

## **Anexo I**

**Lista de nomes, forma farmacêutica, dosagem dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares de autorização do mercado nos estados-membros**

<b>Estado Membro</b>	<b>Titular de Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Substância Ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Espécies-Alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado	Suínos, frangos, perús	Oral
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para utilização na água de bebida	Suínos	Oral
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para utilização na água de bebida	Frangos, perús	Oral
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs-Chicken-Turkey	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para utilização na água de bebida	Suínos, frangos e perús	Oral
República Checa	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para utilização na água de bebida	Suínos, frangos (Frangos de carne, frangos de recria, poedeiras/reprodutoras) e perús (de engorda e reprodutoras)	Oral
Finlândia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado	Suínos	Oral to be administered in drinking water

<b>Estado Membro</b>	<b>Titular de Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Substância Ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Espécies-Alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Alemanha	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Hidrogeno fumarato de tiamulina	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulado	Suínos, frangos, perús	In drinking water
Alemanha	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Hidrogeno fumarato de tiamulina	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulado	Suínos	Use in drinking water or in feed
Grécia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para solução oral	Suínos, frangos, perús	Oral
Hungria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para utilização na água de bebida	Suínos, frangos, perús	In drinking water use
Itália	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Pó para utilização na água de bebida	Suínos, frangos	Oral
Letônia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado solúvel em água	Suínos, frangos, perús	In drinking water use

<b>Estado Membro</b>	<b>Titular de Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Substância Ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Espécies-Alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Lituânia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulés	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g, correspond s to 365 mg tiamulin/g	Granulado solúvel em água	Suínos, frangos (Frangos de carne, frangos de recria, poedeiras/reprodutoras) e perús(de engorda e reprodutores)	Oral
A Holanda	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para utilização na água de bebida	Suínos, frangos	Oral
Polônia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulát dla świń, kur i indyków	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado	Suínos, frangos, perús	Oral use
Portugal	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado oral	Suínos Frangos(frangos de carne, frangos de recria, poedeiras/reprodutoras, perús (de engorda e reprodutoras)	Oral, para utilização na água de bebida

<b>Estado Membro</b>	<b>Titular de Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome</b>	<b>Substância Ativa</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Espécies-Alvo</b>	<b>Via de administração</b>
Roménia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Hidrogeno fumarato de tiamulina	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granulado para utilização na água de bebida	Suínos, frangos(frangos de carne, frangos de recria, poedeiras/reprodutoras) e perús(de engorda e reprodutores)	In drinking water
República Eslovaca	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para solução oral	Suínos, frangos(Frango s de carne, frangos de recria, poedeiras/reprodutoras, perús)	Oral
Espanha	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Hidrogeno fumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para utilização na água de bebida	Suínos, frangos e perús	Oral

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

# Resumo da avaliação científica de Denagard 45% e nomes associados (ver Anexo I)

## 1. Introdução

O Denagard 45% e nomes associados são medicamentos veterinários apresentados sob a forma de granulado para administração na água de bebida de suínos, galinhas e perus, contendo como substância ativa 450 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por grama de medicamento. O hidrogenofumarato de tiamulina é um antibiótico bacteriostático semissintético pertencente ao grupo de antibióticos das pleuromutilinas e atua ao nível dos ribossomas, inibindo a síntese proteica bacteriana. A tiamulina demonstrou um elevado nível de atividade *in vitro* contra as espécies aviárias e porcinas de *Mycoplasma* assim como contra gram-positivos aeróbios (estreptococos e estafilococos), anaeróbios (clostrídias), gram-negativos anaeróbios (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) e gram-negativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida*).

Em 25 de agosto de 2015, a Alemanha submeteu ao CVMP/à Agência Europeia de Medicamentos uma notificação de procedimento de consulta, ao abrigo do artigo 34.º, n.º 1, da Diretiva 2001/82/CE, relativamente ao Denagard 45% e nomes associados (a seguir designados por Denagard 45%). A Alemanha submeteu a questão devido às decisões nacionais divergentes tomadas pelos Estados-Membros da UE que resultaram em discrepâncias na informação do medicamento de Denagard 45%.

As principais áreas de divergência na atual informação do medicamento dizem respeito às espécies-alvo, às indicações, à posologia e aos intervalos de segurança.

## 2. Discussão dos dados disponíveis

### Espécie-alvo suínos, indicações e posologia

Tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensível à tiamulina. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

- *Posologia: 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente na água de bebida de suínos, durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da gravidade da infeção e/ou da duração da doença.*

A indicação para o tratamento da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* foi reavaliada através de uma revisão da literatura e de dados proprietários de sensibilidade *in vitro*, bem como de antigos estudos clínicos.

Em isolados recolhidos na Europa, entre 1990 e 2012, as concentrações mínimas inibitórias (CMI) variaram de  $\leq 0,016$  µg/ml a  $> 16$  µg/ml, com uma CMI<sub>50</sub> de  $\leq 0,063$  µg/ml a 4 µg/ml e uma CMI<sub>90</sub> de  $\leq 0,016$  µg/ml a  $> 16$  µg/ml. O valor de *cut-off* epidemiológico ou CMI para estirpes selvagens (*wild-type*) foi aproximadamente de 0,5 µg/ml, enquanto as CMI para estirpes resistentes pareciam iniciar-se a valores  $> 2,0$  µg/ml. O aumento das CMI para os isolados de *B. hyodysenteriae* em diferentes Estados-Membros europeus suscita preocupação, uma vez que os agentes antimicrobianos remanescentes para o tratamento da disenteria suína são reduzidos.

A eficácia clínica no tratamento da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* foi demonstrada em dois estudos de infeções artificiais e numa série de seis ensaios de campo. Nestes estudos, as doses foram expressas em concentrações na água de bebida. As doses reais em mg/kg de peso corporal apenas puderam ser estimadas. A uma concentração de 60 ppm de hidrogenofumarato de tiamulina,

equivalente a 8-9 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal administrados durante três a cinco dias, os suínos infetados apresentaram melhorias significativas nos *endpoints* clínicos, nos sinais patológicos e na eliminação de *B. hyodysenteriae*.

A partir destes dados, o CVMP concluiu que o Denagard 45% numa dose de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante três a cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*.

Tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli* sensível à tiamulina. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

- *Posologia: 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente na água de bebida de suínos, durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da gravidade da infeção e/ou da duração da doença.*

A indicação para espiroquetose colónica suína (colite) causada por *B. pilosicoli* foi sustentada por dados de sensibilidade *in vitro* e estudos de campo.

A sensibilidade de *B. pilosicoli* à tiamulina foi investigada em três estudos.

Foram testados 93 isolados de *B. pilosicoli* recolhidos na Suécia (Pringle *et al.* 2006<sup>1</sup>), 33 isolados recolhidos no Reino Unido, Espanha e Alemanha (dados proprietários do titular da AIM, 2008), assim como 324 isolados recolhidos na Suécia entre 2002 e 2010 (Pringle *et al.* 2012<sup>2</sup>). Nestes estudos, as CMI variaram de  $\leq 0,008$ -64  $\mu\text{g/ml}$ , com CMI<sub>50</sub> de  $\leq 0,062$   $\mu\text{g/ml}$  a 0,125  $\mu\text{g/ml}$  e CMI<sub>90</sub> de 0,25  $\mu\text{g/ml}$  a 8  $\mu\text{g/ml}$ . O valor de *cut-off* epidemiológico ou CMI para estirpes selvagens foi aproximadamente de  $\leq 0,25$   $\mu\text{g/ml}$ , enquanto as CMI para estirpes resistentes pareciam iniciar-se a 0,5  $\mu\text{g/ml}$  (primeiro passo de mutação) e a 4,0  $\mu\text{g/ml}$  (segundo passo de mutação) (dados proprietários do titular da AIM, 2008).

A eficácia clínica no tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *B. pilosicoli* foi demonstrada em três ensaios de campo. A tiamulina, com taxas de inclusão de 100 ppm (equivalente a 5 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal) e na dose de 8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, foi administrada durante cinco a dez dias. Os animais tratados apresentaram melhorias significativas nos *endpoints* clínicos, como o *score* de diarreia, a eficiência da conversão alimentar e o aumento médio diário, e a excreção de bactérias cessou por completo (não avaliada em todos os estudos). Não estavam disponíveis estudos específicos de provocação artificial.

A partir destes dados, o CVMP concluiu que o Denagard 45% numa dose de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante três a cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *B. pilosicoli*.

Tratamento da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* sensível à tiamulina. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

---

<sup>1</sup> Pringle, M., Landen, A. and Franklin, A. (2006) Tiamulin resistance in porcine *Brachyspira pilosicoli*. Research in Veterinary Science, 80, 1-4.

<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> 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.



- *Posologia: 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente na água de bebida de suínos, durante 5 dias consecutivos.*

A indicação para o tratamento da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *L. intracellularis* foi sustentada por dados de sensibilidade *in vitro*, estudos de infecções artificiais e um ensaio de campo.

Os testes de sensibilidade de *L. intracellularis* são difíceis, uma vez que se trata de um organismo intracelular obrigatório. Os dados de sensibilidade *in vitro* disponíveis para sustentar a indicação são limitados. McOrist *et al.* (1995)<sup>3</sup> examinaram três estirpes de *L. intracellularis*, tendo determinado que a CMI intracelular (CMIi) e a CMI extracelular (CMIe) da tiamulina são de 4 µg/ml. McOrist e Gebhart (1995)<sup>4</sup> observaram uma concentração mínima bactericida intracelular (CMBi) <2 µg/ml noutra estirpe. Wattanaphansak *et al.* (2009)<sup>5</sup> testaram 10 isolados de *L. intracellularis* (seis provenientes dos EUA, quatro da Europa). A CMI<sub>50</sub> foi de 0,125 µg/ml e a CMI<sub>90</sub> foi de 0,125 µg/ml, com uma variação na CMIi de 0,125-0,5 µg/ml. A CMIe<sub>50</sub> foi de 4,0 µg/ml e a CMIe<sub>90</sub> foi de 8,0 µg/ml, com uma variação da CMIe de 1,0-32 µg/ml. Considerando todos os dados disponíveis, o valor de *cut-off* epidemiológico revelou ser de 0,5 µg/ml, ao passo que, para as estirpes menos sensíveis, se localizou em valores ≥2,0 µg/ml. Foram testados outros isolados provenientes da Coreia (Yeh *et al.*, 2011)<sup>6</sup>, do Brasil e da Tailândia (dados proprietários do titular da AIM, 2016). Na Coreia e na Tailândia, diversos isolados podem apresentar valores de CMIi mais elevados do que o anteriormente registado na UE e nos EUA por Wattanaphansak *et al.* (2009). Tal sugere que pode ocorrer redução da sensibilidade em estirpes individuais de *Lawsonia*; contudo, uma vez que não há registo de acontecimentos adversos na UE relacionados com o insucesso do tratamento da ileíte, ao tudo indica esta redução da sensibilidade não se desenvolveu extensivamente na UE. Os dados da CMI da tiamulina determinados para as estirpes de *Lawsonia* existentes na UE são todos inferiores ao valor ileal estimado para a tiamulina de 0,63 µg/ml.

A eficácia clínica no tratamento da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *L. intracellularis* foi demonstrada em três estudos de infecções artificiais e um ensaio de campo. Nestes estudos, as doses foram expressas em concentrações na água de bebida. As doses reais em mg/kg de peso corporal foram estimadas em 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal. Estas doses, administradas durante cinco dias, produziram melhorias significativas nos *endpoints* clínicos (por ex. eficiência da conversão alimentar, aumento médio diário, *score* de diarreia) e nos sinais patológicos, embora não tenha sido alcançada a completa eliminação de *L. intracellularis*.

A partir destes dados, o CVMP concluiu que o Denagard 45% numa dose de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *L. intracellularis*.

Tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* sensível à tiamulina, incluindo infecções complicadas por *Pasteurella multocida* sensível à tiamulina. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

- *Posologia: 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente durante 5 dias consecutivos.*

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

A indicação para o tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluindo infecções complicadas por *P. multocida*, foi sustentada por dados de sensibilidade *in vitro* do projeto europeu MycoPath I, estudos clínicos proprietários e literatura.

Em isolados europeus, a tiamulina demonstrou elevada atividade contra *M. hyopneumoniae*, com uma CMI<sub>50</sub> de 0,016 µg/ml, uma CMI<sub>90</sub> de 0,062 µg/ml, e uma variação da CMI de 0,002-0,125 µg/ml (projeto MycoPath I, 2014). Em outros estudos, datados de 1997 a 2014, foram registados resultados semelhantes com a CMI<sub>50</sub> a variar de ≤0,015 µg/ml a 0,06 µg/ml, a CMI<sub>90</sub> a variar de 0,031 µg/ml a 0,125 µg/ml, e com variações da CMI de 0,002-0,125 µg/ml. Os padrões de sensibilidade determinados nestes estudos corresponderam a um padrão de estirpe selvagem, indicando que não se tinham desenvolvido resistências no período estudado.

O tratamento da pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae* foi investigado em dois estudos de infecções artificiais e numa série de oito ensaios de campo. As doses administradas variaram de 8,8-20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, durante 5 dias. Considerou-se que a dose mais baixa de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal provocou um efeito inibitório/bacteriostático ao nível da CMI<sub>90</sub>. A administração de doses mais elevadas na água de bebida provocou na CMI<sub>90</sub> um efeito micoplasmicida, reduziu as lesões pulmonares e, em alguns casos, eliminou o organismo.

A partir destes dados, o CVMP concluiu que o Denagard 45% numa dose de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluindo infecções complicadas por *P. multocida*.

Tratamento da pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensível à tiamulina. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

- *Posologia: 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente durante 5 dias consecutivos.*

A indicação para pleuropneumonia causada por *A. pleuropneumoniae* foi sustentada por dados de sensibilidade *in vitro* e por estudos de infecções artificiais.

Em isolados recolhidos na Europa, entre 2009 e 2012, como parte do projeto VetPath III, foram obtidas as seguintes CMI da tiamulina: CMI<sub>50</sub> de 8,0 µg/ml, CMI<sub>90</sub> de 16 µg/ml, variação da CMI de 2,0-16 µg/ml. A CMI<sub>50</sub> foi considerada elevada, mas os isolados apresentavam um padrão de sensibilidade de estirpe selvagem, sugerindo a ausência de resistências. Os dados registados em outros estudos (Felmingham, 2009<sup>7</sup>; Kucerova *et al.*, 2011<sup>8</sup>) confirmam estes resultados com uma CMI<sub>50</sub> e uma CMI<sub>90</sub> de 8 µg/ml e 16 µg/ml, respetivamente, e variações da CMI de 0,25-16 µg/ml e 0,5-64 µg/ml. As CMI da tiamulina para *A. pleuropneumoniae* são elevadas. O padrão único de sensibilidade sugeriu pouco desenvolvimento de resistências até à data. O valor de *cut-off* epidemiológico foi considerado em 16 µg/ml, o que corresponde ao atual valor de referência (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml) do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).

Os estudos de provocação artificial foram conduzidos utilizando taxas de inclusão da tiamulina, na água de bebida, a variarem de 120 a 180 ppm, o que equivale a doses de 20 a 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal. A doses mais baixas (20 mg), foram observadas reduções relacionadas com a dose na mortalidade, na média das áreas de lesão pulmonar e no

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

<sup>8</sup> 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.

reisolamento de *A. pleuropneumoniae*, mas não a cura completa. A doses mais elevadas (40 mg), não foram observadas mortes nem reisolamentos de *A. pleuropneumoniae* e verificou-se uma redução significativa dos *scores* de lesões pulmonares, o que indica um efeito bactericida forte.

A partir destes dados, o CVMP concluiu que o Denagard 45% numa dose de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento da pleuropneumonia causada por *A. pleuropneumoniae*.

### **Espécie-alvo galinhas, indicações e posologia**

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* sensível à tiamulina e da aerossaculite e sinovite infecciosa causadas por *Mycoplasma synoviae* sensível à tiamulina. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

- *Posologia: 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente durante 3 a 5 dias consecutivos.*

As indicações em galinhas foram sustentadas por dados de sensibilidade *in vitro* de três estudos, bem como por vários estudos de infeções artificiais e estudos de campo.

A sensibilidade *in vitro* de *M. gallisepticum* e *M. synoviae*, em galinhas e perus, foi testada em dois estudos com isolados provenientes dos Estados-Membros europeus, recolhidos entre 2005-2007 e entre 2010-2013, e num estudo com isolados mundiais recolhidos antes de 1997. Nos dados europeus mais antigos, existia uma variação mais ampla das CMI para *M. gallisepticum* ( $\leq 0,004$  e  $> 256$  µg/ml), com uma CMI<sub>50</sub> de 0,008 µg/ml e uma CMI<sub>90</sub> de 1 µg/ml. Foram isoladas três estirpes multirresistentes distintas. Para *M. synoviae*, as CMI variaram de 0,004 a 0,5 µg/ml, com uma CMI<sub>50</sub> de 0,125 µg/ml e uma CMI<sub>90</sub> de 0,25 µg/ml.

Nas novas estirpes europeias e nos antigos isolados mundiais, as variações da CMI foram semelhantes para *M. gallisepticum*, variando de 0,001 a 0,037 µg/ml, com CMI<sub>50</sub> de 0,001 e 0,008 µg/ml e CMI<sub>90</sub> de 0,025 e 0,031 µg/ml. Não foram encontradas estirpes resistentes. Para *M. synoviae*, as CMI variaram de 0,05 a 0,5 µg/ml, com CMI<sub>50</sub> de 0,1 µg/ml e uma CMI<sub>90</sub> de 0,25 µg/ml.

Para sustentar a indicação «tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *M. gallisepticum*», foram apresentados nove estudos de infeções artificiais antigos e três estudos de campo antigos.

Os estudos de provocação artificial foram conduzidos utilizando taxas de inclusão da tiamulina, na água de bebida, a variarem de 60 a 250 ppm ou doses estimadas de 10 a 64,2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal. Nos ensaios de campo, a tiamulina foi administrada com taxas de inclusão de 125 a 250 ppm e em doses estimadas de 13,3 a 32,5 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, durante três dias. As doses baixas, como 10 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, administradas por gavagem produziram excelentes resultados microbiológicos quando utilizadas para a prevenção/metafilaxia, mas foram necessárias doses muito mais elevadas para o tratamento. A uma concentração de 250 ppm de hidrogenofumarato de tiamulina, administrado durante três dias, foram observadas melhorias significativas nos *endpoints* clínicos, nos sinais patológicos e na eliminação de *M. gallisepticum*.

A partir destes dados, o CVMP concluiu que o Denagard 45% numa dose de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante três a cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *M. gallisepticum*.

Para sustentar a indicação «tratamento e metafilaxia da aerossaculite e sinovite infecciosa causada por *M. synoviae*», foram apresentados dois estudos de infecções artificiais, dois estudos de campo antigos e um estudo de campo recente. Os estudos de infecções artificiais foram conduzidos utilizando taxas de inclusão da tiamulina, na água de bebida, a variarem de 60 a 250 ppm ou doses diárias estimadas de 15,4 a 64,2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal. Nos ensaios de campo, a tiamulina foi administrada com taxas de inclusão de 125 a 250 ppm ou em doses diárias de 12,7 a 59,7 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, durante três dias. As doses baixas, como 10 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, administradas por gavagem produziram excelentes resultados microbiológicos quando utilizadas para a prevenção/metafilaxia, mas foram necessárias doses muito mais elevadas para o tratamento. A exposição de campo à tiamulina, aproximadamente na taxa de dose proposta de 25 mg/kg de peso corporal, produziu uma resposta microbiológica de 100%.

O CVMP decidiu que, apesar de os dados para *M. synoviae* comparativamente a *M. gallisepticum* serem limitados, a informação disponível a partir dos estudos apresentados é suficiente para sustentar que o Denagard 45% numa dose de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante três a cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento e metafilaxia da aerossaculite e sinovite infecciosa causada por *M. synoviae*.

### **Espécie-alvo perus, indicações e posologia**

Tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e aerossaculite causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensíveis à tiamulina. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

- *Posologia: 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente durante 3 a 5 dias consecutivos.*

As indicações em perus foram sustentadas por dados de sensibilidade *in vitro* provenientes dos mesmos três estudos utilizados em galinhas, bem como por dados limitados de sensibilidade de *M. meleagridis*, um número reduzido de estudos de infecções artificiais e de campo e alguns relatórios de casos publicados entre o final da década de 1970 e o início da década de 1980.

A sensibilidade (dados de CMI) de *M. gallisepticum* e *M. synoviae* à tiamulina, em perus, encontra-se resumida acima nos dados de sensibilidade *in vitro* em galinhas. Em cinco isolados de *M. meleagridis* recolhidos em França, a CMI variou entre 0,03 e 0,06 µg/ml. Os isolados atuais de *M. meleagridis* são difíceis de obter, uma vez que foi erradicado da maioria dos bandos de reprodução e raramente ocorre nas condições de campo.

Três estudos de infecções artificiais, anteriormente discutidos para as galinhas, e dois estudos de campo sustentaram as indicações para tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e aerossaculite. A tiamulina foi administrada durante três dias por gavagem, na dose de 20-30 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, ou na água de bebida. Quando administrada na água de bebida na concentração de 125, 250 ou 500 ppm, as taxas de dose estimadas variaram de valores baixos como 22 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal até um máximo de 102 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal. Os resultados clínicos apresentaram alguma variabilidade e foi relatada uma redução na ingestão de água quando a tiamulina foi administrada na água de bebida. As reduções do *score* de lesões e do reisolamento microbiológico variaram de 55% a 100% para a prevenção/metafilaxia; no entanto, para o tratamento de *M. gallisepticum*, o intervalo de valores foi inferior, variando entre 33% e 67%. Outros estudos demonstraram uma redução das lesões de 95% na prevenção e de 74% durante o tratamento em doses aproximadas da dose proposta de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal, administradas na água de bebida. Relatórios de casos clínicos sugeriram o tratamento eficaz de *M. synoviae* num estudo francês, e

estudos provenientes da Hungria e do Reino Unido demonstraram também um tratamento eficaz de *M. meleagridis*, conduzindo a reduções dos sinais clínicos e dos casos de aerossaculite e sinusite.

A partir destes dados, o CVMP concluiu que o Denagard 45% numa dose de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento)/kg de peso corporal, durante três a cinco dias consecutivos, seria eficaz no tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e aerossaculite causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensíveis à tiamulina.

### **Intervalos de segurança**

Relativamente aos suínos, foram apresentados dados adequados de estudos, em conformidade com as BPL, para estimar os intervalos de segurança dos tecidos comestíveis em dois regimes posológicos diferentes. Para a dose mais baixa (8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kg de peso corporal durante um período máximo de cinco dias), foi conduzido um estudo, sob condições de campo, em 20 suínos tratados através da água de bebida. Os animais foram autopsiados ao fim de 0, 24, 36 e 48 horas após o último tratamento e o fígado foi analisado na totalidade para deteção de 8- $\alpha$ -hidroximutilina, com base num método analítico de CG. Os dados de resíduos no fígado foram submetidos a regressão logarítmica linear utilizando o programa de cálculo WT1.4 e foi determinado o intervalo de segurança de 42 horas, arredondado para dois dias.

Para a dose mais elevada (20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kg de peso corporal durante um período máximo de cinco dias), foi apresentado um estudo de depleção de resíduos, em conformidade com as BPL, utilizando um medicamento bioequivalente contendo 125 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por ml (Tiamutin 12,5% solução). Os suínos foram tratados com a dose pretendida e abatidos 24 horas, 3, 4, 5 e 6 dias após a última administração. Para cada suíno, foram recolhidas amostras do fígado e músculo para a análise de 8- $\alpha$ -hidroximutilina, utilizando um método analítico validado de LCMS-MS. Foi calculado um intervalo de segurança de 4 dias com base nas concentrações de resíduos em tecidos hepáticos, utilizando o programa de cálculo WT1.4 e ajustando os valores abaixo do limite de quantificação (LQ) para  $\frac{1}{2}$  LQ, de acordo com a nota orientadora do CVMP «Abordagem para a harmonização dos intervalos de segurança» (EMEA/CVMP/036/95)<sup>9</sup>.

Relativamente às galinhas, foi realizado um estudo de depleção de resíduos, em conformidade com as BPL, em galinhas poedeiras. Os animais receberam uma dose média de 29 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal administrada na água de bebida, durante cinco dias; esta dose foi superior à dose recomendada (25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina). Procedeu-se à seleção de ovos para análise duas vezes por dia. Foram abatidos grupos de aves às 0 horas, 8 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias e 5 dias após o término do tratamento e recolheram-se amostras de músculo (amostras mistas do peito e da perna), fígado, pele e tecido adiposo subcutâneo subjacente para análise de resíduos. Para os tecidos comestíveis e com base nas concentrações de resíduos no fígado, foi calculado um intervalo de segurança de 26,2 horas, arredondado para 2 dias, utilizando o programa de cálculo WT1.4. Os resíduos detetados nos ovos encontravam-se consideravelmente abaixo do LMR, em todos os pontos temporais. Embora a norma orientadora GL48 da VICH, relativa a estudos para avaliar o metabolismo e a cinética de resíduos de medicamentos veterinários em animais destinados à produção de alimentos: estudos de depleção de resíduos marcadores para estabelecer intervalos de segurança do medicamento (EMA/CVMP/VICH/463199/2009), recomende a seleção de ovos para análise até pelo menos 12 dias após o fim do tratamento, dados provenientes de outros dois estudos (um dos quais mediu a atividade semelhante à tiamulina utilizando um método microbiológico e o outro mediu a totalidade dos resíduos radioativos) indicam que os níveis de tiamulina nos ovos

<sup>9</sup> CVMP note for guidance "Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMEA/CVMP/036/95) [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/10/WC500004428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf)

atingem o seu máximo imediatamente após o fim do tratamento e, conseqüentemente, a presença de níveis aumentados de tiamulina em ovos, em pontos temporais para além dos medidos no principal estudo de depleção de resíduos, não suscita preocupações. Conseqüentemente, aceita-se um intervalo de segurança de zero dias para os ovos.

Para a carne e vísceras de peru, foi apresentado um estudo de depleção de resíduos, em conformidade com as BPL. Os animais foram tratados com a dose pretendida (40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal administrados diariamente durante 5 dias) e abatidos às 0 horas, 8 horas, 1 dia, 2 dias e 3 dias após o tratamento, tendo sido recolhidas amostras de músculo esquelético, pele e tecido adiposo subjacente, bem como do fígado. Os intervalos de segurança foram calculados com base nas concentrações de resíduos no fígado e utilizando um intervalo de tolerância de 99/95, de forma a considerar uma concentração de resíduos acima do LMR no dia 3 após o tratamento, resultando num intervalo de segurança de 6 dias, calculado pelo programa de cálculo WT1.4.

### 3. Avaliação benefício-risco

#### Introdução

O Denagard 45% é um medicamento veterinário apresentado sob a forma de granulado para administração na água de bebida de suínos, galinhas e perus, contendo 450 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por grama de medicamento. Foi autorizado em 16 Estados-Membros da UE.

Constatou-se que o Denagard 45% e nomes associados não têm a mesma informação do medicamento em todos os Estados-Membros no que diz respeito, por exemplo, às espécies-alvo, indicações, posologia e períodos de segurança.

#### Avaliação dos benefícios

Durante este procedimento de consulta, foram submetidos dados adequados para sustentar as seguintes indicações:

##### Suínos

- Tratamento da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* sensível à tiamulina.
- Tratamento da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *B. pilosicoli* sensível à tiamulina.
- Tratamento da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *L. intracellularis* sensível à tiamulina.
- Tratamento e metafilaxia da pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae* sensível à tiamulina, incluindo infeções complicadas por *P. multocida* sensível à tiamulina.
- Tratamento da pleuropneumonia causada por *A. pleuropneumoniae* sensível à tiamulina.

##### Galinhas

- Tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *M. gallisepticum* sensível à tiamulina e da aerossaculite e sinovite infecciosa causadas por *M. synoviae* sensível à tiamulina.

##### Perus

- Tratamento e metafilaxia da sinusite infecciosa e aerossaculite causadas por *M. gallisepticum*, *M. synoviae* e *M. meleagridis* sensíveis à tiamulina.

## **Avaliação dos riscos**

Durante este procedimento de consulta e considerando o âmbito do procedimento, foram submetidos dados adequados para sustentar a seguinte posologia:

### Suínos

- Disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* ou espiroquetose colónica suína (colite) causada por *B. pilosicoli*: 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente na água de bebida de suínos, durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da gravidade da infeção e/ou da duração da doença.
- O aumento das CMI para os isolados de *B. hyodysenteriae*, em diferentes Estados-Membros europeus, suscita preocupação uma vez que os agentes antimicrobianos remanescentes para o tratamento da disenteria suína são reduzidos. Enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *L. intracellularis*: 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente na água de bebida de suínos, durante 5 dias consecutivos.
- Pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluindo infeções complicadas por *Pasteurella multocida*, ou pleuropneumonia causada por *A. pleuropneumoniae*: 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente durante 5 dias consecutivos.

### Galinhas

- Doença respiratória crónica causada por *M. gallisepticum* e aerossaculite e sinovite infecciosa causadas por *M. synoviae*: 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente durante 3 a 5 dias consecutivos.

### Perus

- Sinusite infecciosa e aerossaculite causadas por *M. gallisepticum*, *M. synoviae* e *M. meleagridis*: 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento)/kg de peso corporal administrados diariamente durante 3 a 5 dias consecutivos.

As indicações e os regimes posológicos harmonizados recomendados não foram estendidos, pelo que a utilização do medicamento conforme recomendado na informação do medicamento não deve conduzir a um aumento da exposição no ambiente.

O Denagard 45% é geralmente bem tolerado nas espécies-alvo e está incluída informação apropriada na informação do medicamento. A segurança dos animais-alvo pode ser comprometida em caso de coadministração inadvertida de ionóforos como monensina, salinomina e narasina. Uma passagem de texto correspondente foi adicionada na informação do medicamento.

O risco para os utilizadores refere-se ao potencial contacto com os olhos e à exposição tópica aquando da preparação do medicamento para administração. Foram incluídas diretrizes adequadas na informação do medicamento para mitigar o risco.

Com base nos dados disponíveis de depleção de resíduos, são recomendados os seguintes intervalos de segurança:

### Suínos

- Carne e vísceras: 2 dias (quando a dose administrada é de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina [equivalente a 19,6 mg de medicamento]/kg de peso corporal)

- Carne e vísceras: 4 dias (quando a dose administrada é de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina [equivalente a 44,4 mg de medicamento]/kg de peso corporal)

#### Galinhas

- Carne e vísceras: 2 dias
- Ovos: Zero dias

#### Perus

- Carne e vísceras: 6 dias

### **Medidas de mitigação ou gestão dos riscos**

A informação do medicamento harmonizada de Denagard 45% contém a informação necessária para assegurar a utilização segura e eficaz do medicamento. Esta inclui a especificação dos agentes patogénicos alvo, a substituição da indicação de prevenção por metafilaxia e recomendações claras de dose baseadas em mg de hidrogenofumarato de tiamulina/kg de peso corporal para cada espécie-alvo e indicação, bem como recomendações de utilização prudente para medicamentos veterinários antimicrobianos autorizados na UE. Os utilizadores são aconselhados a tomarem precauções adequadas durante o manuseamento do medicamento, de forma a evitar a exposição. Na informação do medicamento está incluída uma contra-indicação para ionóforos específicos. Os intervalos de segurança foram revistos após a avaliação dos dados de depleção de resíduos disponíveis para garantir a segurança dos consumidores.

### **Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco**

O medicamento demonstrou ser eficaz no tratamento da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*, da espiroquetose colónica suína (colite) causada por *B. pilosicoli* e da enteropatia proliferativa suína (ileíte) causada por *L. intracellularis*. O aumento das CMI para os isolados de *B. hyodysenteriae* em diferentes Estados-Membros europeus suscita preocupação, uma vez que os agentes antimicrobianos remanescentes para o tratamento da disenteria suína são reduzidos.

O Denagard 45% também demonstrou ser eficaz no tratamento da pneumonia enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluindo infeções complicadas por *Pasteurella multocida*. Para estes agentes patogénicos, a situação de resistência é considerada favorável. O Denagard 45% também é eficaz no tratamento da pleuropneumonia causada por *A. Pleuropneumoniae*, em suínos.

Há poucas evidências de reações adversas graves, exceto quando utilizado juntamente com ionóforos cocidiostáticos incompatíveis como monensina, salinomicina e narasina. Desde que a utilização conjunta com estes ionóforos seja evitada, especialmente em frangos, o Denagard 45% provou ser seguro e eficaz no tratamento da aerossaculite, da sinovite e da sinusite causadas por *M. gallisepticum*, *M. synoviae* e/ou *M. meleagridis*, em galinhas e perus. A ingestão de água pode ser reduzida em galinhas e perus durante a administração de tiamulina na água de bebida e não deverá ser excedida uma taxa de inclusão de 250 ppm.

Os riscos para os utilizadores foram considerados baixos e encontra-se incluída informação adequada na informação do medicamento para garantir a segurança do utilizador.

Foram estabelecidos intervalos de segurança satisfatórios para garantir a segurança dos consumidores.

Em geral, a relação benefício-risco do Denagard 45% foi considerada positiva, sob reserva das alterações recomendadas na informação do medicamento (ver Anexo III).



## **Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo**

Considerando que:

- o CVMP considerou como âmbito do procedimento de consulta a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo;
- o CVMP examinou o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado e considerou a totalidade dos dados submetidos;

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para o Denagard 45% e nomes associados, como referido no Anexo I, para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

## **Anexo III**

### **Resumo das características do medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo**

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, frangos e perús

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**Substância ativa:** Hidrogenofumarato de tiamulina 450 mg/g  
(equivalente a 365 mg/g de tiamulina)

### Excipientes:

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para utilização na água de bebida.  
Granulado oral de cor branca amarelada.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Espécies-alvo

Suínos  
Frangos  
Perús

### 4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

#### Suínos

- i) Tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* susceptível à tiamulina. A presença da doença nos animais, deverá ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.
- ii) Tratamento da Espiroquetose Colónica Suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli* susceptível à tiamulina. A presença de doença nos animais deverá ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.
- iii) Tratamento da Enteropatia Proliferativa Suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* susceptível à tiamulina. A presença de doença nos animais deverá ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.
- iv) Tratamento e metafilaxia da Pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* e, incluindo infeções complicadas por *Pasteurella multocida* susceptível à tiamulina. A presença da doença nos animais, deverá ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.
- v) Tratamento da pleuropneumonia causada pelo *Actinobacillus pleuropneumoniae* susceptível à tiamulina. A presença da doença nos animais, deverá ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.

#### Frangos

Tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e aerossaculite e Sinovite Infecciosa causada por *Mycoplasma synoviae* susceptível à tiamulina. A presença da doença nos animais, deverá ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.

## Perú

Tratamento e metafilaxia de Sinusites infecciosas e aerosaculites causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* susceptíveis à tiamulina. A presença da doença nos animais, deverá ser estabelecida antes da utilização do medicamento veterinário.

### **4.3 Contra-indicações**

Não utilize em suínos e aves que possam receber produtos que contenham monensina, narasina ou salinomina durante ou durante, pelo menos, sete dias antes ou após o tratamento com tiamulina. Podem resultar em graves depressões de crescimento ou morte.

Não utilizar em casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Consulte a secção 4.8 para informações sobre a interacção entre tiamulina e ionóforos.

### **4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo**

Os animais com redução da ingestão de água e / ou em estado debilitado devem ser tratados parentericamente.

A ingestão de água pode ser deprimida durante a administração de tiamulina em aves. Parece ser concentração-dependente com 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 1,11 g de medicamento veterinário) em 4 litros de água, reduzindo a ingestão em cerca de 10% e 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 1,11 g de produto) em 2 litros de Água em 15% em galinhas. Não parece ter qualquer efeito adverso sobre o desempenho global das aves ou a eficácia do medicamento veterinário, mas a ingestão de água deve ser monitorizada em intervalos frequentes, especialmente em climas quentes. Nos perus, é mais acentuada, com uma redução de aproximadamente 20% e, por conseguinte, recomenda-se que não exceda uma concentração de 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina em 2 litros de água de bebida.

### **4.5 Precauções especiais de utilização**

#### Precauções especiais para utilização em animais

A utilização do produto deve basear-se no teste de suscetibilidade de bactérias isoladas do animal. Se tal não for possível, a terapêutica deve basear-se em informação epidemiológica local (regional, nível de exploração) sobre a suscetibilidade das bactérias alvo.

A utilização inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tiamulina.

#### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais

Durante a administração do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por óculos de proteção e luvas, aquando da manipulação do medicamento veterinário de modo a evitar o contacto com os olhos e a pele.

Devido às propriedades irritantes, também é recomendável usar uma máscara anti-pó para minimizar a exposição por inalação.

Em caso de derrame accidental sobre a pele lesionada a área afetada deve ser lavada com água e sabão. Em caso de contacto accidental com os olhos lavar com água corrente.

Em caso de ingestão accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo

Pessoas com conhecida hipersensibilidade à tiamulina devem administrar o produto com precaução.

#### **4.6 Reações adversas (frequência e gravidade)**

Em raras ocasiões podem ocorrer eritema ou edema ligeiro da pele em suínos após utilização de tiamulina.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados tratados)

#### **4.7 Utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos**

##### Gestação e lactação:

Pode ser administrado durante a gestação e a lactação.

##### Aves poedeiras:

Pode ser utilizada em poedeiras e galinhas e perús reprodutores.

#### **4.8 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Foi demonstrado que a tiamulina interage com ionóforos tais como a monensina, a salinomicina e a narasina e pode resultar em sinais indistinguíveis de uma toxicose ionófora. Os animais não devem receber produtos que contenham monensina, salinomicina ou narasina durante ou pelo menos 7 dias antes ou após o tratamento com tiamulina. Pode ocorrer depressão severa do crescimento, ataxia, paralisia ou morte.

Se se verificar interação, interrompa imediatamente a administração de água de bebida contendo tiamulina e também a administração de ração contendo ionóforos. A ração deverá ser removida e substituída por alimentos frescos que não contenham os coccidiostáticos monensina, salinomicina ou narasina.

A utilização concomitante de tiamulina e os ionóforos anticoccidiostáticos divalentes lasalocida e semduramicina não parecem causar qualquer interação, no entanto o uso concomitante de maduramicina pode levar a uma depressão de crescimento ligeira a moderada em galinhas. A situação é transitória e a recuperação ocorre normalmente dentro de 3-5 dias após a interrupção do tratamento com tiamulina.

#### **4.9 Posologia e via de administração**

##### Orientação para a preparação de soluções do medicamento veterinário:

Ao administrar o medicamento veterinário a grandes volumes de água, preparar primeiro uma solução concentrada e depois diluir até a concentração final necessária.

Devem ser preparadas todos os dias soluções frescas de água de bebida contendo tiamulina.

Para assegurar a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar a subdosagem. A ingestão de água medicada depende da condição clínica dos animais. A fim de obter a dosagem correta, a concentração de tiamulina tem de ser ajustada em conformidade.

Para evitar interações entre os ionóforos e a tiamulina, o veterinário e o agricultor devem verificar se o rótulo da ração não indica que a mesma contém salinomicina, monensina e narasina.

Para os frangos/galinhas e perús, a fim de evitar interações entre os ionóforos monensina, narasina e salinomicina e tiamulina incompatíveis, a fábrica que fornece a ração para aves deve ser notificada de

que a tiamulina será utilizada e que estes anticoccidiostáticos não deverão ser incluídos na ração ou contaminar a mesma.

Em caso de suspeita de contaminação da ração, a mesma deverá ser analisada para a presença de ionóforos antes da utilização.

Em caso de interação, interromper a medicação de tiamulina imediatamente e substituir por água de bebida fresca. Remover a ração contaminada o mais rapidamente possível e substituí-la por um alimento que não contenha ionóforos incompatíveis com a tiamulina.

A dosagem do produto a ser incorporado deve ser estabelecida de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Dosagem (mg de produto por kg de peso vivo por dia)} \times \text{Média de peso vivo (kg) dos animais a serem tratados}}{\text{Média diária de consumo de água (litro) por animal por dia}} = \text{___ mg de produto por litro de água de bebida}$$

#### Suínos

i) Tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

A dosagem é 8.8 mg de tiamulina hidrogeno fumarato (equivalente a 19.6 mg de medicamento veterinário)/kg de peso vivo administrada diariamente na água de bebida a suínos durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da severidade da infecção e/ou duração da doença.

ii) Tratamento da Espiroquetose Colónica Suína (colite) causada *Brachyspira pilosicoli*.

A dosagem é 8.8 mg de tiamulina hidrogeno fumarato (equivalente a 19.6 mg de medicamento veterinário)/kg de peso vivo administrada diariamente na água de bebida a suínos durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da severidade da infecção e/ou duração da doença.

iii) Para o tratamento da Enteropatia Proliferativa Suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis*.

A dosagem é de 8,8 mg de hidrogeno fumarato de fumarato de hidrogénio de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento veterinário) / kg de peso vivo administrado diariamente na água de bebida dos animais durante 5 dias consecutivos.

iv) Para o tratamento e metafilaxia da Pneumonia Enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluindo infecções complicadas por *Pasteurella multocida* suscetível à tiamulina.

A dosagem é de 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de produto) / kg de peso vivo administrado diariamente durante 5 dias consecutivos.

v) Tratamento da Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* suscetível à tiamulina.

A dosagem é 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 44.4 mg de medicamento veterinário)/kg de peso vivo durante 5 dias consecutivos.

#### Frangos

Tratamento da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e Aerosaculite e Sinovite infecciosa causada por *Mycoplasma synoviae*.

A dosagem é de 25 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento veterinário) / kg de peso vivo, administrado diariamente durante o período de 3 a 5 dias consecutivos.

#### Perús

Tratamento e metafilaxia da Sinosite infecciosa e aerosaculite causadas por *Mycoplasma gallisepticum* e *Mycoplasma meleagridis*.

A dosagem é de 40 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento veterinário) / kg de peso vivo, administrado diariamente durante o período de 3 a 5 dias consecutivos.

#### **4.10 Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos), (se necessário)**

Doses únicas orais de 100 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina/kg pv em suínos causaram hiperpneia e desconforto abdominal. A 150 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina/kg não foram

observados efeitos no Sistema Nervoso Central exceto tranquilização. A 55 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina/kg administrados durante 14 dias ocorreu salivação transitória e ligeira irritação gástrica. Considerou-se que a tiamulina possui um adequado índice terapêutico nos suínos e a dose letal mínima não foi estabelecida.

Há um índice terapêutico relativamente elevado com a tiamulina nas aves e a probabilidade de sobredosagem é considerada remota especialmente como água de bebida uma vez que o consumo de água e conseqüentemente a ingestão de hidrogeno fumarato de tiamulina é reduzida se forem administradas doses anormalmente elevadas. A DL<sub>5</sub> para frangos é 1090 mg/kg e para perús 840mg/kg.

Os sinais clínicos da toxicidade aguda em frangos são – vocalização, convulsões e posição lateral, em perus, convulsões, posição lateral ou dorsal salivação e ptose.

Se ocorrerem sinais de intoxicação remover imediatamente a água medicada e repor com água fresca.

#### **4.11 Intervalo(s) de segurança**

##### Suínos

Carne e vísceras: 2 dias (8.8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 19.6 mg de medicamento veterinário) /kg de peso vivo)

Carne e vísceras: 4 dias (20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 44.4 mg de medicamento veterinário) /kg de peso vivo)

##### Frangos

Carne e vísceras: 2 dias

Ovos: zero dias

##### Perús

Carne e vísceras: 6 dias

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapêutico: Anti-infecciosos de uso sistêmico/ Pleuromutilinas/ tiamulina

Código ATCvet: QJ 01 XQ 01

A tiamulina é um antibiótico bacteriostático semi-sintético pertencente ao grupo de antibióticos de pleuromutilinas e atua ao nível dos ribossomas inibindo a síntese das proteínas bacterianas.

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

A tiamulina tem mostrado elevado nível de atividade in-vitro contra o *Mycoplasma* em suínos e aves assim como gram-positivos aeróbios (streptococos e staphylococos), anaeróbios (clostridium) e gram-negativos anaeróbios (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) e gram-negativos aeróbios (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*).

A tiamulina tem mostrado atuar no nível 70S do ribossoma e o sítio de ligação primária é na subunidade 50S. Esta parece inibir a produção da proteína microbiana produzindo bioquimicamente complexos de iniciação inativos, a qual previne o alongamento da cadeia polipeptídica.

Podem atingir-se concentrações bactericidas mas variam de acordo com a bactéria. Pode ser tão pequena como duas vezes a CMI para *Brachyspira hyodysenteriae* e *Actinobacillus pleuropneumoniae*, mas tão alta quanto 50 a 100 vezes o nível bacteriostático para *Staphylococcus aureus*. A distribuição de CMI para a tiamulina contra *Brachyspira hyodysenteriae* é bimodal,



sugerindo uma susceptibilidade reduzida de algumas estirpes à tiamulina. Devido a restrições técnicas, a susceptibilidade de *Lawsonia intracellularis* é difícil de testar *in vitro*.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Suínos

O hidrogeno fumarato de tiamulina é bem absorvida nos suínos (cerca de 90%) após administração oral e largamente distribuída através do organismo. Após uma dose única de 10 e 25 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina/kg de peso vivo a  $C_{max}$  foi 1.03 µg/ml e 1.82 µg/ml respetivamente pelo ensaio microbiológico e o  $T_{max}$  foi 2 horas para ambos. Isto foi mostrado pela concentração no pulmão, um tecido polimorfonuclear e também no fígado, onde este é metabolizado e excretado (70-85%) na bília, o restante é excretado pelos rins (15-30%). A ligação às proteínas séricas é de aproximadamente 30%. A tiamulina que não foi absorvida ou metabolizada, passa ao intestino para o cólon.

As concentrações de tiamulina no cólon foram estimadas em 3.41 µg/ml após administração de tiamulina hidrogeno fumarato a 8.8 mg/kg de peso vivo.

### Frangos

A tiamulina é bem absorvida nos frangos (70-95%) após administração oral e o pico de concentração encontra-se nas 2-4 horas ( $T_{max}$  2.85 horas). Após uma dose única de 50 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina /kg peso vivo a  $C_{max}$  foi 4.02 µg/ml no soro pelo ensaio microbiológico e após uma dose de 25 mg/kg pv este foi 1.86 µg/ml. Na água de bebida uma concentração de 0.025% tiamulina produz um nível sérico contínuo durante um período de medicação de 48 horas de 0.78 µg/ml (intervalo 1.4-0.45 µg/ml) e a 0.0125% 0.38 µg/ml (intervalo 0.65-0.2 µg/ml) em frangos de 8 semanas de idade. A ligação à proteína sérica foi aproximadamente 45%.

Esta distribui-se largamente através do organismo e foram encontradas concentrações no fígado e rins (locais de excreção) e no pulmão (30 vezes o nível sérico). A excreção é sobretudo pela bília (55-65%) e rins (15-30%) principalmente como metabolitos microbiologicamente inativos e é muito rápida, 99% da dose em 48 horas.

### Perús

Nos perús os níveis séricos de hidrogeno fumarato de tiamulina são menores com uma dose única de 50 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina/kg pv dando um pico de concentração sérica de 3.02 µg/ml e 25 mg/kg dando 1.46 µg/ml. Estas foram encontradas a cerca de 2-4 horas após a dosagem. Em reprodutores 0.025% tiamulina a média do nível sérico foi 0.36 µg/ml (intervalo 0.22-0.5 µg/ml). A ligação à proteína sérica foi aproximadamente 45%.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista de excipientes

Lactose

### 6.2 Incompatibilidades principais

Desconhecidas

### 6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento veterinário tal como embalado para venda: 3 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses

Prazo de validade após diluição ou reconstituição de acordo com as instruções: A solução permanece estável durante 24 horas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C

#### **6.5 Natureza e composição do acondicionamento primário**

Saquetas de película de alumínio de 55,6 g e 111,2 g.

Sacos de película pré-formada de 1112 g.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações

#### **6.6 Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos**

O medicamento veterinário não utilizado ou os seus desperdícios devem ser eliminados de acordo com os requisitos nacionais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*Para completar a nível nacional.*

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

*Para completar a nível nacional.*

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO**

*Para completar a nível nacional.*

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

*Para completar a nível nacional.*

### **PROIBIÇÃO DE VENDA, FORNECIMENTO E/OU UTILIZAÇÃO**

Não aplicável.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO COMBINADOS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO- ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO COMBINADOS**

**SACOS LAMINADOS DE ALUMÍNIO**

**1. Nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e do titular da autorização de fabrico responsável pela libertação do lote, se forem diferentes**

Titular da autorização de introdução no mercado

*Para completar a nível nacional.*

Fabricante responsável pela libertação dos lotes:

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

**2. Nome do medicamento veterinário**

Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, frangos e perús  
Hidrogeno fumarato de tiamulina

**3. Descrição da(s) substância(s) ativa(s) e outra(s) substância(s)**

Cada g contém:

Hidrogenofumarato de tiamulina 450 mg

**4. Forma farmacêutica**

Granulado para utilização na água de bebida.  
Granulado oral de cor branca amarelada

**5. Dimensão da embalagem**

55.6 g  
111.2 g  
1112 g  
5000 g

**6. Indicações**

Suínos

- Para o tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* susceptível à tiamulina.
- Tratamento da Espiroquetose Colónica Suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli* susceptível à tiamulina.

- Tratamento da Enteropatia Proliferativa Suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* suscetível à tiamulina.
- Tratamento e metafilaxia da Pneumonia enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* e, incluindo infecções complicadas por *Pasteurella multocida* suscetível à tiamulina.
- Tratamento da pleuropneumonia causada pelo *Actinobacillus pleuropneumoniae* suscetível à tiamulina.

A presença de doença nos animais deverá ser estabelecida antes de utilização do medicamento veterinário.

#### Frangos

- Tratamento e metafilaxia da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e Aerosaculite e Sinovite Infecciosa causada por *Mycoplasma synoviae* suscetível à tiamulina.

A presença de doença nos animais deverá ser estabelecida antes de utilização do medicamento veterinário.

#### Perús

- Tratamento e metafilaxia de Sinusite infecciosa e Aerosaculite causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* suscetíveis à tiamulina.

A presença de doença nos animais deverá ser estabelecida antes de utilização do medicamento veterinário.

## **7. Contra-indicações**

Não administrar a suínos e aves produtos contendo monensina, narasina ou salinomina durante ou até pelo menos sete dias antes ou depois do tratamento com tiamulina. Podem resultar em graves depressões de crescimento ou morte.

Não administrar em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes

## **8. Reações Adversas**

Em raras ocasiões podem ocorrer eritema ou edema ligeiro da pele em suínos após utilização de tiamulina.

A frequência dos eventos adversos é definida utilizando a seguinte convenção:

- Muito frequente (mais de 1 em 10 animais tratados apresentando evento(s) adverso(s))
- Frequente (mais de 1 mas menos de 10 animais em 100 animais tratados)
- Pouco frequentes (mais de 1 mas menos de 10 animais em 1.000 animais tratados)
- Raros (mais de 1 mas menos de 10 animais em 10.000 animais tratados)
- Muito rara (menos de 1 animal em 10.000 animais, incluindo relatos isolados tratados)

Caso detete efeitos graves ou outros efeitos não mencionados neste folheto, ou suspeite de falta de eficácia, informe o seu médico veterinário.

## **9. Espécies-alvo**

Suínos  
Frangos  
Perús

## 10. Dosagem em função da espécie, via(s) e modo de administração

Administração na água de bebida.

### Orientação para a preparação de soluções do medicamento veterinário:

Ao administrar o medicamento veterinário a grandes volumes de água, preparar primeiro uma solução concentrada e depois diluir até a concentração final necessária.

Devem ser preparadas todos os dias soluções frescas de água de bebida contendo tiamulina.

Para assegurar a dosagem correta, o peso corporal deve ser determinado com a maior precisão possível para evitar a subdosagem. A ingestão de água medicada depende da condição clínica dos animais. A fim de obter a dosagem correta, a concentração de tiamulina tem de ser ajustada em conformidade.

A dosagem do produto a ser incorporado deve ser estabelecida de acordo com a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Dosagem (mg de produto por kg de peso vivo por dia)} \times \text{Média de peso vivo (kg) dos animais a serem tratados}}{\text{Média diária de consume de água (litro) por animal por dia}} = \text{___ mg de produto por litro de água de bebida}$$

### Suínos

i) Para o tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

A dosagem é 8.8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 19.6 mg de medicamento veterinário)/kg de peso vivo administrada diariamente na água de bebida a suínos durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da severidade da infecção e/ou duração da doença.

ii) Para o tratamento da Espiroquetose Colónica Suína (colite) causada por *Brachyspira pilosicoli*.

A dosagem é 8.8 mg de tiamulina hidrogeno fumarato (equivalente a 19.6 mg de medicamento veterinário) /kg de peso vivo administrada diariamente na água de bebida a suínos durante 3 a 5 dias consecutivos dependendo da severidade da infecção e/ou duração da doença.

iii) Para o tratamento da Enteropatia Proliferativa Suína (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis*.

A dosagem é de 8,8 mg de hidrogeno fumarato de fumarato de hidrogénio de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento veterinário) / kg de peso vivo administrado diariamente na água de bebida dos animais durante 5 dias consecutivos.

iv). Para o tratamento e metafilaxia da Pneumonia Enzoótica causada por *Mycoplasma*

*hyopneumoniae*, incluindo infecções complicadas por *Pasteurella multocida* suscetível à tiamulina.

A dosagem é de 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de produto) / kg de peso vivo administrado diariamente durante 5 dias consecutivos.

v) Para o tratamento da Pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* suscetível à tiamulina.

A dosagem é 20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 44.4 mg de medicamento veterinário)/kg de peso vivo durante 5 dias consecutivos.

### Frangos

Tratamento da doença respiratória crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* e aerosaculite e sinovite infecciosa causada por *Mycoplasma. synoviae*.

A dosagem é de 25 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento veterinário) / kg de peso vivo, administrado diariamente durante o período de 3 a 5 dias consecutivos.

### Perús

Tratamento e metafilaxia Sinosite infecciosa e Aerosaculite causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis*

A dosagem é de 40 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento veterinário) / kg de peso vivo, administrado diariamente durante o período de 3 a 5 dias consecutivos.

## **11. Instruções com vista a uma utilização correta**

Para evitar interações entre os ionóforos e a tiamulina, o médico veterinário e o produtor devem verificar se a rotulagem dos alimentos para animais não indica que contenha salinomicina, monensina e narasina na sua composição.

Para frangos (frangos de carne, frangos de recria, poedeiras/reprodutoras e perús (de engorda e reprodutoras), a fim de evitar interações entre os ionóforos monensina, narasina e salinomicina e tiamulina incompatíveis, a fábrica que fornece os alimentos para aves deve ser notificada de que a tiamulina será utilizada e que estes anticoccidiostáticos não devem ser incluídos no alimento ou contaminar a ração.

A ração deve ser testada para os ionóforos antes da utilização se houver qualquer suspeita de que a contaminação da ração possa ocorrer.

Se ocorrer uma interação, interromper a medicação de tiamulina imediatamente e substituir com água de bebida fresca. Remover o alimento contaminado o mais rapidamente possível e substituí-lo por um alimento que não contenha ionóforos incompatíveis com tiamulina.

## **12. Intervalo(s) de segurança**

### Suínos

Carne e vísceras: 2 dias (8.8 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 19.6 mg de medicamento veterinário//kg de peso vivo

Carne e vísceras: 4 dias (20 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 44.4 mg de medicamento veterinário//kg de peso vivo)

### Frangos

Carne e vísceras: 2 dias

Ovos: zero dias

### Perús

Carne e vísceras: 6 dias

## **13. Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C

Não utilizar depois de expirado o prazo de validade indicado no rótulo depois de VAL.

## **14. Advertências especiais**

### Advertências especiais para cada espécie alvo:

Os animais com redução da ingestão de água e / ou em estado debilitado devem ser tratados parentericamente.

A ingestão de água pode ser deprimida durante a administração de tiamulina em aves. Parece ser concentração-dependente com 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 1,11 g de



medicamento veterinário) em 4 litros de água, reduzindo a ingestão em cerca de 10% e 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina (equivalente a 1,11 g de produto) em 2 litros de água em 15% em galinhas. Não parece ter qualquer efeito adverso sobre o desempenho global das aves ou a eficácia do medicamento veterinário, mas a ingestão de água deve ser monitorizada em intervalos frequentes, especialmente em climas quentes. Nos perus, é mais acentuada, com uma redução de aproximadamente 20% e, por conseguinte, recomenda-se que não exceda uma concentração de 500 mg de hidrogeno fumarato de tiamulina em 2 litros de água de bebida.

#### Precauções especiais para utilização em animais:

A utilização do produto deve basear-se no teste de suscetibilidade de bactérias isoladas do animal. Se tal não for possível, a terapêutica deve basear-se em informação epidemiológica local (regional, nível de exploração) sobre a suscetibilidade das bactérias alvo.

A utilização inadequada do medicamento veterinário pode aumentar a prevalência de bactérias resistentes à tiamulina.

#### Precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento aos animais:

Durante a administração do medicamento veterinário deve ser utilizado equipamento de proteção individual constituído por óculos de proteção e luvas, aquando da manipulação do medicamento veterinário de modo a evitar o contacto com os olhos e a pele.

Em caso de derrame accidental sobre a pele lesionada a área afetada deve ser lavada com água e sabão. Em caso de contacto accidental com os olhos lavar com água corrente.

Em caso de ingestão accidental, dirija-se imediatamente a um médico e mostre-lhe o folheto informativo ou o rótulo

Pessoas com conhecida hipersensibilidade à tiamulina devem administrar o produto com precaução.

#### Gestação e lactação:

Pode ser administrado durante a gestação e a lactação.

#### Aves poedeiras:

Pode ser utilizada em poedeiras e galinhas e perús reprodutores.

#### Interações medicamentosas e outras formas de interação:

Em frangos e perus, de modo a evitar interações entre os ionóforos incompatíveis monensina, narasina e salinomicina e a tiamulina, a fábrica de ração que fornece a ração para as aves deve ser notificada de que vai ser utilizada tiamulina e que esses produtos não devem ser incorporados na ração nem esta deve ser contaminada com estes.

A ração deve ser analisada para pesquisa de ionóforos antes de ser utilizada se existir suspeita de contaminação da ração.

Se se verificar interação, interromper imediatamente a água medicada com tiamulina e substituir por água fresca. Remover a ração contaminada o mais depressa possível e substituir por ração não contendo ionóforos incompatíveis com tiamulina.

#### Sobredosagem (sintomas, procedimentos de emergência, antídotos):

Doses únicas orais de 100 mg/kg de peso vivo em suínos causaram hiperpneia e desconforto abdominal. A 150 mg/kg não foram observados efeitos no Sistema Nervoso Central exceto tranquilização. A 55 mg/kg administrados durante 14 dias ocorreu salivação transitória e ligeira irritação gástrica. Considerou-se que a tiamulina possui um adequado índice terapêutico nos suínos e a dose letal mínima não foi estabelecida.

Há um índice terapêutico relativamente elevado com a tiamulina nas aves e a probabilidade de sobredosagem é considerada remota especialmente como água de bebida uma vez que o consumo de

água e consequentemente a ingestão de tiamulina é reduzida se forem administradas doses anormalmente elevadas. A DL<sub>5</sub> para frangos é 1290 mg/kg e para perus 840mg/kg.

Os sinais clínicos da toxicidade aguda em frangos são – vocalização, convulsões e posição lateral, em perus, convulsões, posição lateral ou dorsal salivação e ptose.

Se ocorrerem sinais de intoxicação remover imediatamente a água medicada e repor com água fresca.

Incompatibilidades:  
Desconhecidas.

**15. Precauções especiais de eliminação do medicamento não utilizado ou dos seus desperdícios, se for caso disso**

Qualquer medicamento veterinário não utilizado ou resíduos provenientes da utilização deste medicamento veterinário devem ser eliminados de acordo com a legislação em vigor.

**16. Data da última aprovação do folheto informativo**

*Para completar a nível nacional.*

**17. Outras informações**

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Para quaisquer informações sobre este medicamento veterinário, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado

**18. Menção “Exclusivamente para uso veterinário” e condições ou restrições relativas ao fornecimento e à utilização, se for caso disso**

Uso veterinário. Medicamento veterinário sujeito a receita médico veterinária.

**19. Menção “Manter fora da vista e do alcance das crianças”**

Manter fora da vista e do alcance das crianças

**20. Prazo de validade**

VAL (mês/ano)

Prazo de validade após a primeira abertura do acondicionamento primário: 3 meses

Prazo de validade após diluição ou reconstituição de acordo com as instruções: A solução permanece estável durante 24 horas.

**21. Número da autorização de introdução no mercado**

*Para completar a nível nacional.*

**22. Número do lote de fabrico**

Lote