

Annex I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile produselor medicinale veterinare, calea de administrare și deținătorii autorizațiilor de comercializare în Statele Membre

Stat Membru EU/EEA	Deținătorii autorizațiilor de comercializare	Nume	INN	Concentrație	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule	Porci, găini, curci	Oral
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule hidrosolubile pentru administrare în apa de băut	Porci	Oral
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule hidrosolubile pentru administrare în apa de băut	Găini, curci	Oral
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs-Chicken-Turkey	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule hidrosolubile pentru administrare în apa de băut	Porci, găini, curci	Oral
Cehia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule hidrosolubile pentru administrare în apa de băut	Porci, găini (broiler, tineret înlocuire, găini ouătoare și de reproducție), curci (păsări de carne și de reproducție)	Oral
Finlanda	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule	Porci	Oral pentru administrare în apa de băut
Germania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulin hidrogen fumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granule	Porci, găini, curci	În apa de băut

Stat Membru EU/EEA	Deținătorii autorizațiilor de comercializare	Nume	INN	Concentrație	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Germania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulin hidrogen fumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granule	Pigs	Utilizare în apa de băut sai furaj
Grecia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule pentru soluție orală	Porci, găini, curci	Oral
Ungaria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule hidrosolubile pentru administrare în apa de băut	Porci, găini, curci	În apa de băut
Italia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Pulbere pentru administrare în apa de băut	Pigs, chickens	Oral
Letonia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule hidrosolubile	Porci, găini, curci	În apa de băut
Lituania	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenyje tirpios granulės	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Granule hidrosolubile	Porci, găini (broileri, tineret de înlocuire, găini ouătoare, de reproducție), curci (de carne și de reproducție)	Oral

Stat Membru EU/EEA	Deținătorii autorizațiilor de comercializare	Nume	INN	Concentrație	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Olanda	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granulat pentru administrare în apa de băut	Porci, găini	Oral
Polonia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule	Porci, găini, curci	Administrare orală
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	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule orale	Suine, găini (broileri broilers în cerștere, ouătoare/ de reproducție), curci (de carne și de reproducție)	Oral, administrat în apa de băut
Romania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulin hidrogen fumarat	45mg Tiamulin hidrogenfumar at /g product	Granule hidrosolubile pentru administrare în apa de băut	Porci, găini (broileri, tineret de înlocuire, găini ouătoare, de reproducție), curci (de carne și de reproducție)	În apa de băut
Slovenia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule pentru soluție orală	Porci, găini (broileri, găini ouătoare și de reproducție)	Oral
Spania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulin hidrogen fumarat	450 mg/g	Granule hidrosolubile pentru administrare în apa de băut	Porci, găini, curci	Oral

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Rezumat general al evaluării științifice pentru Denagard 45 % și denumirile asociate (vezi Anexa I)

1. Introducere

Denagard 45 % și denumirile asociate sunt medicamente de uz veterinar pentru porci, pui și curcani, prezentate sub formă de granule de administrat în apa potabilă, care conțin 450 mg tiamulin hidrogen fumarat substanță activă pe gram de produs. Tiamulin hidrogen fumarat este un antibiotic bacteriostatic semisintetic, care aparține grupului de antibiotice numit pleuromutiline și acționează la nivel ribozomal pentru a inhiba sinteza proteinei bacteriene. Tiamulinul a demonstrat un nivel ridicat de activitate *in vitro* împotriva speciilor de *Mycoplasma* aviare și porcine, precum și împotriva speciilor aerobe gram-pozitive (streptococi și stafilococi), anaerobe gram-pozitive (clostridii), anaerobe gram-negative (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) și aerobe gram-negative (*Actinobacillus pleuropneumoniae* și *Pasteurella multocida*).

La 25 august 2015, Germania a transmis CVMP/Agenției Europene pentru Medicamente notificarea unei sesizări pentru Denagard 45 % și denumirile asociate (numite în continuare Denagard 45 %), în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE. Germania a înaintat sesizarea din cauza deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre ale UE, care au dat naștere la discrepanțe în informațiile referitoare la produs pentru Denagard 45 %.

Principalele secțiuni care conțin diferențe în rezumatele caracteristicilor produsului existente sunt cele referitoare la speciile țintă, indicații, posologie și perioade de așteptare.

2. Discutarea datelor disponibile

Specia țintă porci, indicații și posologie

Tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin.

Prezența bolii în turmă trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

- Dozaj: 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 19,6 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic în apa de băut a porcilor timp de 3-5 zile consecutive, în funcție de severitatea infecției și/sau de durata bolii.

Indicația pentru tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* a fost reevaluată printr-o reanalizare a datelor privind sensibilitatea *in vitro* conținute în literatura de specialitate sau protejate de drepturi de autor, precum și a studiilor clinice vechi.

În izolatele europene colectate între 1990 și 2012, concentrația minimă inhibitorie (CMI) a variat între $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ și $> 16 \mu\text{g/ml}$, cu CMI₅₀ între $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ și $4 \mu\text{g/ml}$ și CMI₉₀ între $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ și $> 16 \mu\text{g/ml}$. Pragul epidemiologic sau valoarea CMI pentru tipul sălbatic a fost de aproximativ $0,5 \mu\text{g/ml}$, iar valorile CMI asociate rezistenței au început de la $> 2,0 \mu\text{g/ml}$. Valorile crescute ale CMI pentru izolatele de *B. hyodysenteriae* obținute în diferite state membre ale Uniunii Europene generează motive de îngrijorare, întrucât pentru tratamentul dizenteriei porcine mai există doar un număr limitat de antimicrobiene.

Eficacitatea clinică în tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* a fost demonstrată în două studii de inoculare artificială și într-o serie de șase studii de teren. În cadrul acestor studii, dozele au fost exprimate sub formă de concentrații în apa de băut. Dozele reale exprimate în mg/kg greutate corporală au putut fi doar estimate. La o doză de tiamulin hidrogen fumarat în concentrație de 60 ppm, echivalentă cu 8-9 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate

corporală, administrată timp de trei până la cinci zile, porcii inoculați au prezentat îmbunătățiri semnificative în privința criteriilor finale de evaluare clinică, a semnelor patologice și a eliminării *B. hyodysenteriae*.

Analizând aceste date, CVMP a concluzionat că Denagard 45 % în doză de 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 19,6 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de trei până la cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*.

Tratamentul spirochetozei de colon porcine (colită) cauzate de *Brachyspira pilosicoli* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în turmă trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

- Dozaj: 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 19,6 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic în apa de băut a porcilor timp de 3-5 zile consecutive, în funcție de severitatea infecției și/sau de durata bolii.

Indicația spirochetoză de colon porcine (colită) cauzată de *B. pilosicoli* a fost susținută de date privind sensibilitatea *in vitro* și de studii de teren.

Sensibilitatea *B. pilosicoli* la tiamulin a fost investigată în trei studii.

Au fost testate 93 de izolate de *B. pilosicoli* colectate în Suedia (Pringle *et al.* 2006¹), 33 de izolate colectate în Marea Britanie, Spania și Germania (date protejate de drepturi de autor ale deținătorului autorizației de punere pe piață, 2008), precum și 324 de izolate colectate în Suedia între 2002 și 2010 (Pringle *et al.* 2012²). În aceste studii, valorile CMI au variat în intervalul ≤ 0,008-64 μg/ml, cu CMI₅₀ între ≤ 0,062 μg/ml și 0,125 μg/ml și CMI₉₀ între 0,25 μg/ml și 8 μg/ml. Pragul epidemiologic sau valoarea CMI pentru tipul sălbatic a fost de aproximativ ≤ 0,25 μg/ml, iar valorile CMI asociate rezistenței au început de la 0,5 μg/ml (mutant din prima generație) și de la 4,0 μg/ml (mutant din generația a doua) (date protejate de drepturi de autor ale deținătorului autorizației de punere pe piață, 2008).

Eficacitatea clinică în tratamentul spirochetozei de colon porcine (colită) cauzate de *B. pilosicoli* a fost demonstrată în trei studii de teren. S-a administrat Tiamulin timp de cinci până la zece zile, la rate de includere de 100 ppm (echivalente cu 5 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală) și în doze de 8 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală. Animalele tratate au prezentat îmbunătățiri semnificative ale criteriilor finale de evaluare clinică, cum ar fi scorul diareii, eficiența conversiei hranei, sporul mediu zilnic, iar răspândirea bacteriilor a fost complet oprită (nu a fost investigată în toate studiile). Nu au fost disponibile studii specifice de provocare.

Analizând aceste date, CVMP a concluzionat că Denagard 45 %, în doză de 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 19,6 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de trei până la cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul spirochetozei de colon porcine (colită) cauzate de *B. pilosicoli*.

Tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *Lawsonia intracellularis* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în turmă trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

- Dozaj: 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 19,6 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic în apa de băut a porcilor timp de 5 zile consecutive.

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.

Indicația pentru tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *L. intracellularis* a fost susținută de date privind sensibilitatea *in vitro*, de studii de inoculare artificială și de un studiu de teren.

Testarea sensibilității la *L. intracellularis* este dificilă, deoarece acesta este un organism obligat intracelular. Datele privind sensibilitatea *in vitro* disponibile pentru susținerea indicației sunt limitate. McOrist *et al.* (1995)³ au investigat trei tulpini de *L. intracellularis* și au documentat valorile CMI intracelular (CMI_i) și CMI extracelular (CMI_e) ale tiamulinului ca fiind de 4 μg/ml. McOrist și Gebhart (1995)⁴ au documentat o concentrație minimă bactericidă intracelulară (CMB_i) de < 2 μg/ml la o altă tulpină. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ au testat 10 izolate de *L. intracellularis* (șase din SUA, patru din Europa). CMI_{i50} a fost 0,125 μg/ml, iar CMI_{i90} a fost 0,125 μg/ml, cu o variație a CMI_i în intervalul 0,125-0,5 μg/ml. CMI_{e50} a fost 4,0 μg/ml, iar CMI_{e90} a fost 8,0 μg/ml, cu o variație a CMI_e în intervalul 1,0-32 μg/ml. Analizând toate datele disponibile, pragul epidemiologic a reieșit ca fiind de 0,5 μg/ml, în timp ce pentru tulpinile mai puțin sensibile acesta s-a situat în jurul valorii de ≥ 2,0 μg/ml. În prezent au fost testate și alte izolate provenind din Coreea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brazilia și Thailanda (date protejate de drepturi de autor ale deținătorului autorizației de punere pe piață, 2016). Este posibil ca unele izolate provenind din Coreea și Thailanda să aibă valori ale CMI_i mai mari decât cele raportate anterior în UE și SUA de către Wattanaphansak *et al.* (2009). Acest lucru sugerează că este posibil să apară o sensibilitate redusă a tulpinilor individuale de *Lawsonia* dar, întrucât nu au fost raportate evenimente adverse în UE privind eșecuri ale tratamentelor ileitei, se poate deduce că o astfel de sensibilitate redusă nu s-a dezvoltat la scară mare în UE. Toate valorile CMI ale tiamulinului pentru tulpinile de *Lawsonia* disponibile în UE se situează sub 0,63 μg/ml, care este conținutul estimat de tiamulin la nivelul ileonului.

Eficacitatea clinică în tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *L. intracellularis* a fost demonstrată în trei studii de inoculare artificială și într-un studiu de teren. În cadrul acestor studii, dozele au fost exprimate sub formă de concentrații în apa de băut. Dozele reale exprimate în mg/kg greutate corporală au fost estimate la 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală. În urma administrării timp de cinci zile, aceste doze au determinat îmbunătățiri semnificative ale criteriilor finale de evaluare clinică (de exemplu, eficiența conversiei hranei, sporul mediu zilnic, scorul diareii) și ale semnelor patologice, deși nu s-a putut obține eliminarea completă a *L. intracellularis*.

Din aceste date, CVMP a concluzionat că Denagard 45 % în doză de 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 19,6 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *L. intracellularis*.

Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *Mycoplasma hyopneumoniae*, inclusiv a infecțiilor complicate cu *Pasteurella multocida* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în turmă trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

- Dozaj: 20 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 44,4 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic timp de 5 zile consecutive.

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.

Indicația pentru tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *M. hyopneumoniae*, inclusiv a infecțiilor complicate cu *P. multocida*, s-a bazat pe date privind sensibilitatea *in vitro* obținute din proiectul european MycoPath I, din studii clinice protejate de drepturi de autor și din literatura de specialitate.

În izolatele europene, tiamulinul a fost extrem de activ împotriva *M. hyopneumoniae*, cu CMI₅₀ de 0,016 µg/ml, CMI₉₀ de 0,062 µg/ml și o variație a CMI în intervalul 0,002-0,125 µg/ml (proiectul MycoPath I, 2014). Rezultate similare au fost raportate și din alte studii efectuate în perioada 1997-2014, cu variația CMI₅₀ în intervalul ≤ 0,015 µg/ml-0,06 µg/ml, CMI₉₀ în intervalul 0,031 µg/ml-0,125 µg/ml și CMI în intervalul 0,002-0,125 µg/ml. Modelele de sensibilitate identificate în aceste studii au fost de tip sălbatic, indicând că în perioada investigată nu s-a dezvoltat rezistență.

Tratamentul pneumoniei enzootice porcine cauzate de *M. hyopneumoniae* a fost investigat în două studii de inoculare artificială și într-o serie de opt studii de teren. Dozele administrate au variat între 8,8 și 20 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală timp de 5 zile. S-a considerat că dozele mai mici de 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală generează un efect inhibitor/bacteriostatic la nivelul CMI₉₀. Dozele mai mari administrate în apa de băut au generat un efect micoplasmicid la nivelul CMI₉₀, au dus la reducerea leziunilor pulmonare și, în unele cazuri, la eliminarea bacteriei.

Din aceste date, CVMP a concluzionat că Denagard 45 % în doză de 20 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 44,4 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *M. hyopneumoniae*, inclusiv a infecțiilor complicate cu *P. multocida*.

Tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în turmă trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

- Dozaj: 20 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 44,4 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic timp de 5 zile consecutive.

Indicația pleuropneumonie cauzată de *A. pleuropneumoniae* s-a bazat pe date privind sensibilitatea *in vitro* și pe studii de inoculare artificială.

În izolatele europene colectate între 2009 și 2012 în cadrul proiectului VetPath III s-au obținut următoarele valori ale CMI pentru tiamulin: CMI₅₀ de 8,0 µg/ml, CMI₉₀ de 16 µg/ml, CMI în intervalul 2,0-16 µg/ml. Valoarea CMI₅₀ a fost considerată mare, dar izolatele au prezentat un model de sensibilitate de tip sălbatic, sugerând lipsa rezistenței. Datele raportate din studiile ulterioare (Felmingham, 2009⁷; Kucerova *et al.*, 2011⁸) confirmă aceste constatări pentru CMI₅₀ și CMI₉₀ de 8 µg/ml și, respectiv, 16 µg/ml, precum și intervale ale CMI de 0,25-16 µg/ml și 0,5-64 µg/ml. Valorile CMI ale tiamulinului sunt mari pentru *A. pleuropneumoniae*. Modelul unic de sensibilitate a sugerat că, până în prezent, rezistența dezvoltată a fost redusă. Pragul epidemiologic s-a considerat a fi de 16 µg/ml, ceea ce corespunde standardului actual al Clinical and Laboratory Standards Institute ((Institutul pentru Standarde Clinice și de Laborator, CLSI) (S ≤ 16 µg/ml, R ≥ 32 µg/ml).

Studiile de provocare au fost realizate folosind rate de includere a tiamulinului în apa de băut cuprinse în intervalul 120-180 ppm, echivalente unor doze de 20-40 mg tiamulin hidrogen

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.

fumarat/kg greutate corporală. La doze mai mici (20 mg) au fost observate reduceri (asociate dozei) ale mortalității, ale suprafeței medii a leziunilor pulmonare și ale reizolării *A. pleuropneumoniae*, însă fără vindecare clinică completă. La doze mai mari (40 mg) nu s-au observat decese și nici reizolarea *A. pleuropneumoniae*, dar s-au observat reduceri semnificative ale scorurilor leziunilor pulmonare, ceea ce indică un efect bactericid puternic.

Din aceste date, CVMP a concluzionat că Denagard 45 % în doză de 20 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 44,4 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *A. pleuropneumoniae*.

Specia țintă pui, indicații și posologie

Tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii cronice cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și ale aerosaculitei și sinovitei infectioase cauzate de *Mycoplasma synoviae* sensibile la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

- Dozaj: 25 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 55,6 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic timp de 3-5 zile consecutive.

Indicațiile la pui au fost susținute de date privind sensibilitatea *in vitro* obținute din trei studii și din diverse studii de inoculare artificială și de teren.

Sensibilitatea *in vitro* a *M. gallisepticum* și a *M. synoviae* la pui și la curcani a fost testată în două studii cu izolate din statele membre ale Uniunii Europene, colectate în perioadele 2005-2007 și 2010-2013, precum și într-un studiu cu izolate din întreaga lume, colectate înainte de 1997. În datele europene mai vechi a existat un interval mai mare al valorilor CMI pentru *M. gallisepticum* ($\leq 0,004$ și > 256 $\mu\text{g/ml}$), cu CMI₅₀ de 0,008 $\mu\text{g/ml}$ și CMI₉₀ de 1 $\mu\text{g/ml}$. Au fost izolate trei tulpini multirezistente distincte. Pentru *M. synoviae*, valorile CMI au variat între 0,004 și 0,5 $\mu\text{g/ml}$, cu CMI₅₀ de 0,125 $\mu\text{g/ml}$ și CMI₉₀ de 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

În tulpinile europene mai noi și în izolatele mai vechi din întreaga lume, intervalele CMI pentru *M. gallisepticum* au fost asemănătoare, variind între 0,001 și 0,037 $\mu\text{g/ml}$, cu valori ale CMI₅₀ de 0,001 și 0,008 $\mu\text{g/ml}$ și cu valori ale CMI₉₀ de 0,025 și 0,031 $\mu\text{g/ml}$. Nu au fost identificate tulpini rezistente. Pentru *M. synoviae*, valorile CMI au variat între 0,05 și 0,5 $\mu\text{g/ml}$, cu CMI₅₀ de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ și CMI₉₀ de 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

Pentru susținerea indicației „tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii cronice cauzate de *M. gallisepticum*” au fost prezentate nouă studii de inoculare artificială mai vechi și trei studii de teren vechi.

Studiile de provocare au fost realizate folosind rate de includere a tiamulinului în apa de băut cuprinse în intervalul 60-250 ppm sau doze estimate cuprinse între 10 și 64,2 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală. În studiile de teren, tiamulinul a fost administrat cu rate de includere de 125-250 ppm și în doze estimate cuprinse între 13,3 și 32,5 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală, timp de trei zile. Dozele mici de ordinul a 10 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală, administrate prin tub de gavaj, au dat rezultate microbiologice excelente atunci când au fost utilizate pentru prevenire/metafilaxie, dar pentru tratament au fost necesare doze mai mari. La o concentrație de 250 ppm tiamulin hidrogen fumarat administrat timp de trei zile s-au observat îmbunătățiri semnificative în privința criteriilor finale de evaluare clinică, a semnelor patologice și a eliminării *M. gallisepticum*.

Din aceste date, CVMP a concluzionat că Denagard 45 % în doză de 25 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 55,6 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de trei până la cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii cronice cauzate de *M. gallisepticum*.

Referitor la indicația „tratamentul și metafilaxia aerosaculitei și a sinovitei infecțioase cauzate de *M. synoviae*”, au fost prezentate două studii de inoculare artificială, două studii de teren vechi și un studiu de teren nou pentru susținerea indicației. Studiile de inoculare artificială au fost realizate folosindu-se rate de includere a tiamulinului în apa de băut cuprinse în intervalul 60-250 ppm, sau doze zilnice estimate cuprinse între 15,4 și 64,2 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală. În studiile de teren, tiamulinul a fost administrat cu rate de includere de 125-250 ppm, sau în doze zilnice cuprinse între 12,7 și 59,7 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală, timp de trei zile. Dozele mici de ordinul a 10 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală, administrate prin tub de gavaj, au dat rezultate microbiologice excelente atunci când au fost utilizate pentru prevenire/metafilaxie, dar pentru tratament au fost necesare doze mai mari. Expunerea naturală la tiamulin, la o doză apropiată de cea propusă, de 25 mg/kg greutate corporală, a produs un răspuns microbiologic complet.

CVMP a fost de acord că, deși datele pentru *M. synoviae* sunt limitate comparativ cu cele pentru *M. gallisepticum*, informațiile disponibile din studiile furnizate sunt suficiente pentru a susține concluzia conform căreia Denagard 45 % la o doză de 25 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 55,6 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de trei până la cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul și metafilaxia aerosaculitei și ale sinovitei infecțioase cauzate de *M. synoviae*.

Specia țintă curcani, indicații și posologie

Tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și ale aerosaculitei cauzate de *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Mycoplasma meleagridis* sensibile la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

- Dozaj: 40 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 88,9 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic timp de 3-5 zile consecutive.

Indicațiile la curcani au fost susținute de date privind sensibilitatea *in vitro* obținute din aceleași trei studii ca și în cazul puilor și de date limitate privind sensibilitatea pentru *M. meleagridis*, de un număr redus de studii de inoculare artificială și de teren, precum și de o serie de rapoarte de caz publicate la sfârșitul anilor '70 și începutul anilor '80.

Sensibilitatea la tiamulin (date CMI) a *M. gallisepticum* și a *M. synoviae* în cazul curcanilor este sintetizată mai sus, împreună cu datele privind sensibilitatea *in vitro* la pui. Pentru cinci izolate de *M. meleagridis* din Franța, CMI a variat între 0,03 și 0,06 μg/ml. Izolatele mai noi de *M. meleagridis* sunt dificil de obținut, întrucât aceasta a fost eradicată din cea mai mare parte a efectivelor de reproducere și apare doar rareori pe teren.

Indicațiile privind tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și ale aerosaculitei s-au bazat pe cele trei studii de inoculare artificială menționate deja pentru pui și pe două studii de teren. Tiamulinul a fost administrat timp de trei zile prin tub de gavaj, în doze de 20-30 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală, sau în apa de băut. Atunci când a fost administrat în apa de băut, cu concentrații de 125, 250 sau 500 ppm, dozele estimate au variat de la valori mici de ordinul a 22 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală până la un maxim de 102 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală. Au existat unele variații ale rezultatelor clinice și a fost raportată o scădere a aportului de apă în cazul apei tratate cu tiamulin. Scorul de reducere a leziunilor și reducerea reisolării microbiologice au variat între 55 % și 100 % pentru prevenire/metafilaxie, dar au scăzut până la intervalul 33 %-67 % pentru tratamentul *M. gallisepticum*. Studiile ulterioare au demonstrat o reducere a leziunilor de 95 % în cazul prevenirii și de 74 % în timpul tratamentului la o doză apropiată de cea propusă, de 40 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală administrată în apa de băut. Rapoartele privind cazurile clinice au

sugerat că *M. synoviae* a fost tratată cu eficacitate în cadrul unui studiu francez, iar studiile realizate în Ungaria și în Regatul Unit au demonstrat că și *M. meleagridis* a fost tratată cu eficacitate, determinând reduceri ale semnelor clinice de aerosaculită și sinuzită.

Din aceste date, CVMP a concluzionat că Denagard 45 % în doză de 40 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentă cu 88,9 mg produs)/kg greutate corporală, administrată timp de trei până la cinci zile consecutive, ar fi eficace în tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și ale aerosaculitei cauzate de *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Mycoplasma meleagridis* sensibile la tiamulin.

Perioade de așteptare

În cazul porcilor au fost furnizate date corespunzătoare, obținute dintr-un studiu conform cu BPL, în scopul determinării perioadelor de așteptare pentru țesuturile comestibile în cazul a două regimuri de dozare diferite. Pentru doza mai mică (8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat pe kg greutate corporală administrată timp de până la cinci zile) s-a realizat un studiu pe 20 de porci tratați prin intermediul apei de băut, în condiții de teren. La 0, 24, 36 și 48 de ore după ultimul tratament, animalele au fost necropsiate și a fost analizat întregul ficat pentru identificarea 8- α -hidroximutilinei, folosindu-se o metodă analitică GC (cromatografie în fază gazoasă). Datele privind reziduurile din ficat au făcut obiectul unei regresii liniare logaritmice, cu folosirea programului de calcul WT1.4, iar perioada de așteptare rezultată a fost de 42 de ore, rotunjită la două zile.

Pentru doza mai mare (20 mg tiamulin hidrogen fumarat pe kg greutate corporală administrat timp de până la cinci zile) a fost furnizat un studiu privind depleția reziduurilor conform cu BPL, care a utilizat un produs bioechivalent ce conținea 125 mg tiamulin hidrogen fumarat pe ml (Tiamutin soluție de 12,5 %). Porcii au fost tratați cu doza țintă și au fost sacrificați la 24 de ore, 3, 4, 5 și 6 zile după ultima administrare. De la fiecare porc au fost prelevate mostre din ficat și din mușchi, care au fost analizate pentru identificarea 8- α -hidroximutilinei, cu folosirea unei metode analitice validate LCMS-MS. A fost calculată o perioadă de așteptare de 4 zile, pe baza concentrațiilor reziduurilor din țesuturile hepatice, cu folosirea programului de calcul WT1.4 și cu fixarea valorilor sub limita de cuantificare (LOQ) la $\frac{1}{2}$ LOQ, în conformitate cu nota explicativă a CVMP „Approach towards harmonisation of withdrawal periods” (EMA/CVMP/036/95)⁹ (Abordare în vederea armonizării perioadelor de așteptare).

În cazul puilor, a fost realizat un studiu privind depleția reziduurilor conform cu BPL la găini ouătoare. Puilor li s-a administrat o doză medie de 29 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală timp de cinci zile, prin intermediul apei de băut; această doză a fost mai mare decât doza indicată (25 mg tiamulin hidrogen fumarat). Ouăle au fost eșantionate de două ori pe zi. Au fost sacrificate grupuri de păsări la 0 ore, 8 ore, 1 zi, 2 zile, 3 zile și 5 zile după oprirea tratamentului și au fost prelevate probe din mușchi (probe amestecate din piept și picioare), ficat, piele și țesutul adipos subcutanat profund, pentru analiza reziduurilor. Pentru țesuturile comestibile și pe baza concentrațiilor reziduurilor din ficat, s-a calculat o perioadă de așteptare de 26,2 ore, rotunjită la 2 zile, folosindu-se programul de calcul WT1.4. Reziduurile din ouă au fost cu mult sub LMR, la toate momentele evaluate. Deși ghidul VICH GL48 privind Studiile pentru evaluarea metabolismului și a cineticii reziduurilor de medicamente de uz veterinar la animalele de la care se obțin produse alimentare: studii de depleție a reziduurilor marker pentru stabilirea perioadelor de așteptare (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) recomandă eșantionarea ouălor până la cel puțin 12 zile după sfârșitul tratamentului, datele din alte două studii (dintre care unul a măsurat activitatea asemănătoare tiamulinului folosind o metodă microbiologică, iar celălalt a măsurat reziduurile radioactive totale) indică faptul că nivelurile de tiamulin în ouă prezintă o valoare maximă imediat

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

după sfârșitul tratamentului și, în consecință, nu există niciun motiv de îngrijorare că vor apărea niveluri superioare de tiamulin în ouă la momente ulterioare celor măsurate în studiul pivot privind depleția reziduurilor. În consecință, pentru ouă se acceptă o perioadă de așteptare de zero zile.

Pentru carnea și organele de curcan, a fost furnizat un studiu privind depleția reziduurilor conform cu BPL. Curcanii au fost tratați cu doza țintă (40 mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală administrată zilnic timp de 5 zile) și au fost sacrificați la 0 ore, 8 ore, 1 zi, 2 zile și 3 zile după tratament; au fost prelevate probe din mușchii scheletici, din piele și din țesutul adipos profund, precum și din ficat. Perioadele de așteptare au fost calculate pe baza concentrațiilor reziduurilor din ficat, folosindu-se intervalul de toleranță 99/95 pentru a permite justificarea unei concentrații de reziduuri peste LMR în ziua 3 după tratament; a rezultat o perioadă de așteptare de 6 zile, calculată cu folosirea programului de calcul WT1.4.

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Introducere

Denagard 45 % este un medicament de uz veterinar pentru porci, pui și curcani, prezentat sub formă de granule de administrat în apa de băut, care conține 450 mg tiamulin hidrogen fumarat pe gram de produs. Medicamentul a fost autorizat în 16 state membre ale UE.

S-a observat că pentru Denagard 45 % și denumirile asociate informațiile referitoare la produs nu sunt identice în toate statele membre în privința, de exemplu, a speciilor țintă, a indicațiilor, a dozelor și a perioadelor de așteptare.

Evaluarea beneficiului

Pe parcursul acestei sesizări, au fost prezentate date corespunzătoare în vederea susținerii următoarelor indicații:

Porci

- tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin;
- tratamentul spirochetozei de colon porcine (colită) cauzate de *B. pilosicoli* sensibilă la tiamulin;
- tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *L. intracellularis* sensibilă la tiamulin;
- tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice cauzate de *M. hyopneumoniae*, inclusiv a infecțiilor complicate cu *P. multocida* sensibilă la tiamulin;
- tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *A. pleuropneumoniae* sensibilă la tiamulin.

Pui

- tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii cronice cauzate de *M. gallisepticum* și ale aerosaculitei și sinovitei infecțioase cauzate de *M. synoviae* sensibile la tiamulin.

Curcani

- tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și ale aerosaculitei cauzate de *M. gallisepticum*, *M. synoviae* și *M. meleagridis* sensibile la tiamulin.

Evaluarea riscurilor

Pe parcursul acestei sesizări și având în vedere obiectul procedurii, au fost prezentate date corespunzătoare în vederea susținerii următoarei posologii:

Porci

- dizenterie porcină cauzată de *B. hyodysenteriae* sau spirochetoză de colon porcină (colită) cauzată de *B. pilosicoli*: 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 19,6 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic în apa de băut a porcilor timp de 3-5 zile consecutive, în funcție de severitatea infecției și/sau de durata bolii.
- Valorile crescute ale CMI pentru izolatele de *B. hyodysenteriae* obținute în diferite state membre ale Uniunii Europene generează motive de îngrijorare, întrucât a rămas doar un număr limitat de antimicrobiene pentru tratamentul dizenteriei porcine; enteropatie proliferativă porcină (ileită) cauzată de *L. intracellularis*: 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 19,6 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic în apa de băut a porcilor timp de 5 zile consecutive;
- pneumonie enzootică cauzată de *M. hyopneumoniae*, inclusiv infecțiile complicate de *Pasteurella multocida*, sau pleuropneumonie cauzată de *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 44,4 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic timp de 5 zile consecutive.

Pui

- boală respiratorie cronică cauzată de *M. gallisepticum* și aerosaculită și sinovită infecțioasă cauzate de *M. synoviae*: 25 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 55,6 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic pe o perioadă de 3-5 zile consecutive.

Curcani

- sinuzită infecțioasă și aerosaculită cauzate de *M. gallisepticum*, *M. synoviae* și *M. meleagridis*: 40 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 88,9 mg produs)/kg greutate corporală administrat zilnic pe o perioadă de 3-5 zile consecutive.

Indicațiile și regimurile de dozare armonizate recomandate nu au fost extinse și, în consecință, utilizarea produsului conform recomandărilor din informațiile referitoare la produs nu ar trebui să ducă la o expunere crescută pentru mediu.

Denagard 45 % este în general bine tolerat la speciile țintă, iar informațiile referitoare la produs conțin informații corespunzătoare. Siguranța animalului țintă poate fi compromisă în cazul administrării accidentale de ionofori, cum ar fi monensin, salinomycin și narazin. Informațiile referitoare la produs conțin formulările corespunzătoare.

Riscul pentru utilizatori este asociat cu potențialul de contaminare a ochilor utilizatorului și cu expunerea topică a pielii atunci când are loc prepararea produsului pentru administrare. În informațiile referitoare la produs au fost introduse recomandări corespunzătoare pentru reducerea riscului.

Pe baza datelor disponibile privind depleția reziduurilor, se recomandă următoarele perioade de așteptare:

Porci

- Carne și organe: 2 zile [când doza administrată este de 8,8 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 19,6 mg produs)/kg greutate corporală]
- Carne și organe: 4 zile [când doza administrată este de 20 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalentul a 44,4 mg produs)/kg greutate corporală]

Pui

- Carne și organe: 2 zile
- Ouă: zero zile

Curcani

- Carne și organe: 6 zile

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Versiunea armonizată a informațiilor referitoare la produs pentru Denagard 45 % conține informațiile necesare pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a produsului. Informațiile includ precizarea agenților patogeni țintă, înlocuirea indicației privind prevenirea cu metafilaxia și recomandări clare privind doza, exprimate în mg tiamulin hidrogen fumarat/kg greutate corporală pentru fiecare specie țintă și pentru fiecare indicație, precum și recomandări privind utilizarea prudentă a medicamentelor antimicrobiene de uz veterinar autorizate în UE. Utilizatorilor li se recomandă să ia măsuri de precauție corespunzătoare atunci când manipulează produsul, pentru a evita expunerea. În informațiile referitoare la produs este inclusă o contraindicație privind anumiți ionofori specifici. Perioadele de așteptare au fost revizuite ca urmare a evaluării datelor disponibile privind depleția reziduurilor, pentru a garanta siguranța consumatorilor.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

S-a demonstrat că produsul este eficace în tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*, al spirochetozei de colon porcine (colită) cauzate de *B. pilosicoli* și al enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *L. intracellularis*. Valorile crescute ale CMI pentru izolatele de *B. hyodysenteriae* obținute în diferite state membre ale Uniunii Europene generează motive de îngrijorare, întrucât pentru tratamentul dizenteriei porcine mai există doar un număr limitat de antimicrobiene.

De asemenea, s-a demonstrat că Denagard 45 % este eficace în tratamentul pneumoniei enzootice cauzate de *M. hyopneumoniae*, inclusiv al infecțiilor complicate cu *Pasteurella multocida*. Situația în privința rezistenței acestor agenți patogeni se consideră a fi favorabilă. Denagard 45 % este eficace și în tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *A. pleuropneumoniae* la porci.

Există puține dovezi de reacții adverse grave, cu excepția cazului în care produsul se utilizează împreună cu ionoforii coccidiostatici incompatibili monensin, salinomycin și narazin. În măsura în care se evită asocierea cu acești ionofori, în special la puii de carne, Denagard 45 % s-a dovedit a fi sigur și eficace în tratamentul aerosaculitei, al sinovitei și al sinuzitei cauzate de *M. gallisepticum*, de *M. synoviae* și/sau de *M. meleagridis* la pui și la curcani. Este posibil ca aportul de apă să scadă la pui și la curcani în timpul administrării tiamulinului în apa de băut și nu trebuie depășită o rată de includere de 250 ppm.

S-a considerat că riscurile pentru utilizatori sunt scăzute și că în informațiile referitoare la produs sunt incluse informații adecvate pentru a garanta siguranța utilizatorului.

Au fost stabilite perioade de așteptare corespunzătoare, pentru a garanta siguranța consumatorilor.

În general, raportul beneficiu-risc pentru Denagard 45 % se consideră a fi pozitiv, sub rezerva efectuării modificărilor recomandate în informațiile referitoare la produs (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- CVMP a considerat că domeniul de aplicare al procedurii de sesizare consta în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate, în ansamblu,

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Denagard 45 % și denumirile asociate, conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Annex III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

Denagard 450 mg/g, granule de administrat în apa potabilă pentru porci, găini și curci

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: Tiamulin hidrogenfumarat 450 mg/g
(echivalent cu tiamulin 365 mg/g)

Excipienți:

Pentru lista completă a excipienților, vezi secțiunea 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule de administrat în apa potabilă
Granule de culoare albă până la galben pal.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Porci
Găini
Curci

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Porci

- i) Tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.
- ii) Tratamentul spirochetozei colonului la porci (colită) cauzate de *Brachyspira pilosicoli* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.
- iii) Tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *Lawsonia intracellularis* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.
- iv) Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice produse de *Mycoplasma hyopneumoniae* și complicate de *Pasteurella multocida* sensibile la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.
- v) Pentru tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

Găini

Tratamentul și metafilaxia bolii cronice respiratorii cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și aerosaculitei și sinovitei infecțioase cauzate *Mycoplasma synoviae* sensibile la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

Curci

Tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și aerosaculitei cauzate de *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Mycoplasma meleagridis* sensibile la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

4.3 Contraindicații

Nu se utilizează pentru porci și păsări cărora este posibil să li se administreze produse care conțin monensin, salinomycin sau narasin în timpul tratamentului cu tiamulin sau timp de cel puțin 7 zile înainte sau după tratamentul cu tiamulin. Acest lucru poate determina scăderea severă în greutate sau decesul.

Nu se administrează în caz de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la excipienți.

Vezi secțiunea 4.8 pentru informații privind interacțiunea dintre tiamulin și ionofori.

4.4 Atenționări speciale pentru utilizare pentru fiecare specie țintă

Animalele cu aport scăzut de apă și/sau stare generală alterată trebuie să fie tratate pe cale parenterală.

Aportul de apă poate fi scăzut în timpul administrării de tiamulin la păsări. Pare să existe o relație de dependență față de concentrație, în condițiile în care 500 mg de tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 1,1 g produs) în 4 litri de apă reduc aportul cu aproximativ 10% și 500 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 1.11 g produs) reduc aportul cu 15% la găini. Nu pare să aibă niciun efect advers asupra stării generale a păsărilor sau a eficacității produsului medicinal veterinar, însă aportul de apă trebuie monitorizat la intervale frecvente, în special când vremea este caldă. La curci, scăderea este mai marcată, cu o reducere de aproximativ 20% și prin urmare se recomandă să nu se depășească o concentrație de 500 mg tiamulin hidrogenfumarat în 2 litri de apă de băut.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul se va baza pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) despre sensibilitatea bacteriilor țintă.

Utilizarea incorectă a produsului medicinal veterinar poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tiamulin.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

În timpul manipulării produsului medicinal veterinar trebuie purtat echipament personal de protecție, care constă în ochelari de protecție și mănuși, pentru a evita contaminarea ochilor utilizatorilor și expunerea topică a pielii. Din cauza proprietăților iritante, se recomandă, de asemenea, purtarea unei măști de protecție contra prafului, pentru a reduce la minimum expunerea prin inhalare.

În caz de expunere sau scurgere accidentală pe piele, zona afectată trebuie spălată cu apă și săpun. În cazul contactului accidental cu ochii, ochii se vor ține deschiși și se vor spăla cu jet de apă.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la tiamulin trebuie să administreze produsul medicinal veterinar cu precauție.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

La porci în cazuri rare pot să apară eriteme sau edeme ușoare ale pielii, ca urmare a utilizării de tiamulin.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Gestație și lactație

Poate fi administrat la porci pe durata gestației și lactației.

Păsări ouătoare

Poate fi administrat la găinile ouătoare și la găinile și curcile pentru reproducție.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

S-a demonstrat că tiamulinul interacționează cu ionoforii cum sunt monensin, salinomycin sau narasin și poate determina semne care nu pot fi distinse de intoxicația cu ionofori.

Animalelor nu trebuie să li se administreze produse care conțin monensin, salinomycin sau narasin în timpul tratamentului cu tiamulin sau cu cel puțin șapte zile înainte sau după tratamentul cu tiamulin. Consecințele posibile sunt încetinirea severă a creșterii, ataxia, paralizia sau decesul.

Dacă apar semne de interacțiune, se va opri imediat și administrarea apei medicamentate cu tiamulin și a furajelor contaminate cu ionofore. Furajele trebuie îndepărtate și înlocuite cu furaje proaspete care nu conțin anticoccidienele monensin, salinomycin sau narasin.

Utilizarea concomitentă a tiamulinului și a anticoccidienelelor ionofore divalente lasalocid și semduramicin nu pare să provoace nicio interacțiune; cu toate acestea, utilizarea concomitentă a maduramicinului poate duce la încetinirea ușoară până la moderată a creșterii la puii de găină. Situația este tranzitorie, iar revenirea are loc de obicei în interval de 3-5 zile după întreruperea tratamentului cu tiamulin.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Ghid pentru prepararea soluțiilor de produs

Atunci când medicamentați cantități mari de apă, pregătiți mai întâi o soluție concentrată și apoi diluați până la obținerea concentrației finale necesare.

În fiecare zi trebuie preparată o soluție proaspătă de apă medicamentată cu tiamulin.

Pentru asigurarea unei dozări corecte trebuie determinată cu acuratețe greutatea corporală a animalelor ori de câte ori este posibil, pentru a evita subdozarea.

Aportul de apă medicamentată depinde de starea clinică a animalelor. Pentru a obține dozajul corect, concentrația de tiamulin trebuie ajustată corespunzător.

Pentru evitarea interacțiunilor dintre inofori și tiamulin, medicul veterinar și fermierul trebuie să verifice ca pe eticheta furajului să nu fie înscris că acesta conține salinomycin, monensin și narasin. Pentru găini și curci, pentru a evita interacțiunile dintre ionoforii incompatibili monensin, narasin, și salinomycin și tiamulin, morile care produc furajul pentru păsări trebuie să fie notificate că se va utiliza tiamulin și că aceste anticoccidiene nu trebuie incluse în furaje sau să contamineze furajul. Furajul trebuie să fie testat pentru ionofori înainte de utilizare dacă există suspiciunea că s-a produs contaminarea furajului.

Dacă apare o interacțiune, se oprește imediat tratamentul cu tiamulin și se înlocuiește cu apă de băut proaspătă. Se îndepărtează furajul contaminat cât de repede posibil și se înlocuiește cu furaj care nu conține ionofori incompatibili cu tiamulin.

Dozajul produsului care va fi încorporat trebuie stabilit conform următoarei formule:

$$\frac{\text{Doza (mg produs pe kg greutate corporală pe zi)} \times \text{Greutatea corporală medie (kg) a animalelor care vor fi tratate}}{\text{Consumul zilnic mediu de apă (în litri) pe animal pe zi}} = \text{___ mg produs pe litru de apă de băut}$$

Porci

i) Tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*

Doza este de 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, administrat în apa de băut a porcilor timp de 3 până la 5 zile consecutive, în funcție de gravitatea infecției și/sau durata bolii.

ii) Tratamentul spirochetozei colonului la porci (colită) cauzate de *Brachyspira pilosicoli*

Doza este de 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, administrat în apa de băut a porcilor timp de 3 până la 5 zile consecutive, în funcție de gravitatea infecției și/sau durata bolii.

iii) Tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *Lawsonia intracellularis*

Doza este de 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, administrat în apa de băut a porcilor timp de 5 zile consecutive.

iv) Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice produse de *Mycoplasma hyopneumoniae* și complicate de *Pasteurella multocida*

Doza este de 20 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 44,4 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, timp de 5 zile consecutive.

v) Tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Doza este de 20 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 44,4 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, timp de 5 zile consecutive.

Găini

Tratamentul și metafilaxia bolii cronice respiratorii cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și aerosaculitei și sinovitei infecțioase cauzate *Mycoplasma synoviae*

Doza este de 25 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 55,6 mg de produs)/kg greutate corporală zilnic, administrat în apa de băut timp de 3 până la 5 zile consecutive.

Curci

Tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și aerosaculitei cauzate de *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Mycoplasma meleagridis*

Doza este de 40 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 88,9 mg de produs)/kg greutate corporală zilnic, administrat în apa de băut timp de 3 până la 5 zile consecutive.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

La porci, dozele orale unice de 100 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală administrate au cauzat tahipnee și disconfort abdominal. La 150 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală nu s-au observat efecte asupra sistemului nervos central, cu excepția tranchilizării. La 55 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală administrat zilnic timp de 14 zile, au apărut o salivatie tranzitorie și o ușoară iritație gastrică. Se consideră că tiamulinul are un indice terapeutic adecvat la porci și nu s-a stabilit o doză minimă letală.

Referitor la găini, există un indice terapeutic înalt la tiamulin și probabilitatea apariției unei supradozări este îndepărtată, mai ales că aportul de apă și, în consecință, aportul de tiamulin este redus dacă se administrează concentrații anormal de mari. DL₅ este de 1090 mg/kg greutate corporală pentru puii de găină și 840 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală pentru curci.

Semnele clinice de toxicitate acută la pui sunt: vocalizarea, spasmele clonice și postura laterală, și la curci: spasmele clonice, postura laterală sau dorsală, sialoreea și ptoza.

Dacă apar semnele unei intoxicații acute se îndepărtează prompt apa medicamentată și se înlocuiește cu apă proaspătă.

4.11 Timp de așteptare

Porci

Carne și organe: 2 zile (8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală)

Carne și organe: 4 zile (20 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 44,4 mg de produs)/kg greutate corporală)

Găini

Carne și organe: 2 zile

Ouă: Zero zile

Curci

Carne și organe: 6 zile

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: Antibacteriene de uz sistemic / Pleuromutiline / tiamulin

Codul veterinar ATC: QJ01XQ01

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Tiamulinul a demonstrat un nivel ridicat de activitate in vitro împotriva micoplasmei porcine și aviare, ca și împotriva bacteriilor Gram-pozitive aerobe (streptococi și stafilococi), anaerobe (*Clostridia* spp.), a bacteriilor Gram-negative anaerobe (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Bacteroides* spp. și *Fusobacterium* spp.) și a bacteriilor Gram-negative aerobe (*Actinobacillus pleuropneumoniae*).

S-a demonstrat că tiamulinul acționează la nivelul ribozomal 70S, iar locul primar de legare este la nivelul subunității 50S. Se pare că inhibă producerea de proteine microbiene prin producerea de complexe de inițiere inactivate biochimic, ceea ce împiedică alungirea lanțului polipeptidic. Concentrațiile bactericide pot fi atinse, însă variază de la o bacterie la alta. Poate fi suficientă o concentrație egală cu dublul concentrației minime inhibitorii pentru *B. hyodysenteriae* și *A. pleuropneumoniae*, dar poate fi necesară o valoare de 50 -100 mai mari decât valoarea bacteriostatică pentru *Staphylococcus aureus*. Distribuția CMI pentru tiamulin împotriva *Brachyspira hyodysenteriae*

este bimodal, acest fapt sugerând sensibilitatea redusă a unor tulpini la tiamulin. Datorită constrângerilor tehnice, sensibilitatea *Lawsonia intracellularis* este dificil de testat *in vitro*.

5.2 Particularități farmacocinetice

Porci

La porci, tiamulinul hidrogenfumarat se absoarbe bine (mai mult de 90 %) după administrare orală și este distribuit în tot corpul. După o doză unică orală de 10 și 25 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală C_{max} a fost de 1,03 $\mu\text{g/ml}$ și respectiv 1,82 $\mu\text{g/ml}$ în ser prin analiză microbiologică, iar T_{max} a fost de 2 ore în ambele cazuri. S-a demonstrat că tiamulinul se concentrează în plămâni, în leucocitele polimorfonucleare și de asemenea, în ficat, unde este metabolizat și excretat (70 - 85 %) în bilă, cantitatea rămasă fiind excretată pe cale renală (15 - 30 %). Tiamulinul rămas neabsorbit sau metabolizat, trece prin intestin spre colon. Concentrațiile de tiamulin la nivelul colonului sunt estimate la 3,41 $\mu\text{g/ml}$ după administrarea de tiamulin hidrogenfumarat de la doza de 8,8 mg/kg greutate corporală.

Găini

La pui, tiamulinul se absoarbe bine (70 - 95 %) după administrare orală și atinge concentrațiile maxime în 2 - 4 ore (T_{max} în 2,85 ore). După o doză unică 50 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală C_{max} a fost de 4,02 $\mu\text{g/ml}$ în ser prin analiză microbiologică și după o doză de 25 mg/kg a fost de 1,86 $\mu\text{g/ml}$. În apa de băut, concentrația de 250 ppm (0,025 %) tiamulin hidrogenfumarat a determinat o concentrație serică continuă pe parcursul a 48 de ore de tratament de 0,78 $\mu\text{g/ml}$ (între 1,4 - 0,45 $\mu\text{g/ml}$), iar concentrația de 125 ppm (0,0125%) a asigurat 0,38 $\mu\text{g/ml}$ (între 0,65 - 0,2 $\mu\text{g/ml}$) la puii de găină cu vârsta de opt săptămâni. Legarea de proteine a fost de aproximativ 45%. Are distribuție largă în organism și se concentrează în ficat și rinichi (căile de excreție) și plămâni (de 30 ori concentrația serică). Excreția se realizează în principal pe cale biliară (55 - 65 %) sau renală (15 - 30 %), mai ales ca metaboliți preponderent inactivi microbiologic și este relativ rapidă, 99 % din doză fiind eliminată în 48 de ore.

Curci

La curci, concentrația serică de tiamulin hidrogenfumarat este scăzută după o doză unică de 50 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală determină o C_{max} de 3,02 $\mu\text{g/ml}$ în ser, iar după o doză unică de 25 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală determină o C_{max} de 1,46 $\mu\text{g/ml}$. Aceste concentrații au fost atinse la 2 - 4 ore de la administrare. La păsările pentru reproducție cărora li s-a administrat o doză de 0,025 % tiamulin hidrogenfumarat, media concentrației serice a fost de 0,36 $\mu\text{g/ml}$ (între 0,22 - 0,5 $\mu\text{g/ml}$). Legarea de proteinele serice a fost de aproximativ 50%.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat

6.2 Incompatibilități majore

Nu se cunosc.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: 3 ani.

Perioada de valabilitate după deschiderea ambalajului primar: 3 luni.

Perioada de valabilitate după diluare conform indicațiilor: 24 ore.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Plicuri din folie de aluminiu de 55,6 g și 111,2 g.

Pungi preformate de 1112 g, 5000 g

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa la nivel național.

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa la nivel național.

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIREA AUTORIZAȚIEI

A se completa la nivel național.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

A se completa la nivel național.

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

Se va elibera numai pe bază de rețeta veterinară.

ANEXA III
ETICHETARE ȘI PROSPECT

A. COMBINAȚIE ETICHETĂ – PROSPECT

**INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR - COMBINAȚIE
ETICHETĂ – PROSPECT**

PUNGĂ DIN ALUMINIU LAMINAT

1. Numele și adresa deținătorului autorizației de comercializare și a deținătorului autorizației de fabricare, responsabil pentru eliberarea seriilor de produs, dacă sunt diferite

Deținătorul autorizației de comercializare:

A se completa la nivel național.

Producătorul responsabil pentru eliberarea seriei:

Elanco France SAS
26 Rue de la Chapelle
68330 Huningue
Franța

2. Denumirea produsului medicinal veterinar

Denagard 450 mg/g, granule de administrat în apa potabilă pentru găini, curci și porci
Tiamulin hidrogenfumarat

3. Declarația substanțelor active și a altor ingrediente

Fiecare g de produs conține:
Tiamulin hidrogenfumarat 450 mg

4. Forma farmaceutică

Granule de administrat în apa potabilă
Granule de culoare albă până la galben pal.

5. Dimensiunea ambalajului

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

6. Indicații

Porci

- Tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin.

- Tratamentul spirochetozei colonului la porci (colită) cauzate de *Brachyspira pilosicoli* sensibilă la tiamulin.
- Tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *Lawsonia intracellularis* sensibilă la tiamulin.
- Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice produse de *Mycoplasma hyopneumoniae* și complicate de *Pasteurella multocida* sensibile la tiamulin.
- Pentru tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

Găini

Tratamentul și metafilaxia bolii cronice respiratorii cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și aerosaculitei și sinovitei infecțioase cauzate *Mycoplasma synoviae* sensibile la tiamulin.

Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

Curci

Tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și aerosaculitei cauzate de *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Mycoplasma meleagridis* sensibile la tiamulin.

Prezența bolii în efectiv trebuie să fie confirmată înainte de utilizarea produsului.

7. Contraindicații

Nu se utilizează pentru porci și păsări cărora este posibil să li se administreze produse care conțin monensin, salinomycin sau narasin în timpul tratamentului cu tiamulin sau timp de cel puțin 7 zile înainte sau după tratamentul cu tiamulin. Acest lucru poate determina scăderea severă în greutate sau decesul.

Nu se administrează în caz de hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la excipienți.

8. Reacții adverse

La porci în cazuri rare pot să apară eriteme sau edeme ușoare ale pielii, ca urmare a utilizării de tiamulin.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale tratate care prezintă reacții adverse)
- frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 100 animale tratate)
- mai puțin frecvente (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 1000 animale tratate)
- rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale din 10 000 animale tratate)
- foarte rare (mai puțin de 1 animal din 10 000 animale tratate, inclusiv raportările izolate).

Dacă observați orice reacție adversă, chiar și cele care nu sunt deja incluse în acest prospect sau credeți că medicamentul nu a avut efect vă rugăm să informați medicul veterinar.

9. Specii țintă

Porci
Găini
Curci

10. Mod și cale de administrare

Utilizare în apa potabilă.

Ghid pentru prepararea soluțiilor de produs

Atunci când medicamentați cantități mari de apă, pregătiți mai întâi o soluție concentrată și apoi diluați până la obținerea concentrației finale necesare.

În fiecare zi trebuie preparată o soluție proaspătă de apă medicamentată cu tiamulin.

Pentru asigurarea unei dozări corecte trebuie determinată cu acuratețe greutatea corporală a animalelor ori de câte ori este posibil, pentru a evita subdozarea.

Aportul de apă medicamentată depinde de starea clinică a animalelor. Pentru a obține dozajul corect, concentrația de tiamulin trebuie ajustată corespunzător.

Dozajul produsului care va fi încorporat trebuie stabilit conform următoarei formule:

$$\frac{\text{Doza (mg produs pe kg greutate corporală pe zi)}}{\text{Greutatea corporală medie (kg) a animalelor care vor fi tratate}} \times \text{X} = \text{___ mg produs pe litru de apă de băut}$$

Consumul zilnic mediu de apă (în litri) pe animal pe zi

Porci

i) Tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*

Doza este de 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, administrat în apa de băut a porcilor timp de 3 până la 5 zile consecutive, în funcție de gravitatea infecției și/sau durata bolii.

ii) Tratamentul spirochetozei colonului la porci (colită) cauzate de *Brachyspira pilosicoli*

Doza este de 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, administrat în apa de băut a porcilor timp de 3 până la 5 zile consecutive, în funcție de gravitatea infecției și/sau durata bolii.

iii) Tratamentul enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzate de *Lawsonia intracellularis*

Doza este de 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, administrat în apa de băut a porcilor timp de 5 zile consecutive.

iv) Tratamentul și metafilaxia pneumoniei enzootice produse de *Mycoplasma hyopneumoniae* și complicate de *Pasteurella multocida*

Doza este de 20 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 44,4 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, timp de 5 zile consecutive.

v) Tratamentul pleuropneumoniei cauzate de *Actinobacillus pleuropneumoniae*

Doza este de 20 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 44,4 mg de produs)/kg greutate corporală pe zi, timp de 5 zile consecutive.

Găini

Tratamentul și metafilaxia bolii cronice respiratorii cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și aerosaculitei și sinovitei infecțioase cauzate *Mycoplasma synoviae*

Doza este de 25 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 55,6 mg de produs)/kg greutate corporală zilnic, administrat în apa de băut timp de 3 până la 5 zile consecutive.

Curci

Tratamentul și metafilaxia sinuzitei infecțioase și aerosaculitei cauzate de *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* și *Mycoplasma meleagridis*

Doza este de 40 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 88,9 mg de produs)/kg greutate corporală zilnic, administrat în apa de băut timp de 3 până la 5 zile consecutive.

11. Recomandări privind administrarea corectă

Pentru evitarea interacțiunilor dintre inofori și tiamulin, medicul veterinar și fermierul trebuie să verifice ca pe eticheta furajului să nu fie înscris că acesta conține salinomycin, monensin și narasin. Pentru găini și curci, pentru a evita interacțiunile dintre ionoforii incompatibili monensin, narasin, și salinomycin și tiamulin, morile care produc furajul pentru păsări trebuie să fie notificate că se va utiliza tiamulin și că aceste anticoccidienne nu trebuie incluse în furaje sau să contamineze furajul. Furajul trebuie să fie testat pentru ionofori înainte de utilizare dacă există suspiciunea că s-a produs contaminarea furajului.

Dacă apare o interacțiune, se oprește imediat tratamentul cu tiamulin și se înlocuiește cu apă de băut proaspătă. Se îndepărtează furajul contaminat cât de repede posibil și se înlocuiește cu furaj care nu conține ionofori incompatibili cu tiamulin.

12. Timp (Timp) de așteptare

Porci

Carne și organe: 2 zile (8,8 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 19,6 mg de produs)/kg greutate corporală)

Carne și organe: 4 zile (20 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 44,4 mg de produs)/ kg greutate corporală)

Găini

Carne și organe: 2 zile

Ouă: Zero zile

Curci

Carne și organe: 6 zile

13. Condiții speciale de depozitare

A se păstra la temperatură mai mică de 25°C.

A nu se utiliza acest produs veterinar după data expirării marcată pe etichetă după EXP.

14. Atenționare (atenționări) specială (speciale), după caz

Atenționări speciale pentru utilizare pentru fiecare specie țintă

Animalele cu aport scăzut de apă și/sau stare generală alterată trebuie să fie tratate pe cale parenterală.

Aportul de apă poate fi scăzut în timpul administrării de tiamulin la păsări. Pare să existe o relație de dependență față de concentrație, în condițiile în care 500 mg de tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 1,1 g produs) în 4 litri de apă reduc aportul cu aproximativ 10% și 500 mg tiamulin hidrogenfumarat (echivalent cu 1.11 g produs) reduc aportul cu 15% la găini. Nu pare să aibă niciun efect advers asupra stării generale a păsărilor sau a eficacității produsului medicinal veterinar, însă aportul de apă trebuie monitorizat la intervale frecvente, în special când vremea este caldă. La curci, scăderea este mai marcată, cu o reducere de aproximativ 20% și prin urmare se recomandă să nu se depășească o concentrație de 500 mg tiamulin hidrogenfumarat în 2 litri de apă de băut.

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea produsului trebuie să se bazeze pe testarea sensibilității bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul se va baza pe informațiile epidemiologice locale (regionale, la nivel de fermă) despre sensibilitatea bacteriilor țintă.

Utilizarea incorectă a produsului medicinal veterinar poate crește prevalența bacteriilor rezistente la tiamulin.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

În timpul manipulării produsului medicinal veterinar trebuie purtat echipament personal de protecție, care constă în ochelari de protecție și mănuși, pentru a evita contaminarea ochilor utilizatorilor și expunerea topică a pielii. Din cauza proprietăților iritante, se recomandă, de asemenea, purtarea unei măști de protecție contra prafului, pentru a reduce la minimum expunerea prin inhalare.

În caz de expunere sau scurgere accidentală pe piele, zona afectată trebuie spălată cu apă și săpun. În cazul contactului accidental cu ochii, ochii se vor ține deschiși și se vor spăla cu jet de apă.

În caz de ingestie accidentală solicitați imediat sfatul medicului și prezentați medicului prospectul produsului sau eticheta.

Persoanele cu hipersensibilitate cunoscută la tiamulin trebuie să administreze produsul medicinal veterinar cu precauție.

Gestație și lactație

Poate fi administrat la porci pe durata gestației și lactației.

Păsări ouătoare care produc ouă pentru consum uman

Poate fi administrat la găinile ouătoare și la găinile și curcile pentru reproducție.

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

S-a demonstrat că tiamulinul interacționează cu ionoforii cum sunt monensin, salinomycin sau narasin și poate determina semne care nu pot fi distinse de intoxicația cu ionofori.

Animalelor nu trebuie să li se administreze produse care conțin monensin, salinomycin sau narasin în timpul tratamentului cu tiamulin sau cu cel puțin șapte zile înainte sau după tratamentul cu tiamulin. Consecințele posibile sunt încetinirea severă a creșterii, ataxia, paralizia sau decesul.

Dacă apar semne de interacțiune, se va opri imediat și administrarea apei medicamentate cu tiamulin și a furajelor contaminate cu ionofore. Furajele trebuie îndepărtate și înlocuite cu furaje proaspete care nu conțin anticoccidienele monensin, salinomycin sau narasin.

Utilizarea concomitentă a tiamulinului și a anticoccidienelor ionofore divalente lasalocid și semduramicin nu pare să provoace nicio interacțiune; cu toate acestea, utilizarea concomitentă a maduramicinului poate duce la încetinirea ușoară până la moderată a creșterii la puii de găină. Situația este tranzitorie, iar revenirea are loc de obicei în interval de 3-5 zile după întreruperea tratamentului cu tiamulin.

Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

La porci, dozele orale unice de 100 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală administrate au cauzat tahipnee și disconfort abdominal. La 150 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală nu s-au observat efecte asupra sistemului nervos central, cu excepția tranchilizării. La 55 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală administrat zilnic timp de 14 zile, au apărut o salivație tranzitorie și o ușoară iritație gastrică. Se consideră că tiamulinul are un indice terapeutic adecvat la porci și nu s-a stabilit o doză minimă letală.

Referitor la găini, există un indice terapeutic înalt la tiamulin și probabilitatea apariției unei supradozări este îndepărtată, mai ales că aportul de apă și, în consecință, aportul de tiamulin este redus dacă se administrează concentrații anormal de mari. DL₅ este de 1090 mg/kg greutate corporală pentru puii de găină și 840 mg tiamulin hidrogenfumarat/kg greutate corporală pentru curci. Semnele clinice de toxicitate acută la pui sunt: vocalizarea, spasmele clonice și postura laterală, și la curci: spasmele clonice, postura laterală sau dorsală, sialoreea și ptoza. Dacă apar semnele unei intoxicații acute se îndepărtează prompt apa medicamentată și se înlocuiește cu apă proaspătă.

Incompatibilități majore

Nu se cunosc.

15. Precauții speciale pentru eliminarea produselor neutilizate sau a deșeurilor, după caz

Materialele neutilizate se vor elimina conform cerințelor locale.

16. Data ultimei revizuri a etichetei

A se completa la nivel național.

17. Alte informații

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.

18. Mențiunea „numai pentru uz veterinar” și condiții sau restricții privind eliberarea și utilizare, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

19. Mențiunea „a nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor”

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

20. Data expirării

EXP (lună/an)

Perioada de valabilitate după deschiderea ambalajului primar: 3 luni.

Perioada de valabilitate după diluare conform indicațiilor: 24 ore.

21. Numărul autorizației de comercializare

A se completa la nivel național.

22. Numărul de fabricație al seriei de produs

Serie Lot (număr)