoką aktywność w stosunku do występujących u świń i ptaków gatunków mykoplazm, a także gram-dodatnich tlenowców (paciorkowców i gronkowców) i beztlenowców (*Clostridia*), gram-ujemnych beztlenowców (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) i gram-ujemnych tlenowców (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

Wykazano, że tiamulina działa na poziomie rybosomów 70S, a podstawowe miejsce jej wiązania znajduje się w podjednostce 50S. Wydaje się, że hamuje ona produkcję białek bakteryjnych poprzez tworzenie biochemicznie nieaktywnych kompleksów inicjujących, które przeciwdziałają wydłużaniu się łańcucha polipeptydowego.

Stężenie o działaniu bakteriobójczym jest możliwe do osiągnięcia, ale zależy od rodzaju bakterii. Może wynosić jedynie dwukrotność minimalnego stężenia hamującego (MIC) w przypadku *Brachyspira hyodysenteriae* i *Actionobacillus pleuropneumoniae*, ale może być nawet 50–100-krotnie wyższe niż stężenie bakteriostatyczne w przypadku *Staphylococcus aureus*. MIC tiamuliny wobec *Brachyspira hyodysenteriae* jest dwumodalne, co sugeruje zmniejszoną wrażliwość niektórych szczepów na tiamulinę. Ze względu na ograniczenia natury technicznej, trudno określić w badaniach *in vitro* wrażliwość *Lawsonia intracellularis*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Świnie

Po podaniu doustnym tiamuliny wodorofumaranu jest u świń dobrze wchłaniany (ponad 90%) i rozprowadzany po całym organizmie. Po pojedynczej dawce doustnej 10 mg i 25 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg m.c., wartość C_{max} w surowicy w teście mikrobiologicznym wyniosła odpowiednio 1,03 $\mu\text{g/ml}$ i 1,82 $\mu\text{g/ml}$, a czas T_{max} w obu przypadkach wyniósł 2 godziny. Wykazano, że tiamulina gromadzi się w płucach, w granulocytach, a także w wątrobie, w której jest metabolizowana, a następnie wydalana z żółcią (70–85%). Pozostała część leku wydalana jest przez nerki (15–30%). Wiązanie tiamuliny z białkami osocza wynosi około 30%. Tiamulina, która nie została wchłonięta lub zmetabolizowana, przechodzi jelitami do okrężnicy. Stężenie tiamuliny w zawartości okrężnicy szacuje się na 3,41 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu tiamuliny wodorofumaranu w dawce 8,8 mg/kg masy ciała.

Kury

U kur tiamuliny wodorofumaranu jest dobrze wchłaniany po podaniu doustnym (70–95%) i osiąga najwyższą koncentrację w ciągu 2–4 godzin (T_{max} 2,85 godz.). Po podaniu pojedynczej dawki 50 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg m.c., wartość C_{max} w surowicy w teście mikrobiologicznym wyniosła 4,02 $\mu\text{g/ml}$, a po podaniu dawki 25 mg/kg wyniosła 1,86 $\mu\text{g/ml}$. U kurcząt ośmiotygodniowych po podaniu 250 ppm (0,025%) roztworu tiamuliny wodorofumaranu w wodzie do picia w ciągu 48-godzinnego podawania stężenie produktu w surowicy osiągnęło poziom 0,78 $\mu\text{g/ml}$ (zakres 1,4–0,45 $\mu\text{g/ml}$), a po podaniu roztworu 125 ppm (0,0125%) osiągnęło poziom 0,38 $\mu\text{g/ml}$ (zakres 0,65–0,2 $\mu\text{g/ml}$). Wiązanie tiamuliny z białkami osocza wynosiło około 45%. Tiamulina jest dobrze rozprowadzana po organizmie. Wykazano, że najwyższe stężenia osiąga w wątrobie i w nerkach (miejsca wydalania) oraz w płucach (stężenie 30 razy wyższe niż w surowicy). Wydalanie następuje głównie przez drogi żółciowe (55–65%) i nerki (15–30%), w większości w postaci mikrobiologicznie nieaktywnych metabolitów, i jest bardzo szybkie – 99% dawki jest wydalana w ciągu 48 godzin.

Indyki

U indyków poziom stężenia tiamuliny wodorofumaranu w surowicy jest niższy. Przy pojedynczej dawce 50 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała C_{max} w surowicy wynosi 3,02 $\mu\text{g/ml}$, a przy dawce 25 mg/kg – 1,46 $\mu\text{g/ml}$. Poziom ten jest osiągany po około 2–4 godzinach od podania. W stadach rodzicielskich, którym podano 0,025% roztwór wodorofumaranu tiamuliny średni jego poziom w surowicy wyniósł 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (zakres 0,22–0,5 $\mu\text{g/ml}$). Wiązanie tiamuliny z białkami osocza wynosiło około 50%.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza

6.2 Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: 3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące

Okres ważności po rozcieńczeniu lub rozpuszczeniu zgodnie z instrukcją: roztwór pozostaje stabilny przez 24 godziny

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Saszetki z folii aluminiowej zawierające 55,6 g i 111,2 g produktu.

Formowana torba foliowa zawierająca 1112 g i 5000 g produktu.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

**10 DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU
LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO**

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

**ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB
STOSOWANIA**

Nie dotyczy

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA INFORMACYJNA

A. ETYKIETO-ULOTKA

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM - ETYKIETO-
UŁOTKA**

LAMINOWANA TORBA ALUMINIOWA

1. Nazwa i adres podmiotu odpowiedzialnego oraz wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii, jeśli jest inny

Podmiot odpowiedzialny:

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

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

2. Nazwa produktu leczniczego weterynaryjnego

Denagard 450 mg/g granulat do podania w wodzie do picia dla świń, kur i indyków
Tiamuliny wodorofumaran

3. Zawartość substancji czynnej (-ch) i innych substancji

Każdy g zawiera:
Tiamuliny wodorofumaran 450 mg

4. Postać farmaceutyczna

Granulat do podania w wodzie do picia
Białe do bledożółtych granulki

5. Wielkość opakowania

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

6. Wskazania lecznicze

Świnie

- Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae* podatne na tiamulinę.
- Leczenie spirochetozy jelitowej świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *Brachyspira pilosicoli* podatne na tiamulinę.
- Leczenie enteropatii proliferacyjnej świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez bakterie *Lawsonia intracellularis* podatne na tiamulinę.
- Leczenie i metafilaktyka enzoptycznego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez bakterie *Pasteurella multocida* podatne na tiamulinę.
- Leczenie pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* podatne na tiamulinę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

Kury

- Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanych przez bakterie *Mycoplasma synoviae* podatne na tiamulinę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

Indyki

- Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanych przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* podatne na tiamulinę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić występowanie choroby w stadzie.

7. Przeciwwskazania

Podczas leczenia tiamuliną oraz na siedem dni przed i siedem dni po jej stosowaniu leczone świnię i ptaki nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazyne lub salinomycynę. Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne spowolnienie wzrostu lub śmierć zwierzęcia.

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na substancję pomocniczą.

8. Działania niepożądane

Podczas stosowania tiamuliny u świń w bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić rumień i nieznaczny obrzęk skóry.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 leczonych zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane)
- często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 100 leczonych zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 1000 leczonych zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1, ale mniej niż 10 na 10000 leczonych zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 leczonych zwierząt, włączając pojedyncze raporty).

W razie zaobserwowania działań niepożądanych, również niewymienionych w ulotce informacyjnej lub w przypadku podejrzenia braku działania produktu, poinformuj o tym lekarza weterynarii.

9. Docelowe gatunki zwierząt

Świnie
Kury
Indyki

10. Dawkowanie dla każdego gatunku, droga (-i) i sposób podania

Podanie w wodzie do picia

Zalecenia dotyczące przygotowywania roztworu produktu

W przypadku przygotowywania dużych objętości wody zawierającej produkt leczniczy należy najpierw przygotować roztwór stężony, a następnie rozcieńczyć go wodą do wymaganego stężenia końcowego. Codziennie należy przygotowywać świeżą wodę zawierającą produkt leczniczy - tiamulinę

Aby wyznaczyć prawidłową dawkę i uniknąć podania zbyt małej dawki, należy jak najdokładniej określić masę ciała. Ilość pobieranej przez zwierzęta wody z dodatkiem produktu zależy od stanu ich zdrowia. W celu uzyskania prawidłowej dawki należy odpowiednio dostosować stężenie tiamuliny.

Do obliczenia prawidłowej dawki i zawartości produktu w wodzie należy wykorzystać następujący wzór:

$$\frac{\text{Dawka (w mg produktu na kg masy ciała dziennie)} \times \text{Średnia masa ciała (kg) leczonych zwierząt}}{\text{Średnie dzienne spożycie wody (w litrach) na zwierzę na dobę}} = \text{----- mg produktu na litr wody do picia}$$

Świnie

i) Leczenie dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 3 do 5 kolejnych dni w zależności od stopnia nasilenia infekcji i/lub czasu trwania choroby.

ii) Leczenie spirochetozы jelitowej świń (zapalenia okrężnicy) wywołanej przez bakterie *Brachyspira pilosicoli*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 3 do 5 kolejnych dni w zależności od stopnia nasilenia infekcji i/lub czasu trwania choroby.

iii) Leczenie enteropatii proliferacyjnej świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez bakterie *Lawsonia intracellularis*.

Dawka wynosi 8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana świnom w wodzie do picia przez 5 kolejnych dni.

iv) Leczenie i metafilaktyka enzootycznego zapalenia płuc wywołanego przez bakterie *Mycoplasma hyopneumoniae*, w tym zakażeń powikłanych przez bakterie *Pasteurella multocida* podatne na tiamulinę. Dawka wynosi 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 5 kolejnych dni.

v) Leczenie pleuropneumonii wywołanej przez bakterie *Actinobacillus pleuropneumoniae* podatne na tiamulinę.

Dawka wynosi 20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 5 kolejnych dni.

Kury

Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz zapalenia worków powietrznych i zakaźnego zapalenia błony maziowej wywołanych przez bakterie *Mycoplasma synoviae*.

Dawka wynosi 25 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 55,6 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 3 do 5 kolejnych dni.

Indyki

Leczenie i metafilaktyka zakaźnego zapalenia zatok i zapalenia worków powietrznych wywołanych przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis*.

Dawka wynosi 40 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 88,9 mg produktu) / 1 kg m.c. / dzień podawana przez 3 do 5 kolejnych dni.

11. Zalecenia dla prawidłowego podania

W celu uniknięcia interakcji pomiędzy jonoforami a tiamuliną, lekarz weterynarii oraz właściciel zwierząt powinni sprawdzić etykietę znajdującą się na opakowaniu paszy i upewnić się, że pasza nie zawiera salinomycyny, monenzyny czy narazyny.

W przypadku kur i indyków, w celu uniknięcia interakcji pomiędzy niekompatybilnymi jonoforami - monenzyną, narazyną, salinomycyną a tiamuliną, należy powiadomić mieszalnię pasz dostarczającą paszę dla ptaków o zamiarze zastosowania tiamuliny co oznacza, że pasza nie może zawierać ani być zanieczyszczona tymi kokcydiostatykami.

W przypadku jakiegokolwiek podejrzenia zanieczyszczenia paszy, przed zastosowaniem należy ją przebadać pod kątem obecności jonoforów.

W przypadku wystąpienia interakcji, przerwać niezwłocznie podawanie wody zawierającej tiamulinę i zastąpić go świeżą wodą do picia. Usunąć jak najszybciej zanieczyszczoną paszę i zastąpić ją paszą niezawierającą jonoforów niekompatybilnych z tiamuliną.

12. Okres(-y) karencji

Świnie

Tkanki jadalne: 2 dni (8,8 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 19,6 mg produktu)/kg masy ciała)

Tkanki jadalne: 4 dni (20 mg wodorofumaranu tiamuliny (odpowiednik 44,4 mg produktu)/kg masy ciała)

Kury

Tkanki jadalne: 2 dni

Jaja: zero dni

Indyki

Tkanki jadalne: 6 dni

13. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na etykiecie - po upływie EXP.

14. Specjalne ostrzeżenia

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

W przypadku zmniejszonego poboru wody i/lub osłabienia zwierzę należy leczyć pozajelitowo.

Podczas stosowania tiamuliny u ptaków może nastąpić obniżenie ilości wypijanej wody. Wydaje się, że jest to zależne od stężenia roztworu, przy czym stężenie tiamuliny wodorofumaranu wynoszące 500 mg (co odpowiada 1,11 g produktu) na 4 litry wody może wywołać spadek poboru wody średnio o 10%, a stężenie tiamuliny wodorofumaranu wynoszące 500 mg (co odpowiada 1,11 g produktu) na 2 litry wody - o 15% u kur. Nie wydaje się, by wpływało to niekorzystnie na leczone ptaki ani na skuteczność produktu, jednak spożycie wody, szczególnie w upalne dni, powinno być kontrolowane w krótkich odstępach czasu. U indyków spadek spożycia wody jest bardziej znaczący – spadek o około 20% – i dlatego zaleca się nie przekraczać stężenia 500 mg tiamuliny wodorofumaranu na 2 litry wody pitnej.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Produkt powinien być stosowany na podstawie wykonanych badań wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierząt. Jeżeli nie jest to możliwe, leczenie należy prowadzić zgodnie z miejscowymi (regionalnymi lub pochodzącymi z danego gospodarstwa) danymi epidemiologicznymi dotyczącymi wrażliwości bakterii patogennych.

Niewłaściwe stosowanie tego produktu leczniczego weterynaryjnego może zwiększać częstość występowania bakterii opornych na tiamulinę.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom:

Aby uniknąć dostania się produktu do oczu oraz na powierzchnię skóry, podczas stosowania produktu leczniczego weterynaryjnego należy używać osobistej odzieży i sprzętu ochronnego, na które składają się okulary lub gogle ochronne oraz rękawice. Ze względu na właściwości drażniące zaleca się także stosowanie maski przeciwpylejowej dla ograniczenia narażenia poprzez wdychanie.

Po narażeniu lub przypadkowym rozlaniu na skórę, zanieczyszczone miejsce należy przemyć wodą z mydłem. Po przypadkowym dostaniu się produktu do oczu, otwarte oczy należy przepłukać wodą.

Po przypadkowym połknięciu należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi opakowanie produktu.

Osoby o znanej nadwrażliwości na tiamulinę powinny stosować produkt leczniczy weterynaryjny z zachowaniem ostrożności.

Ciąża i laktacja

Produkt może być stosowany u swni w ciąży i w okresie laktacji.

Nieśność

Produkt może być stosowany u kur nieśnych oraz u kur i indyków hodowlanych.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:

Wykazano, że tiamulina wykazuje interakcje z jonoforami, takimi jak monenzyna, salinomycyna czy narazyńna i może powodować powstanie objawów identycznych z zatruciem jonoforami. Podczas leczenia tiamuliną oraz na co najmniej 7 dni przed i 7 dni po jej stosowaniu leczone zwierzęta nie powinny otrzymywać produktów zawierających monenzynę, narazyń lub salinomycynę. Nieprzestrzeganie tej zasady może powodować poważne spowolnienie wzrostu, ataksję, paraliż lub śmierć zwierzęcia.

W przypadku wystąpienia objawów interakcji, przerwać niezwłocznie podawanie zarówno roztworu leczniczego tiamuliny, jak i paszy zawierającej jonofory. Paszę należy usunąć i zastąpić świeżą paszą niezawierającą kokcydiostatyków - monenzyny, salinomycyny lub narazyńny.

Jednoczesne stosowanie tiamuliny z dwuwartościowym jonoforowym kokcydiostatkiem - lazalocydem i semduramycyną nie wydaje się powodować żadnych interakcji. Jednak jednoczesne stosowanie maduramycyny może powodować u kur spowolnienie wzrostu (łagodne do umiarkowanego). Stan taki jest przejściowy, a powrót do normy następuje w ciągu 3–5 dni po zaprzestaniu podawania tiamuliny.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

Podawanie pojedynczych dawek 100 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała wywołało u świń przyspieszony oddech i objawy dyskomfortu ze strony jamy brzusznej. Przy dawce 150 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała nie zanotowano objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego z wyjątkiem uspokojenia. Przy podawaniu przez 14 dni dawki 55 mg tiamuliny wodorofumaranu /kg masy ciała/dzień pojawiło się przejściowe ślinienie się i lekkie podrażnienie żołądka. Uważa się, iż w przypadku świń tiamuliny wodorofumaranu ma odpowiedni indeks terapeutyczny i nie ustalono minimalnej dawki letalnej.

W przypadku drobiu, tiamuliny wodorofumaranu ma stosunkowo wysoki indeks terapeutyczny. Prawdopodobieństwo przedawkowania jest niewielkie, ponieważ podwyższone stężenie tiamuliny w wodzie do picia powoduje zmniejszenie ilości przyjmowanej wody, a tym samym zawartego w niej leku. LD₅ dla kur wynosi 1090 mg/kg masy ciała, zaś dla indyków – 840 mg/kg masy ciała.

Kliniczne objawy ostrego zatrucia u kur to wokalizacja, skurcze kloniczne i zaleganie w pozycji bocznej, a u indyków: skurcze kloniczne, pozycja boczna lub grzbietowa, ślinienie się i opadanie powiek.

W razie wystąpienia objawów zatrucia natychmiast usunąć wodę zawierającą produkt i zastąpić ją czystą wodą do picia.

Główne niezgodności farmaceutyczne

Nieznane

15. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów, jeśli ma to zastosowanie

Odpady należy usunąć zgodnie z obowiązującymi przepisami.

16. Data zatwierdzenia lub ostatniej zmiany tekstu etykiety

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

17. Inne informacje

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.

18. Napis „Wyłącznie dla zwierząt” oraz warunki lub ograniczenia dotyczące dostawy i stosowania, jeśli dotyczy

Wyłącznie dla zwierząt

Wydawany z przepisu lekarza – Rp.

19. Napis „Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

20. Termin ważności

Termin ważności {miesiąc/rok}

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego: 3 miesiące

Okres ważności po rozcieńczeniu lub rozpuszczeniu zgodnie z instrukcją: roztwór pozostaje stabilny przez 24 godziny

21. Numery(-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Do uzupełnienia na poziomie krajowym.

22. Numer serii

Numer serii {numer}