

## **Príloha I**

**Zoznam názvov veterinárneho lieku, liekovej formy, sily veterinárneho lieku, druhov zvierat, spôsobu podávania a držiteľov rozhodnutia o registrácii v členských štátoch Európskej únie**

| Členský štát EÚ/EHP | Držiteľ rozhodnutia o registrácii   | Názov  | Účinná látka                    | Sila lieku | Lieková forma                           | Cieľové druhy  | Spôsob podania lieku                  |
|---------------------|---|--|---------------------------------|------------|---|--|---------------------------------------|
| Rakúsko             | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 450 mg/g<br>Granulat zum Eingeben<br>über das Trinkwasser | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g   | Granulát                                | Ošípané, kurčatá,<br>morky   | Perorálne                             |
| Belgicko            | VMD nv<br>Hoge Mauw 900<br>2370 Arendonk<br>Belgicko  | Tiamutin 45% Pigs  | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g   | Granulát na<br>podanie v pitnej<br>vode | Ošípané  | Perorálne                             |
| Belgicko            | VMD nv<br>Hoge Mauw 900<br>2370 Arendonk<br>Belgicko  | Tiamutin 45% Chicken-<br>Turkey                                    | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g   | Granulát na<br>podanie v pitnej<br>vode | Kurčatá, morky   | Perorálne                             |
| Belgicko            | VMD nv<br>Hoge Mauw 900<br>2370 Arendonk<br>Belgicko  | Tiamutin 45% Pigs-<br>Chicken-Turkey                               | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g   | Granulát na<br>podanie v pitnej<br>vode | Ošípané, kurčatá,<br>morky   | Perorálne                             |
| Česká republika     | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | DENAGARD 450 mg/g<br>granule pro přípravu<br>perorálního roztoku   | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g   | Granulát na<br>podanie v pitnej<br>vode | Ošípané, kurčatá<br>(brojlery, mládky,<br>nosnice, rodičovský<br>materiál), morky<br>(výkrm a plemenné<br>morky) | Perorálne                             |
| Fínsko              | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard vet 450<br>mg/g rakeet                                    | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g   | Granulát                                | Ošípané  | Perorálne<br>podanie<br>v pitnej vode |

| Členský štát EÚ/EHP | Držiteľ rozhodnutia o registrácii   | Názov  | Účinná látka                    | Sila lieku                            | Lieková forma                           | Cieľové druhy              | Spôsob podania lieku                       |
|---------------------|---|--|---------------------------------|---------------------------------------|---|----------------------------|--|
| Nemecko             | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 45%<br>Granulat                                 | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 45% w/w<br>(36.4%<br>tiamulin<br>w/w) | Granulát                                | Ošípané, kurčatá,<br>morky | V pitnej vode                              |
| Nemecko             | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 45% oral  | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 45% w/w<br>(36.4%<br>tiamulin<br>w/w) | Granulát                                | Ošípané                    | Podanie<br>v pitnej vode<br>alebo v krmive |
| Grécko              | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | DENAGARD 45%,<br>κοκκία για πόσιμο<br>διάλυμα            | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g                              | Granulát na<br>perorálny roztok         | Ošípané, kurčatá,<br>morky | Perorálne                                  |
| Maďarsko            | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 45%<br>granulátum belsőleges<br>oldathoz A.U.V. | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g                              | Granulát na<br>podanie v pitnej<br>vode | Ošípané, kurčatá,<br>morky | Podanie<br>v pitnej vode                   |
| Taliansko           | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | DENAGARD 45%   | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g                              | Prášok na<br>podanie v pitnej<br>vode   | Ošípané, kurčatá           | Perorálne                                  |
| Lotyšsko            | Novartis Animal Health<br>d.o.o.<br>Verovškova 57<br>1000 Ljubljana<br>Slovinsko                              | Denagard 45% WSG   | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g                              | Vo vode<br>rozpuštný<br>granulát        | Ošípané, kurčatá,<br>morky | Podanie<br>v pitnej vode                   |

| Členský štát EÚ/EHP | Držiteľ rozhodnutia o registrácii   | Názov  | Účinná látka              | Sila lieku                                  | Lieková forma                     | Cieľové druhy  | Spôsob podania lieku             |
|---------------------|---|--|---------------------------|---|-----------------------------------|--|----------------------------------|
| Litva               | Novartis Animal Health d.o.o.<br>Verovškova 57<br>1000 Ljubljana<br>Slovinsko                                 | DENAGARD 45 %, vandenyje tirpios granulės                      | tiamulín hydrogén fumarát | 450 mg/g, correspond s to 365 mg tiamulin/g | Vo vode rozpustný granulát        | Ošípané, kurčatá (brojlery, mládky, nosnice/rodičovský materiál), morky (výkrm a plemenné morky) | Perorálne                        |
| Holandsko           | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen                     | tiamulín hydrogén fumarát | 450 mg/g                                    | Granulát na podanie v pitnej vode | Ošípané, kurčatá   | Perorálne                        |
| Poľsko              | Novartis Animal Health d.o.o.<br>Verovškova 57<br>1000 Ljubljana<br>Slovinsko                                 | Denagard 45% granulata dla świń, kur i indyków                 | tiamulín hydrogén fumarát | 450 mg/g                                    | Granulát                          | Ošípané, kurčatá, morky  | Perorálne použitie               |
| Portugalsko         | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus | tiamulín hydrogén fumarát | 450 mg/g                                    | Perorálny granulát                | Ošípané, kurčatá (brojlery, mládky, nosnice/rodičovský materiál), morky (výkrm a plemenné morky) | Perorálne, podanie v pitnej vode |
| Rumunsko            | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 45%   | tiamulín hydrogén fumarát | 45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product  | Granulát na podanie v pitnej vode | Ošípané, kurčatá (brojlery, mládky, nosnice/rodičovský materiál), morky (výkrm a plemenné morky) | Podanie v pitnej vode            |

| <b>Členský štát EÚ/EHP</b> | <b>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</b>  | <b>Názov</b>   | <b>Účinná látka</b>             | <b>Sila lieku</b> | <b>Lieková forma</b>                    | <b>Cieľové druhy</b>   | <b>Spôsob podania lieku</b> |
|----------------------------|---|--|---------------------------------|-------------------|---|--|-----------------------------|
| Slovenská republika        | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 450 mg/g<br>granulát na perorálny<br>roztok | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g          | Granulát na<br>perorálny roztok         | Ošípané, kurčatá<br>(brojlery, nosnice a<br>rodičovský<br>materiál), morky | Perorálne                   |
| Španielsko                 | Elanco Europe Ltd.<br>Lilly House, Priestley Road<br>Basingstoke, Hampshire<br>RG24 9NL<br>Spojené kráľovstvo | Denagard 450 mg/g<br>Granulado Oral                  | tiamulín<br>hydrogén<br>fumarát | 450 mg/g          | Granulát na<br>podanie v pitnej<br>vode | Ošípané, kurčatá,<br>morky   | Perorálne                   |

## **Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne  
charakteristických vlastností lieku, označení obalu  
a písomnej informácii pre používateľov**

# Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Denagard 45 % a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

## 1. Úvod

Denagard 45% a súvisiace názvy sú veterinárne lieky vo forme granulátu na použitie v pitnej vode pre ošípané, kurčatá a morky, obsahujúce 450 mg tiamulín hydrogénfumarátu ako účinnej látky na jeden gram lieku. Tiamulín hydrogénfumarát je semisyntetické bakteriostatické antibiotikum patriace do pleuromutilínovej skupiny antibiotík inhibujúce bakteriálnu syntézu proteínov s účinkom na ribozomálnej úrovni. Preukázala sa vysoká úroveň účinku tiamulínu *in vitro* proti druhu *Mykoplasma* u ošípaných a vtákov, ako aj proti grampozitívnym aeróbom (streptokoky a stafylokoky), anaeróbom (klostrídie), gramnegatívnym anaeróbom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) a gramnegatívnym aeróbom (*Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida*).

Dňa 25. augusta 2015 Nemecko predložilo výboru CVMP/Európskej agentúre pre lieky oznámenie o postúpení veci v súlade s článkom 34 ods. 1 smernice 2001/82/ES pre liek Denagard 45 % a súvisiace názvy (ďalej len „Denagard 45 %“). Nemecko predložilo túto vec z dôvodu odlišných vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov EÚ, čo viedlo k nezhodám v informáciách o lieku Denagard 45 %.

Hlavné oblasti nezhôd v existujúcich informáciách o lieku sa týkajú cieľových druhov, indikácií, dávkovania a ochranných lehôt.

## 2. Diskusia o dostupných údajoch

### Cieľový druh ošípané, indikácie a dávkovanie

Liečba prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* citlivým na tiamulín. Prítomnosť ochorenia v stáde sa musí stanoviť pred použitím lieku.

- *Dávkovanie: 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne v pitnej vode pre ošípané počas 3 až 5 dní nasledujúcich za sebou v závislosti od závažnosti infekcie a/alebo trvania ochorenia.*

Indikácia na liečbu prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* bola prehodnotená na základe preskúmania literatúry a chránených údajov o citlivosti *in vitro* a starých klinických štúdií.

V európskych izolátoch získaných v rokoch 1990 – 2012 boli hodnoty minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) v rozsahu  $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$  –  $> 16 \mu\text{g/ml}$ , pričom hodnoty MIC<sub>50</sub> boli v rozsahu  $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$  –  $4 \mu\text{g/ml}$  a hodnoty MIC<sub>90</sub> boli v rozsahu  $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$  –  $> 16 \mu\text{g/ml}$ . Epidemiologická hraničná hodnota alebo hodnota MIC divého typu bola približne  $0,5 \mu\text{g/ml}$ , zatiaľ čo sa zdá, že hodnoty MIC pre rezistenciu sa začínajú pri hodnote  $> 2,0 \mu\text{g/ml}$ . Zvýšené hodnoty MIC proti izolátom mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* v rôznych európskych členských štátoch vyvolávajú obavu, pretože na liečbu prasacej dyzentérie sú k dispozícii len obmedzené antimikrobiálne lieky.

Klinická účinnosť pri liečbe prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* sa preukázala v dvoch štúdiách, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, a v sérii šiestich terénnych skúšaní. V týchto štúdiách boli dávky vyjadrené ako koncentrácie v pitnej vode. Skutočné dávky v mg/kg telesnej hmotnosti sa mohli len odhadnúť. Pri podávaní 60 ppm tiamulín hydrogénfumarátu,

čo zodpovedá 8 – 9 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti, počas troch až piatich dní infikovaným ošípaným sa preukázalo významné zlepšenie klinických parametrov, patologických príznakov a odstránenie mikroorganizmu *B. hyodysenteriae*.

Na základe týchto údajov dospel výbor CVMP k záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas troch až piatich dní idúcich po sebe je účinný pri liečbe prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae*.

Liečba prasacej črevnej spirochetózy (kolitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *Brachyspira pilosicoli* citlivým na tiamulín. Prítomnosť ochorenia v stáde sa musí stanoviť pred použitím lieku.

- *Dávkovanie: 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne v pitnej vode pre ošípané počas 3 až 5 dní nasledujúcich za sebou v závislosti od závažnosti infekcie a/alebo trvania ochorenia.*

Indikácia prasacia črevná spirochetóza (kolitída) zapríčinená mikroorganizmom *B. pilosicoli* bola podporená údajmi o citlivosti *in vitro* a terénnymi štúdiami.

Citlivosť mikroorganizmu *B. pilosicoli* na tiamulín sa skúmala v troch štúdiách.

Testovalo sa 93 izolátov mikroorganizmu *B. pilosicoli* získaných vo Švédsku (Pringle *a kol.* 2006<sup>1</sup>), 33 izolátov získaných v Spojenom kráľovstve, Španielsku a Nemecku (chránené údaje držiteľa povolenia na uvedenie na trh, 2008), ako aj 324 izolátov získaných vo Švédsku v rokoch 2002 – 2010 (Pringle *a kol.* 2012<sup>2</sup>). Hodnoty MIC v týchto štúdiách boli v rozsahu  $\leq 0,008 - 64 \mu\text{g/ml}$ , pričom hodnoty MIC<sub>50</sub> boli v rozsahu  $\leq 0,062 \mu\text{g/ml} - 0,125 \mu\text{g/ml}$  a hodnoty MIC<sub>90</sub> boli v rozsahu  $0,25 \mu\text{g/ml} - 8 \mu\text{g/ml}$ . Epidemiologická hraničná hodnota alebo hodnota MIC divého typu bola približne  $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ , zatiaľ čo sa zdá, že hodnoty MIC pre rezistenciu sa začali pri hodnote  $0,5 \mu\text{g/ml}$  (mutant prvého kroku) a pri  $4,0 \mu\text{g/ml}$  (mutant druhého kroku) (chránené údaje držiteľa povolenia na uvedenie na trh, 2008).

Klinická účinnosť pri liečbe prasacej črevnej spirochetózy (kolitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *B. pilosicoli* sa preukázala v troch terénnych skúšaních. Tiamulín v mierach inklúzie 100 ppm (čo zodpovedá 5 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti) a dávke 8 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti sa podával počas piatich až desiatich dní. U liečených zvierat sa preukázalo významné zlepšenie klinických parametrov, ako sú skóre hnačky, účinnosť konverzie krmiva alebo priemerný denný prírastok, a šírenie baktérií sa úplne zastavilo (neskúmalo sa vo všetkých štúdiách). Neboli k dispozícii konkrétne štúdie, v ktorých by sa skúmala umelá infekcia.

Na základe týchto údajov dospel výbor CVMP k záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas troch až piatich dní idúcich po sebe je účinný pri liečbe prasacej črevnej spirochetózy (kolitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *B. pilosicoli*.

Liečba prasacej proliferatívnej enteropatie (ileitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *Lawsonia intracellularis* citlivým na tiamulín. Prítomnosť ochorenia v stáde sa musí stanoviť pred použitím lieku.

- *Dávkovanie: 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne v pitnej vode pre ošípané počas 5 dní nasledujúcich za sebou.*

<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.



Indikácia liečba prasacej proliferatívnej enteropatie (ileitídy) zapríčinenej mikroorganizmom *L. intracellularis* bola podporená údajmi o citlivosti *in vitro*, štúdiami, v ktorých sa skúmala umelá infekcia a terénnym skúšaním.

Testovanie citlivosti mikroorganizmu *L. intracellularis* je náročné, lebo je to obligátny intracelulárny organizmus. Dostupné údaje o citlivosti *in vitro* na podporu indikácie sú obmedzené. McOrist *a kol.* (1995)<sup>3</sup> skúmali tri kmene mikroorganizmu *L. intracellularis* s cieľom zistiť intracelulárnu MIC (iMIC) a extracelulárnu MIC (eMIC) tiamulínu 4 µg/ml. McOrist a Gebhart (1995)<sup>4</sup> zistili u ďalšieho kmeňa intracelulárnu minimálnu baktericídnu koncentráciu (iMBC) <2 µg/ml. Wattanaphansak *a kol.* (2009)<sup>5</sup> testovali 10 izolátov mikroorganizmu *L. intracellularis* (šesť z USA, štyri z Európy). Hodnota iMIC<sub>50</sub> bola 0,125 µg/ml, hodnota iMIC<sub>90</sub> bola 0,125 µg/ml s rozsahom hodnôt iMIC 0,125 – 0,5 µg/ml. Hodnota eMIC<sub>50</sub> bola 4,0 µg/ml, hodnota eMIC<sub>90</sub> bola 8,0 µg/ml s rozsahom hodnôt eMIC 1,0-32 µg/ml. Vzhľadom na všetky dostupné údaje sa epidemiologická hraničná hodnota preukázala na úrovni 0,5 µg/ml, zatiaľ čo u skupiny menej citlivých kmeňov je ≥2,0 µg/ml. Nedávno sa testovali ďalšie izoláty z Kórey (Yeh *a kol.*, 2011)<sup>6</sup>, Brazílie a Thajska (chránené údaje držiteľa povolenia na uvedenie na trh, 2016). Niekoľko izolátov z Kórey a Thajska môže mať vyššie hodnoty iMIC, než predtým uvádzali v EÚ a USA Wattanaphansak *a kol.* (2009). Z toho vyplýva, že sa môže vyskytnúť znížená citlivosť jednotlivých kmeňov mikroorganizmu *Lawsonia*, ale keďže v EÚ neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti súvisiace s neúspešnou liečbou ileitídy, naznačuje to, že takáto znížená citlivosť sa v EÚ nerozvinula vo veľkej miere. Všetky údaje o MIC tiamulínu určené pre dostupné kmene mikroorganizmu *Lawsonia* v EÚ sú nižšie než odhadnutý obsah tiamulínu v ileu 0,63 µg/ml.

Klinická účinnosť pri liečbe prasacej proliferatívnej enteropatie (ileitídy) zapríčinenej mikroorganizmom *L. intracellularis* sa preukázala v troch štúdiách, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, a v jednom terénnom skúšaní. V týchto štúdiách boli dávky vyjadrené ako koncentrácie v pitnej vode. Skutočné dávky v mg/kg telesnej hmotnosti sa odhadli na 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti. Tieto dávky podávané počas piatich dní spôsobili významné zlepšenie klinických parametrov (napr. účinnosť konverzie krmiva, priemerný denný prírastok, skóre hnačky) a patologických príznakov, hoci úplné odstránenie mikroorganizmu *L. intracellularis* sa nedosiahlo.

Na základe týchto údajov dospel výbor CVMP k záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas piatich dní nasledujúcich za sebou je účinný pri liečbe prasacej proliferatívnej enteropatie (ileitídy) zapríčinenej mikroorganizmom *L. intracellularis*.

Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie zapríčinenej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae* citlivým na tiamulín vrátane infekcií komplikovaných mikroorganizmom *Pasteurella multocida*. Prítomnosť ochorenia v stáde sa musí stanoviť pred použitím lieku.

- *Dávkovanie: 20 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas 5 dní nasledujúcich za sebou.*

Indikácia na liečbu a metafylaxiu enzootickej pneumónie zapríčinenej mikroorganizmom *M. hyopneumoniae* vrátane infekcií komplikovaných mikroorganizmom *P. multocida* bola podporená

<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.

údajmi o citlivosti *in vitro* z európskeho projektu MycoPath I, chránenými klinickými štúdiami a literatúrou.

V európskych izolátoch bol tiamulín veľmi účinný proti mikroorganizmu *M. hyopneumoniae*, pričom hodnota MIC<sub>50</sub> bola 0,016 µg/ml, hodnota MIC<sub>90</sub> bola 0,062 µg/ml a rozsah hodnôt MIC bol 0,002 – 0,125 µg/ml (projekt MycoPath I, 2014). Podobné zistenia boli hlásené z ďalších štúdií vykonaných v rokoch 1997 – 2014, pričom hodnoty MIC<sub>50</sub> boli v rozsahu ≤0,015 µg/ml – 0,06 µg/ml, hodnoty MIC<sub>90</sub> boli v rozsahu 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml a hodnoty MIC boli v rozsahu 0,002 – 0,125 µg/ml. Vzorce citlivosti zistené v týchto štúdiách predstavovali vzorce divého typu, z čoho vyplýva, že v skúmanom období sa nevyvinula žiadna rezistencia.

Liečba enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *M. hyopneumoniae* sa skúmala v dvoch štúdiách, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, a v sérii ôsmich terénnych skúšaní. Podávané dávky boli v rozsahu 8,8 – 20 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti počas 5 dní. Predpokladalo sa, že nižšie dávky 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti vyvolávajú inhibičný/bakteriostatický účinok na úrovni MIC<sub>90</sub>. Vyššie dávky podávané v pitnej vode vyvolali mykoplazmatický účinok na úrovni MIC<sub>90</sub>, zníženie pľúcnych lézií a v niektorých prípadoch viedli k odstráneniu mikroorganizmu.

Na základe týchto údajov dospel výbor CVMP k záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 20 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas piatich dní nasledujúcich za sebou je účinný pri liečbe a metafylaxii enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *M. hyopneumoniae* vrátane infekcií komplikovaných mikroorganizmom *P. multocida*.

Liečba pleuropneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivým na tiamulín. Prítomnosť ochorenia v stáde sa musí stanoviť pred použitím lieku.

- *Dávkovanie: 20 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas 5 dní nasledujúcich za sebou.*

Indikácia pleuropneumónia zapríčinená mikroorganizmom *A. pleuropneumoniae* bola podporená údajmi o citlivosti *in vitro* a štúdiami, v ktorých sa skúmala umelá infekcia.

V európskych izolátoch zhromaždených v rokoch 2009 – 2012 v rámci projektu VetPath III sa získali tieto hodnoty MIC pre tiamulín: MIC<sub>50</sub> 8,0 µg/ml, MIC<sub>90</sub> 16 µg/ml, pričom hodnoty MIC boli v rozsahu 2,0 – 16 µg/ml. Hodnota MIC<sub>50</sub> sa považovala za vysokú, izoláty však predstavovali vzorec citlivosti divého typu, z čoho vyplýva neprítomnosť rezistencie. Údaje hlásené z ďalších štúdií (Felmingham, 2009<sup>7</sup>; Kucerova *a kol.*, 2011<sup>8</sup>) potvrdzujú tieto zistenia, pričom hodnota MIC<sub>50</sub> bola 8 µg/ml a hodnota MIC<sub>90</sub> bola 16 µg/ml a rozsah hodnôt MIC bol 0,25-16 µg/ml a 0,5 – 64 µg/ml. Hodnoty MIC pre tiamulín sú oproti mikroorganizmu *A. pleuropneumoniae* vysoké. Zo vzorca citlivosti na jeden režim vyplynulo, že doteraz sa vyvinula len mierna rezistencia. Za epidemiologickú hraničnú hodnotu sa považovalo 16 µg/ml, čo zodpovedá súčasnej norme Inštitútu pre klinické a laboratórne normy (CLSI) (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Uskutočnili sa štúdie, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, s použitím podielov zapracovania tiamulínu v pitnej vode v rozsahu 120 – 180 ppm, čo zodpovedá dávkam 20 – 40 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti. Pri nižších dávkach (20 mg) sa pozorovalo zníženie mortality, zmenšenie priemernej veľkosti oblasti pľúcnej lézie a opätovná izolácia mikroorganizmu *A. pleuropneumoniae*, nie však úplné klinické uzdravenie. Pri vyšších dávkach (40 mg) sa

<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.

nepozorovali žiadne úmrtia, významne znížené skóre pľúcnych lézií, ani opätovná izolácia mikroorganizmu *A. pleuropneumoniae*, z čoho vyplýva silný baktericídny účinok.

Na základe týchto údajov dospel výbor CVMP k záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 20 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas piatich dní nasledujúcich za sebou je účinný pri liečbe pleuropneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *A. pleuropneumoniae*.

### **Cieľový druh kurčatá, indikácie a dávkovanie**

Liečba a metafylaxia chronického respiračného ochorenia zapríčineného mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum*, aerosakulitídy a infekčnej synovitídy zapríčinených mikroorganizmom *Mycoplasma synoviae* citlivým na tiamulín. Prítomnosť ochorenia v krdli sa musí stanoviť pred použitím lieku.

- *Dávkovanie: 25 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 55,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas 3 až 5 dní nasledujúcich za sebou.*

Indikácie u kurčiat boli podporené údajmi o citlivosti *in vitro* z troch štúdií, rôznymi štúdiami, v ktorých sa skúmali umelé infekcie a terénnymi štúdiami.

Citlivosť mikroorganizmov *M. gallisepticum* a *M. synoviae* z kurčiat a moriek *in vitro* sa testovala v dvoch štúdiách s izolátmi z európskych členských štátov získaných v rokoch 2005 – 2007 a 2010 – 2013, a v jednej štúdii s globálnymi izolátmi získanými pred rokom 1997. Podľa starších európskych údajov sa zistil širší rozsah hodnôt MIC pre mikroorganizmus *M. gallisepticum* ( $\leq 0,004$  –  $> 256$   $\mu\text{g/ml}$ ), pričom hodnota MIC<sub>50</sub> bola 0,008  $\mu\text{g/ml}$  a hodnota MIC<sub>90</sub> bola 1  $\mu\text{g/ml}$ . Izolovali sa tri rôzne multirezistentné kmene. V prípade mikroorganizmu *M. synoviae* bol rozsah hodnôt MIC 0,004 – 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , pričom hodnota MIC<sub>50</sub> bola 0,125  $\mu\text{g/ml}$  a hodnota MIC<sub>90</sub> bola 0,25  $\mu\text{g/ml}$ .

U novších európskych kmeňov a starších globálnych izolátov boli rozsahy hodnôt MIC podobné ako v prípade mikroorganizmu *M. gallisepticum*, a to 0,001 – 0,037  $\mu\text{g/ml}$ , pričom hodnoty MIC<sub>50</sub> boli v rozsahu 0,001 – 0,008  $\mu\text{g/ml}$  a hodnoty MIC<sub>90</sub> boli v rozsahu 0,025 – 0,031  $\mu\text{g/ml}$ . Nezistili sa žiadne rezistentné kmene. V prípade mikroorganizmu *M. synoviae* bol rozsah hodnôt MIC 0,05 – 0,5  $\mu\text{g/ml}$ , pričom hodnoty MIC<sub>50</sub> boli 0,1  $\mu\text{g/ml}$  a hodnoty MIC<sub>90</sub> boli 0,25  $\mu\text{g/ml}$ .

Na podporu indikácie „liečba a metafylaxia chronického respiračného ochorenia zapríčineného mikroorganizmom *M. gallisepticum*“ bolo predložených deväť starších štúdií, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, a tri staré terénne štúdie.

Uskutočnili sa štúdie, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, s použitím podielov zapracovania tiamulínu v pitnej vode v rozsahu 60 – 250 ppm, alebo odhadnutých dávok v rozsahu 10 – 64,2 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti. V terénnych skúšaní sa tiamulín podával v podieloch zapracovania 125 – 250 ppm a odhadnutých dávkach 13,3 – 32,5 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti počas troch dní. Pri podávaní dávok iba 10 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti sondou sa dosiahli vynikajúce mikrobiologické výsledky, ak sa liek použil na prevenciu/metaflaxiu, na liečbu však boli potrebné oveľa vyššie dávky. Pri podávaní dávky 250 ppm tiamulín hydrogénfumarátu počas troch dní sa preukázalo významné zlepšenie klinických parametrov, patologických príznakov a odstránenie mikroorganizmu *M. gallisepticum*.

Na základe týchto údajov dospel výbor CVMP k záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 25 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 55,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas troch až piatich dní idúcich po sebe je účinný pri liečbe a metafylaxii chronického respiračného ochorenia zapríčineného mikroorganizmom *M. gallisepticum*.

Pokiaľ ide o indikáciu „liečba a metafylaxia aerosakulitídy a infekčnej synovitídy zapríčinených mikroorganizmom *M. synoviae*“, na podporu boli predložené dve štúdie, v ktorých sa skúmala

umelá infekcia, dve staré štúdie a jedna nová terénna štúdia. Uskutočnili sa štúdie, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, s použitím podielov zapracovania tiamulínu v pitnej vode v rozsahu 60 – 250 ppm alebo odhadnutých dávok 15,4 – 64,2 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti. V terénnych skúšaní sa tiamulín podával v podieloch zapracovania 125 – 250 ppm alebo v denných dávkach 12,7 – 59,7 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti počas troch dní. Pri podávaní dávok iba 10 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti sondou sa dosiahli vynikajúce mikrobiologické výsledky, keď sa liek použil na prevenciu/metaflaxiu, na liečbu však boli potrebné oveľa vyššie dávky. Expozícia tiamulínu v teréne pri navrhutej miere dávky okolo 25 mg/kg telesnej hmotnosti viedla k 100 % mikrobiologickej odpovedi.

Výbor CVMP súhlasil s tým, že aj keď sú k dispozícii obmedzené údaje pre mikroorganizmus *M. synoviae* v porovnaní s mikroorganizmom *M. gallisepticum*, dostupné informácie z predložených štúdií sú dostatočné na podporu záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 25 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 55,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas troch až piatich dní idúcich po sebe je účinný pri liečbe a metafylaxii aerosakulitídy a infekčnej synovitídy zapríčinených mikroorganizmom *M. synoviae*.

### **Cieľový druh morky, indikácie a dávkovanie**

Liečba a metafylaxia infekčnej sinusitídy a aerosakulitídy zapríčinených mikroorganizmami *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* ciltivými na tiamulín. Prítomnosť ochorenia v krdli sa musí stanoviť pred použitím lieku.

- *Dávkovanie: 40 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 88,9 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas 3 až 5 dní nasledujúcich za sebou.*

Indikácie u moriek boli podporené údajmi o citlivosti *in vitro* z tých istých troch štúdií ako u kurčiat a obmedzenými údajmi o citlivosti v prípade mikroorganizmu *M. meleagridis*, obmedzeným počtom štúdií, v ktorých sa skúmala umelá infekcia, terénnymi štúdiami a niekoľkými správami o prípadoch, ktoré boli uverejnené koncom sedemdesiatych rokov a začiatkom osemdesiatych rokov minulého storočia.

Citlivosť (údaje o MIC) mikroorganizmov *M. gallisepticum* a *M. synoviae* z morky na tiamulín sa uvádza vyššie s údajmi o citlivosti *in vitro* u kurčiat. V prípade piatich izolátov mikroorganizmu *M. meleagridis* z Francúzska boli hodnoty MIC v rozsahu 0,03 – 0,06 µg/ml. Nové izoláty z mikroorganizmu *M. meleagridis* je ťažké získať, keďže tento mikroorganizmus sa odstránil u väčšiny chovných krdľov a v teréne sa vyskytuje len zriedka.

Liečba a metafylaxia infekčnej sinusitídy a aerosakulitídy boli podporené tromi štúdiami, v ktorých sa skúmala umelá infekcia a ktoré už boli diskutované v prípade kurčiat, a dvoma terénnymi skúšaniami. Tiamulín sa podával počas troch dní sondou v dávke 20 – 30 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti alebo v pitnej vode. Ak sa podával v pitnej vode v dávkach 125, 250 alebo 500 ppm, odhadnuté dávkovanie bolo v rozsahu iba 22 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti až maximálne 102 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti. V klinických výsledkoch sa zistila určitá odchýlka, pričom sa uvádzalo zníženie príjmu vody s tiamulínom v pitnej vode. Zníženie počtu lézií a zníženie mikrobiologickej opätovnej izolácie bolo v rozsahu 55 % – 100 % pri prevencii/metafylaxii, ale pri liečbe infekcií zapríčinených mikroorganizmom *M. gallisepticum* bol tento rozsah iba 33 % – 67 %. V ďalších štúdiách sa preukázalo 95 % zníženie lézií pri prevencii a 74 % počas liečby pri navrhutej dávke približne 40 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti podávaného v pitnej vode. Z klinických prípadových hlásení vyplynulo, že infekcia zapríčinená mikroorganizmom *M. synoviae* sa v jednej francúzskej štúdii liečila účinne a v štúdiách z Maďarska a Spojeného kráľovstva sa preukázalo, že infekcie zapríčinené mikroorganizmom *M. meleagridis* sa takisto liečili účinne, pričom sa pozorovalo zmiernenie klinických príznakov, aerosakulitídy a sinusitídy.

Na základe týchto údajov výbor CVMP dospel k záveru, že liek Denagard 45 % v dávke 40 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 88,9 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti počas troch až piatich dní nidúcich po sebe je účinný pri liečbe a metafylaxii infekčnej sinusitídy a aerosakulitídy zapríčinených mikroorganizmami *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivými na tiamulín.

### Ochranné lehoty

V prípade ošípaných boli predložené príslušné údaje zo štúdie spĺňajúcej požiadavky správnej laboratórnej praxe na vyvodenie ochranných lehôt pre jedlé tkanivá pre dva rôzne dávkovacie režimy. V prípade nižšej dávky (8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti počas piatich dní) sa uskutočnila štúdia u 20 ošípaných liečených prostredníctvom pitnej vody v terénnych podmienkach. Zvieratá sa pitvali 0 hodín, 24 hodín, 36 hodín a 48 hodín po poslednej liečbe a celá pečeň sa analyzovala na 8- $\alpha$ -hydroxymutilín na základe analytickej metódy GC. Údaje o rezíduách v pečeni boli podrobené log-lineárnej regresii s použitím výpočtového programu WT1.4 a výsledná ochranná lehota bola 42 hodín, zaokrúhlená na dva dni.

Pre vyššie dávkovanie (20 mg tiamulín hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti počas piatich dní) bola predložená štúdia vyčerpávania rezíduí spĺňajúca požiadavky správnej laboratórnej praxe, v rámci ktorej sa použil biologicky rovnocenný liek obsahujúci 125 mg tiamulín hydrogénfumarátu na ml (Tiamutin 12,5 % roztok). Ošípané boli liečené určenou dávkou a boli zabitú 24 hodín, 3 dni, 4 dni, 5 dní a 6 dní po poslednom podaní lieku. Od každej ošípanej sa odobrali vzorky pečene a svaly, ktoré sa analyzovali na 8- $\alpha$ -hydroxymutilín s použitím schválenej analytickej metódy LCMS-MS. Ochranná lehota 4 dni sa vypočítala na základe koncentrácie rezíduí v pečenej tkanive s použitím výpočtového programu WT1.4 a nastavením hodnôt pod limitom kvantifikácie (LOQ) na 1/2 LOQ podľa poznámky výboru CVMP k usmerneniu „Prístup k harmonizácii ochranných lehôt“ (EMA/CVMP/036/95)<sup>9</sup>.

U kurčiat-nosníc sa uskutočnila štúdia vyčerpávania rezíduí spĺňajúca požiadavky správnej laboratórnej praxe. Zvieratá dostávali priemernú dávku 29 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti počas piatich dní prostredníctvom pitnej vody; táto dávka prekročovala indikovanú dávku (25 mg tiamulín hydrogénfumarátu). Vzorky vajec sa odoberali dvakrát denne. Skupiny vtákov boli zabitú 0 hodín, 8 hodín, 1 deň, 2 dni, 3 dni a 5 dní po vysadení liečby a kvôli analýze rezíduí sa odobrali vzorky zo svaly (zmiešané vzorky z prs a nohy), pečene, kože a podkožného tuku. Pre jedlé tkanivá sa na základe koncentrácie rezíduí v pečeni s použitím výpočtového programu WT1.4 vypočítala ochranná lehota 26,2 hodiny, zaokrúhlená na 2 dni. Rezíduá vo vajciach boli vo všetkých časových bodoch oveľa nižšie než MRL. Hoci usmernenie VICH GL48 k štúdiám na vyhodnotenie metabolizmu a kinetiky rezíduí veterinárnych liekov u druhov zvierat určených na produkciu potravín (štúdie vyčerpávania markerových rezíduí na stanovenie ochranných lehôt lieku) (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) odporúča odber vzoriek vajec aspoň 12 dní po skončení liečby, z údajov dvoch ďalších štúdií (jednej, v ktorej sa zisťoval účinok podobný tiamulínu pomocou mikrobiologickej metódy a druhej, v ktorej sa zisťovali celkové rádioaktívne rezíduá) vyplýva, že maximálne hladiny tiamulínu vo vajciach sa dosiahnu ihneď po skončení liečby, a preto nie sú žiadne obavy, že zvýšené hladiny tiamulínu vo vajciach sa vyskytnú v časových bodoch mimo tých, ktoré sa namerali v hlavnej štúdií vyčerpávania rezíduí. V prípade vajec sa preto akceptuje ochranná lehota nula dní.

Pokiaľ ide o mäso a vnútornosti z morky, bola predložená štúdia vyčerpávania rezíduí spĺňajúca požiadavky správnej laboratórnej praxe. Zvieratá boli liečené určenou dávkou (40 mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas 5 dní) a zabitú 0 hodín, 8 hodín, 1 deň, 2 dni a 3 dni po liečbe a odobrali sa vzorky z kostrového svaly, kože a podkožného tuku, ako aj z pečene. Ochranné lehoty sa vypočítali na základe koncentrácie rezíduí v pečeni a s

<sup>9</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004428.pdf)

použitím intervalu tolerancie 99/95 zodpovedajúceho jednej koncentrácii rezíduí nad MRL na tretí deň po liečbe, čo vedie k ochrannej lehote 6 dní vypočítanej pomocou výpočtového programu WT1.4.

### 3. Posúdenie prínosu a rizika

#### Úvod

Denagard 45 % je veterinárny liek vo forme granulátu na použitie v pitnej vode pre ošípané, kurčatá a morky, obsahujúci 450 mg tiamulín hydrogénfumarátu na gram lieku. Liek bol povolený v 16 členských štátoch EÚ.

Konštatovalo sa, že pre liek Denagard 45 % a súvisiace názvy nie sú v členských štátoch k dispozícii rovnaké informácie o lieku, pokiaľ ide napr. o cieľové druhy, indikácie, dávkovanie a ochranné lehoty.

#### Posúdenie prínosu

Počas tohto predloženia podnetu boli predložené primerané údaje na podporu týchto indikácií:

##### Ošípané

- Liečba prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* citlivým na tiamulín.
- Liečba prasacej črevnej spirochetózy (kolitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *B. pilosicoli* citlivým na tiamulín.
- Liečba prasacej proliferatívnej enteropatie (ileitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *L. intracellularis* citlivým na tiamulín.
- Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *M. hyopneumoniae* citlivým na tiamulín vrátane infekcií komplikovaných mikroorganizmom *Pasteurella multocida*.
- Liečba pleuropneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *A. pleuropneumoniae* citlivým na tiamulín.

##### Kurčatá

- Liečba a metafylaxia chronického respiračného ochorenia zapríčineného mikroorganizmom *M. gallisepticum*, aerosakulitídy a infekčnej synovitídy zapríčinených mikroorganizmom *M. synoviae* citlivým na tiamulín.

##### Morky

- Liečba a metafylaxia infekčnej sinusitídy a aerosakulitídy zapríčinených mikroorganizmami *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis* citlivými na tiamulín.

#### Posúdenie rizík

Počas tohto predloženia podnetu boli s ohľadom na rozsah postupu predložené primerané údaje na podporu tohto dávkovania:

##### Ošípané

- Prasacia dyzentéria zapríčinená mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* alebo prasacia črevná spirochetóza (kolitída) zapríčinená mikroorganizmom *B. pilosicoli*: 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne v pitnej vode pre ošípané počas 3 až 5 dní nasledujúcich za sebou v závislosti od závažnosti infekcie a/alebo trvania ochorenia.

- Zvýšené hodnoty MIC proti izolátom mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* v rôznych európskych členských štátoch vyvolávajú obavu, pretože na liečbu prasacej dyzentérie sú k dispozícii len obmedzené antimikrobiálne lieky. Prasacia proliferatívna enteropatia (ileitída) zapríčinená mikroorganizmom *L. intracellularis*: 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne v pitnej vode pre ošípané počas 5 dní nasledujúcich za sebou.
- Enzootická pneumónia zapríčinená mikroorganizmom *M. hyopneumoniae* vrátane infekcií komplikovaných mikroorganizmom *Pasteurella multocida*, alebo pleuropneumónia zapríčinená mikroorganizmom *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas 5 dní nasledujúcich za sebou.

#### Kurčatá

- Chronické respiračné ochorenie zapríčinené mikroorganizmom *M. gallisepticum*, aerosakulitída a infekčná synovitída zapríčinené mikroorganizmom *M. synoviae*: 25 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 55,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas obdobia 3 až 5 dní nasledujúcich za sebou.

#### Morky

- Infekčná sinusitída a aerosakulitída zapríčinené mikroorganizmami *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a *M. meleagridis*: 40 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 88,9 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti podávaného denne počas obdobia 3 až 5 dní nasledujúcich za sebou.

Odporúčané harmonizované indikácie a dávkovacie režimy sa nerozšírili a používanie lieku podľa odporúčania v informáciách o lieku by preto nemalo viesť k zvýšenej expozícii životného prostredia.

Liek Denagard 45% je u cieľového druhu zvyčajne dobre tolerovaný a príslušné informácie sú uvedené v informáciách o lieku. Bezpečnosť cieľových zvierat môže byť narušená v prípade mimovoľného súbežného podávania ionofórov, ako je monenzín, salinomycín a narazín. V informáciách o lieku sú pridané zodpovedajúce znenia.

Riziko pre používateľov súvisí s možnou kontamináciou očí používateľa a s lokálnou expozíciou kože pri príprave lieku na podanie. V informáciách o lieku sa uviedlo príslušné usmernenie na zmiernenie tohto rizika.

Na základe dostupných údajov o vyčerpávaní rezíduí sa odporúčajú tieto ochranné lehoty:

#### Ošípané

- Mäso a vnútornosti: 2 dni (keď sa podáva dávka 8,8 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti)
- Mäso a vnútornosti: 4 dni (keď sa podáva dávka 20 mg tiamulín hydrogénfumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg lieku)/kg telesnej hmotnosti)

#### Kurčatá

- Mäso a vnútornosti: 2 dni
- Vajcia: Nula dní

#### Morky

- Mäso a vnútornosti: 6 dní

#### **Opatrenia na riadenie rizík alebo zmiernenie rizika**

Harmonizované informácie o lieku Denagard 45 % obsahujú potrebné informácie na zaistenie bezpečného a účinného používania lieku. To zahŕňa špecifikáciu cieľových patogénov, nahradenie

tvrdenia o prevencii tvrdením o metafylaxii a jasné odporúčania týkajúce sa dávkovania na základe mg tiamulín hydrogénfumarátu/kg telesnej hmotnosti pre každý cieľový druh a indikáciu, ako aj odporúčania týkajúce sa obozretného používania antimikrobiálnych veterinárnych liekov povolených v EÚ. Používateľom sa odporúča zaviesť príslušné opatrenia pri manipulácii s liekom, aby sa predišlo expozícii. V informáciách o lieku je uvedená kontraindikácia pre konkrétne ionofóry. Ochranné lehoty sa zmenili na základe posúdenia dostupných údajov o vyčerpávaní rezíduí s cieľom zaistiť bezpečnosť spotrebiteľov.

### **Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika**

Preukázalo sa, že liek je účinný pri liečbe prasacej dyzentérie zapríčinennej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae*, prasacej črevnej spirochetózy (kolitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *B. pilosicoli* a prasacej proliferatívnej enteropatie (ileitídy) zapríčinennej mikroorganizmom *L. intracellularis*. Zvýšené hodnoty MIC proti izolátom mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* v rôznych európskych členských štátoch vyvolávajú obavu, pretože na liečbu prasacej dyzentérie sú k dispozícii len obmedzené antimikrobiálne lieky.

Preukázalo sa, že liek Denagard 45 % je účinný aj pri liečbe enzootickej pneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *M. hyopneumoniae* vrátane infekcií komplikovaných mikroorganizmom *Pasteurella multocida*. Situácia týkajúca sa rezistencie týchto patogénov sa považuje za priaznivú. Liek Denagard 45 % je tiež účinný pri liečbe pleuropneumónie zapríčinennej mikroorganizmom *A. pleuropneumoniae* u ošípaných.

K dispozícii je málo dôkazov o závažných nežiaducich reakciách s výnimkou prípadu, keď sa liek používa s nekompatibilnými kokcidistatickými ionofórmi monenzínom, salinomycínom a narazínom. Ak sa predchádza kombinovanému používaniu s týmito ionofórmi, najmä u brojlerov, liek Denagard 45 % sa preukázal ako bezpečný a účinný pri liečbe aerosakulitídy, synovitídy a sinusitídy zapríčinených mikroorganizmami *M. gallisepticum*, *M. synoviae* a/alebo *M. meleagridis* u kurčiat a moriek. Príjem vody u kurčiat a moriek môže byť počas podávania tiamulínu v pitnej vode znížený, pričom sa nesmie prekročiť miera inklúzie 250 ppm.

Riziká pre používateľov sa považovali za nízke a v informáciách o lieku sú uvedené primerané informácie na zaistenie bezpečnosti pre používateľa.

Stanovili sa uspokojivé ochranné lehoty, ktoré zaisťujú bezpečnosť spotrebiteľov.

Celkový pomer prínosu a rizika lieku Denagard 45 % sa považuje za pozitívny s podmienkou odporúčaných zmien v informáciách o lieku (pozri prílohu III).

## **Odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov**

Keďže:

- výbor CVMP vzal na vedomie, že dôvodom predloženia podnetu je harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov, ktoré navrhli držiteľia povolenia na uvedenie na trh, a vzal na vedomie všetky celkové predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre liek Denagard 45 % a súvisiace názvy uvedené v prílohe I. Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III.



## **Príloha III**

### **Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov**

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

Denagard 450 mg/g granulát na podanie v pitnej vode pre ošípané, kurčatá a morky

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Účinná(-é) látka(-y): tiamulín hydrogén fumarát 450 mg/g  
(ekvivalentné 365 mg tiamulínu/g)

### Pomocné látky:

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na podanie v pitnej vode.  
Biely až svetložltý granulát.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Cieľové druhy

Ošípané.  
Kurčatá.  
Morky.

### 4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

#### Ošípané

i) Liečba dyzentérie u ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* citlivým na tiamulín. Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v čriede.

ii) Liečba prasacej spirochetózy hrubého čreva (kolitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira pilosicoli* citlivým na tiamulín. Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v čriede.

iii) Liečba prasacej proliferatívnej enteropatie hrubého čreva (ileitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Lawsonia intracellularis* citlivým na tiamulín. Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v čriede.

iv) Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae*, zahrňujúca infekcie komplikované mikroorganizmom *Pasteurella multocida* citlivým na tiamulín. Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v čriede.

v) Liečba pleuropneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivým na tiamulín. Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v čriede.

#### Kurčatá

Liečba a metafylaxia chronickej respiračnej choroby (CRD) spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum* a infekcie vzdušných vakov a infekčnej synovitídy spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma synoviae* citlivým na tiamulín. Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v krdli.

## Morky

Liečba a metafylaxia infekčnej sinusitídy a infekcie vzdušných vakov spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivým na tiamulín. Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v krdli.

### **4.3 Kontraindikácie**

Nepoužívajte u prasiat a vtákov, ktoré by mohli dostať lieky obsahujúce monenzín, narazín alebo salinomycín počas liečby, alebo aspoň sedem dní pred a po liečbe tiamulínom. Môže nastať závažná retardácia rastu alebo úhyn.

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

Informácie týkajúce sa interakcií medzi tiamulínom a ionofórmami nájdete v časti 4.8.

### **4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh**

Pri zníženom príjme vody a/alebo pri celkovom narušení zdravotného stavu je potrebné zvierať liečiť parenterálne.

Príjem vody sa môže u vtákov pri podávaní tiamulínu znížiť. Zdá sa, že je to závislé od koncentrácie, pričom u kurčiat koncentrácia 500 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 1,11 g prípravku) v 4 litroch vody znižuje príjem o približne 10 % a koncentrácia 500 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 1,11 g prípravku) v 2 litroch vody znižuje príjem o 15 %. Zdá sa, že nemá žiadne nežiaduce účinky na celkový fyzický stav hydiny ani na účinnosť veterinárnych liekov, avšak je potrebné často monitorovať príjem vody, hlavne pri vysokých teplotách. Pri morkách je to výraznejšie s približne 20 % znížením, a preto sa odporúča neprekračovať dávku 500 mg tiamulín hydrogén fumarátu v 2 litroch pitnej vody.

### **4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie**

#### Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Je potrebné založiť liečbu na testovaní citlivosti baktérií izolovaných zo zvierat'a. Ak to nie je možné, liečba musí byť založená na miestnej epidemiologickej situácii (resp. na úrovni regiónu a individuálnych fariem).

Nevhodné použitie veterinárneho lieku môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných na tiamulín.

#### Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Osobné ochranné prostriedky (ochranné okuliare a rukavice) sa majú použiť pri manipulácii s veterinárnym liekom, aby nedošlo ku kontaminácii očí a lokálnej expozícii pokožky. Vzhľadom na dráždivé vlastnosti sa tiež odporúča používať protiprachovú masku, aby sa minimalizovala expozícia vdychovaním.

V prípade expozície alebo náhodného kontaktu s pokožkou je potrebné postihnuté miesto umyť mydlom a vodou. V prípade náhodného zasiahnutia oka je potrebné otvorené oko vypláchnuť vodou.

V prípade náhodného požitia vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať obal lekárovi.

Ľudia so známou precitlivosťou na tiamulín by mali veterinárny liek podávať s opatrnosťou.

#### **4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)**

V veľmi zriedkavých prípadoch sa môže u ošípaných po použití tiamulínu vyskytnúť erytém alebo mierny edém.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

#### **4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky**

##### Gravidita a laktácia:

Môže sa použiť u ošípaných počas gravidity a laktácie.

##### Nosnice:

Môže sa použiť u nosníc počas znášky a u plemenných kurčiat a moriek.

#### **4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia**

Tiamulín vykazuje interakcie s ionofórmami ako sú monenzín, salinomycín a narazín, ktoré môžu vyústiť do príznakov nerozoznateľných od ionofórovej toxikózy. Počas podávania tiamulínu, alebo najmenej sedem dní pred a po liečbe tiamulínom, nesmú byť zvieratám podávané lieky obsahujúce monenzín, narazín alebo salinomycín. Môže dôjsť k silnej retardácii rastu, ataxii, paralýze alebo smrti.

Ak sa prejavia príznaky interakcie, ihneď zastavte podávanie pitnej vody s obsahom tiamulínu, a taktiež aj podávanie ionofórom kontaminovaného krmiva. Čo najskôr krmivo odstráňte a nahraďte ho čerstvým krmivom, ktoré neobsahuje antikokcidiká monenzín, salinomycín či narazín.

Súčasné používanie tiamulínu a bivalentných ionofórových antikokcidíkov lasalocidu a semduramicínu zrejme nespôsobuje žiadne interakcie, avšak súčasné používanie maduramicínu môže spôsobiť miernu až stredne závažnú retardáciu rastu u kurčiat. Stav je prechodný a náprava zvyčajne nastane do 3–5 dní po vysadení liečby tiamulínom.

#### **4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku**

##### Pokyny na prípravu nariedenia prípravku:

Pri podávaní vo veľkom objeme vody najprv pripravte koncentrovaný roztok, a potom ho rozriedte na požadovanú konečnú koncentráciu.

Každý deň je potrebné pripraviť čerstvú pitnú vodu s primiešaním tiamulínu.

Na zaistenie správneho dávkovania je potrebné, čo najpresnejšie stanoviť telesnú hmotnosť, aby sa predišlo poddávkovaniu. Príjem medikovanej vody závisí od klinického stavu zvierat. Na stanovenie správneho dávkovania je potrebné správne upraviť koncentráciu tiamulín hydrogén fumarátu.

V snahe zabrániť interakcii medzi ionofórmami a tiamulínom, by mali veterinárny lekár a farmár skontrolovať, či označenie krmiva neuvádza, že obsahuje salinomycín, monenzín a narazín. V prípade kurčiat a moriek, aby nedošlo k interakciám medzi nekompatibilnými ionofórmami monenzínom, narazínom a salinomycínom a tiamulínom, dodávateľ krmiva pre hydinu musí byť oboznámený so zámerom použiť tiamulín, a tieto látky nesmú byť pridávané do krmiva a krmivo nimi nesmie byť kontaminované.

Krmivo je potrebné pred použitím otestovať na prítomnosť ionofórov pre prípad podozrenia na kontamináciu krmiva.

Ak by nastala interakcia, okamžite prestaňte s podávaním tiamulínu do vody a vymeňte za čerstvú vodu.

Čo najskôr odstráňte kontaminované krmivo a nahraďte ho čerstvým krmivom, ktoré neobsahuje ionofóry, ktoré nie sú kompatibilné s tiamulínom.

Dávkovanie lieku je potrebné stanoviť na základe nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (mg prípravku na kg telesnej hmotnosti za deň)} \quad \times \quad \text{Priemerná telesná hmotnosť (kg) zvierat, ktoré sa majú liečiť}}{\text{Priemerná denná spotreba vody (v litroch) na zviera za deň}} = \text{___ mg prípravku na liter pitnej vody}$$

### Ošípané

i) Na liečbu dyzentérie u ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*. Dávka je 8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, denne podávaných v pitnej vode ošípaným počas 3 až 5 za sebou nasledujúcich dní v závislosti od závažnosti infekcie a/alebo trvania ochorenia.

ii) Na liečbu prasacej spirochetózy hrubého čreva (kolitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira pilosicoli*.

Dávka je 8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, denne podávaných v pitnej vode ošípaným počas 3 až 5 za sebou nasledujúcich dní v závislosti od závažnosti infekcie a/alebo trvania ochorenia.

iii) Na liečbu prasacej proliferatívnej enteropatie hrubého čreva (ileitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Lawsonia intracellularis*.

Dávka je 8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, denne podávaných v pitnej vode ošípaným počas 5 za sebou nasledujúcich dní.

iv) Na liečbu a metafylaxiu enzootickej pneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae*, zahrňujúcu infekciu komplikovanú mikroorganizmom *Pasteurella multocida* citlivým na tiamulín.

Dávka je 20 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, podávaná denne počas 5 za sebou nasledujúcich dní.

v) Na liečbu pleuropneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivým na tiamulín.

Dávka je 20 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, podávaná denne počas 5 za sebou nasledujúcich dní.

### Kurčatá

Na liečbu a metafylaxiu chronickej respiračnej choroby (CRD) spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum* a infekcie vzdušných vakov a infekčnej synovitídy spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma synoviae*.

Dávka je 25 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 55,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti denne, podávaná počas 3–5 za sebou nasledujúcich dní.

### Morky

Na liečbu a metafylaxiu infekčnej sinusitídy a infekcie vzdušných vakov spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis*.

Dávka je 40 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 88,9 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti denne, podávaná počas 3–5 za sebou nasledujúcich dní.

#### 4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá), ak sú potrebné

Jednorazové perorálne dávky 100 mg tiamulín hydrogén fumarátu/kg telesnej hmotnosti spôsobili u ošipaných zintenzívnenie dýchania (hyperpnoe) a bolesti zažívacieho ústrojenstva. Pri dávke 150 mg tiamulín hydrogén fumarátu/kg telesnej hmotnosti neboli pozorované žiadne účinky na CNS okrem sedatívneho. Pri dávke 55 mg tiamulín hydrogén fumarátu/kg telesnej hmotnosti denne počas 14 dní došlo k dočasnému slineniu a miernemu podráždeniu žalúdka. Tiamulín hydrogén fumarát má u ošipaných adekvátny terapeutický index a nebola stanovená minimálna letálna dávka.

Tiamulín hydrogén fumarát u hydiny má relatívne vysoký terapeutický index a pravdepodobnosť predávkovania sa považuje za veľmi nízku, hlavne preto, že pri podávaní abnormálne vysokých koncentrácií sa znižuje príjem vody, a teda aj príjem tiamulín hydrogén fumarátu. LD<sub>5</sub> je 1090 mg/kg telesnej hmotnosti u kurčiat a 840 mg/kg telesnej hmotnosti u moriek.

Klinické príznaky akútnej otravy u kurčiat sú – zvýšená hlučnosť, klonické kŕče a ležanie v laterálnej polohe a u moriek – klonické kŕče, laterálna a dorzálna poloha, slinenie a skleslosť.

Ak sa prejavia príznaky intoxikácie, ihneď zastavte podávanie medikovanej vody a vymeňte za čerstvú vodu.

#### 4.11 Ochranná (-é) lehota (-y)

##### Ošipané

Mäso a vnútornosti: 2 dni (8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti).

Mäso a vnútornosti: 4 dni (20 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti).

##### Kurčatá

Mäso a vnútornosti: 2 dni.

Vajcia: 0 dní.

##### Morky

Mäso a vnútornosti: 6 dní.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne liečivo pre systémové použitie/pleuromutilíny/tiamulín  
ATCvet kód: QJ01XQ01

Tiamulín je semisyntetické bakteriostatické antibiotikum patriace do skupiny pleuromutilínovej skupiny antibiotík inhibujúce bakteriálnu syntézu proteínov s účinkom na ribozomálnej úrovni.

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

U tiamulínu bola pozorovaná vysoká *in vitro* aktivita proti prasacím a vtáčim mykoplazmám ako aj proti grampozitívnym aeróbnym baktériám (streptokoky a stafylokoky), anaeróbnym baktériám (klostrídie) a gramnegatívnym anaeróbnym baktériám (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) a gramnegatívnym aeróbnym baktériám (*Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida*).

Tiamulín účinkuje na úrovni 70S ribozómu, pričom primárne väzobné miesto je na subjednotke 50S. Zdá sa, že inhibuje mikrobiálnu produkciu proteínov tým, že produkuje biochemicky inaktívne iniciačné komplexy, ktoré zabráňujú predlžovaniu polypeptidového reťazca.

Baktericídne koncentrácie je možné dosiahnuť, avšak líšia sa u jednotlivých baktérií. Tieto koncentrácie môžu byť len na úrovni 2-násobku MIC pri *Brachyspira hyodysenteriae* a *Actinobacillus pleuropneumoniae*, ale aj vysoké na úrovni 50–100-násobku bakteriostatickej koncentrácie pre *Staphylococcus aureus*. Distribúcia MIC pre tiamulín voči *Brachyspira hyodysenteriae* je bimodálna, čo naznačuje zníženú citlivosť niektorých kmeňov na tiamulín. Testovanie *in vitro* citlivosti *Lawsonia intracellularis* na tiamulín je vzhľadom na technické obmedzenia náročné.

## 5.2 Farmakokinetické údaje

### Ošípané

Tiamulín sa u prasiat po perorálnom podaní dobre absorbuje (viac ako 90 %) a distribuuje sa po celom tele. Po jednorazovej perorálnej dávke 10 mg a 25 mg tiamulínu/kg telesnej hmotnosti bol dosiahnutý  $C_{max}$  1,03 µg/ml a 1,82 µg/ml v sére resp. mikrobiologickým testom a  $t_{max}$  bol 2 hodiny pre obe dávky. Bolo zistené, že tiamulín sa koncentruje v pľúcach, v polymorfonukleárných leukocytoch a tiež v pečeni, kde sa metabolizuje a vylučuje (70–85 %) žľou, zvyšok sa vylučuje obličkami (15–30 %). Väzba na sérové proteíny je cca 30 %. Tiamulín, ktorý nebol absorbovaný alebo metabolizovaný, prechádza tenkým črevom do hrubého čreva, kde sa koncentruje. Koncentrácia tiamulínu v obsahu hrubého čreva sa odhaduje na 3,41 µg/ml pri podávaní tiamulín hydrogén fumarátu v dávke 8,8 mg/kg telesnej hmotnosti.

### Kurčatá

Tiamulín hydrogén fumarát sa pri perorálnom podávaní u kurčiat dobre absorbuje (70–95 %) a dosahuje maximálnu koncentráciu za 2–4 hodiny ( $t_{max}$  2,85 hod.). Po podaní jednorazovej dávky 50 mg tiamulín hydrogén fumarátu na kg telesnej hmotnosti bola  $C_{max}$  4,02 µg/ml v sére – na základe mikrobiologického vyšetrenia a po podaní dávky 25 mg/kg bola koncentrácia 1,86 µg/ml. V pitnej vode koncentrácia 250 ppm (0,025 %) tiamulín hydrogén fumarátu zabezpečovala priebežnú sérovú koncentráciu počas 48 hodín podávania na úrovni 0,78 µg/ml (interval 1,4–0,45 µg/ml) a pri dávke 125 ppm (0,0125 %), 0,38 µg/ml (interval 0,65–0,2 µg/ml) u kurčiat vo veku 8 týždňov. Väzba na sérové proteíny bola cca 45 %. Dochádza k širokej distribúcii do celého tela a koncentruje sa v pečeni a v obličkách (miesta vylučovania) a v pľúcach (30-násobok koncentrácie v sére). Vylučovanie prebieha hlavne žľou (55–65 %) a obličkami (15–30 %) v podobe hlavne mikrobiologicky inaktívnych metabolitov a je dosť rýchle, 99 % dávky do 48 hodín.

### Morky

Pri morkách sú sérové koncentrácie tiamulín hydrogén fumarátu nižšie pri jednorazovej dávke 50 mg tiamulín hydrogén fumarátu/kg telesnej hmotnosti, s dosiahnutím hodnoty  $C_{max}$  3,02 µg/ml v sére, a 25 mg/kg pri podaní 1,46 µg/ml. Tieto hodnoty sa dosiahli 2–4 hodiny po podaní dávky. Pri chovných morkách, pri dávke 0,025 % tiamulín hydrogén fumarátu bola priemerná sérová hladina 0,36 µg/ml (interval 0,22–0,5 µg/ml). Väzba na sérové proteíny bola cca 50 %.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Laktóza

### 6.2 Závažné inkompatibility

Nie sú známe.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v neporušenom obale: 3 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 3 mesiace.



Čas použiteľnosť po rozpustení alebo rekonštitúcii podľa návodu: roztok zostáva stabilný po dobu 24 hodín.

#### **6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

#### **6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu**

Vrecká z hliníkovej fólie po 55,6 g a 111,2 g.

Formované vrecká z fólie po 1112 a 5000 g.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

#### **6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov**

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

*Má byť vyplnené národne.*

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(-A)**

*Má byť vyplnené národne.*

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

*Má byť vyplnené národne.*

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

*Má byť vyplnené národne.*

### **ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA**

Neuplatňuje sa.

### **PRÍLOHA III**

## **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

**A. KOMBINOVANÉ OZNAČENIE OBALU – PÍ SOMNEJ INFORMÁCIE PRE  
POUŽÍVATEĽOV**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE - KOMBINOVANÝ OBAL A PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

**LAMINOVANÉ HLINÍKOVÉ VRECKO**

**1. Názov a adresa držiteľa rozhodnutia o registrácii a držiteľa povolenia na výrobu zodpovedného za uvoľnenie šarže, ak nie sú identickí**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

*Má byť vyplnené národne.*

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:

Elanco France SAS  
26 Rue de la Chapelle  
68330 Huningue  
Francúzsko

**2. Názov veterinárneho lieku**

Denagard 450 mg/g granulát na podanie v pitnej vode pre ošípané, kurčatá a morky  
Tiamulín hydrogén fumarát

**3. Obsah účinnej látky (-ok) a inej látky (-ok)**

Každý gram obsahuje:  
Tiamulín hydrogén fumarát 450 mg

**4. Lieková forma**

Granulát na podanie v pitnej vode.  
Biely až svetložltý granulát.

**5. Veľkosť balenia**

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

**6. Indikácia(-e)**

Ošípané

- Liečba dyzentérie u ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* citlivým na tiamulín.
- Liečba prasacej spirochetózy hrubého čreva (kolitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira pilosicoli* citlivým na tiamulín.

- Liečba prasacej proliferatívnej enteropatie hrubého čreva (ileitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Lawsonia intracellularis* citlivým na tiamulín.
- Liečba a metafylaxia enzootickej pneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae*, zahrňujúca infekcie komplikované mikroorganizmom *Pasteurella multocida* citlivým na tiamulín.
- Liečba pleuropneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivým na tiamulín.

Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v čriede.

#### Kurčatá

- Liečba a metafylaxia chronickej respiračnej choroby (CRD) spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum* a infekcie vzdušných vakov a infekčnej synovitídy spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma synoviae* citlivým na tiamulín.

Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v krdli.

#### Morky

- Liečba a metafylaxia infekčnej sinusitídy a infekcie vzdušných vakov spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis* citlivým na tiamulín.

Pred použitím lieku je potrebné potvrdiť prítomnosť ochorenia v krdli.

### **7. Kontraindikácie**

Nepoužívajte u prasiat a vtákov, ktoré by mohli dostať lieky obsahujúce monenzín, narazín alebo salinomycín počas liečby, alebo aspoň sedem dní pred a po liečbe tiamulínom. Môže nastať závažná retardácia rastu alebo úhyn.

Nepoužívať v prípadoch precitlivosti na účinnú látku alebo na niektorú z pomocných látok.

### **8. Nežiaduce účinky**

V veľmi zriedkavých prípadoch sa môže u ošípaných po použití tiamulínu vyskytnúť erytém alebo mierny edém.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:

- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 liečených zvierat)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 liečených zvierat)
- menej časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 liečených zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 liečených zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 liečených zvierat, vrátane ojedinelých hlásení)

Ak zistíte akékoľvek nežiaduce účinky, aj tie, ktoré už nie sú uvedené na tejto etikete, alebo si myslíte, že liek je neúčinný, informujte vášho veterinárneho lekára.

### **9. Cieľové druhy**

Ošípané.  
Kurčatá.  
Morky.

## 10. Dávkovanie pre každý druh, cesta(-y) a spôsob podania lieku

Podanie v pitnej vode.

### Pokyny na prípravu nariedenia prípravku:

Pri podávaní vo veľkom objeme vody najprv pripravte koncentrovaný roztok, a potom ho rozriedíte na požadovanú konečnú koncentráciu.

Každý deň je potrebné pripraviť čerstvú pitnú vodu s primiešaním tiamulínu.

Na zaistenie správneho dávkovania je potrebné, čo najpresnejšie stanoviť telesnú hmotnosť, aby sa predišlo poddávkovaniu. Príjem medikovanej vody závisí od klinického stavu zvierat. Na stanovenie správneho dávkovania je potrebné správne upraviť koncentráciu tiamulín hydrogén fumarátu.

Dávkovanie lieku je potrebné stanoviť na základe nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{Dávka (mg prípravku na kg telesnej hmotnosti za deň)} \quad \times \quad \text{Priemerná telesná hmotnosť (kg) zvierat, ktoré sa majú liečiť}}{\text{Priemerná denná spotreba vody (v litroch) na zviera za deň}} = \text{___ mg prípravku na liter pitnej vody}$$

### Ošípané

i) Na liečbu dyzentérie u ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*. Dávka je 8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, denne podávaných v pitnej vode ošípaným počas 3 až 5 za sebou nasledujúcich dní v závislosti od závažnosti infekcie a/alebo trvania ochorenia.

ii) Na liečbu prasacej spirochetózy hrubého čreva (kolitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira pilosicoli*. Dávka je 8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, denne podávaných v pitnej vode ošípaným počas 3 až 5 za sebou nasledujúcich dní v závislosti od závažnosti infekcie a/alebo trvania ochorenia.

iii) Na liečbu prasacej proliferatívnej enteropatie hrubého čreva (ileitídy) spôsobenej mikroorganizmom *Lawsonia intracellularis*. Dávka je 8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, denne podávaných v pitnej vode ošípaným počas 5 za sebou nasledujúcich dní.

iv) Na liečbu a metafylaxiu enzootickej pneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma hyopneumoniae*, zahrňujúcu infekciu komplikovanú mikroorganizmom *Pasteurella multocida* citlivým na tiamulín. Dávka je 20 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, podávaná denne počas 5 za sebou nasledujúcich dní.

v) Na liečbu pleuropneumónie spôsobenej mikroorganizmom *Actinobacillus pleuropneumoniae* citlivým na tiamulín. Dávka je 20 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti, podávaná denne počas 5 za sebou nasledujúcich dní.

### Kurčatá

Na liečbu a metafylaxiu chronickej respiračnej choroby (CRD) spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum* a infekcie vzdušných vakov a infekčnej synovitídy spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma synoviae*. Dávka je 25 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 55,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti denne, podávaná počas 3–5 za sebou nasledujúcich dní.

### Morky

Na liečbu a metafylaxiu infekčnej sinusitídy a infekcie vzdušných vakov spôsobenej mikroorganizmom *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* a *Mycoplasma meleagridis*. Dávka je 40 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 88,9 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti denne, podávaná počas 3–5 za sebou nasledujúcich dní.

## **11. Pokyn o správnom podaní**

V snahe zabrániť interakcii medzi ionofórmami a tiamulínom, by mali veterinárny lekár a farmár skontrolovať, či označenie krmiva neuvádza, že obsahuje salinomycín, monenzín a narazín. V prípade kurčiat a moriek, aby nedošlo k interakciám medzi nekompatibilnými ionofórmami monenzínom, narazínom a salinomycínom a tiamulínom, dodávateľ krmiva pre hydinu musí byť oboznámený so zámerom použiť tiamulín, a tieto látky nesmú byť pridávané do krmiva a krmivo nimi nesmie byť kontaminované.

Krmivo je potrebné pred použitím otestovať na prítomnosť ionofórov pre prípad podozrenia na kontamináciu krmiva.

Ak by nastala interakcia, okamžite prestaňte s podávaním tiamulínu do vody a vymeňte za čerstvú vodu.

Čo najskôr odstráňte kontaminované krmivo a nahraďte ho čerstvým krmivom, ktoré neobsahuje ionofóry, ktoré nie sú kompatibilné s tiamulínom.

## **12. Ochranná lehota(-y)**

### Ošípané

Mäso a vnútornosti: 2 dni (8,8 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 19,6 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti).

Mäso a vnútornosti: 4 dni (20 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 44,4 mg prípravku)/kg telesnej hmotnosti).

### Kurčatá

Mäso a vnútornosti: 2 dni.

Vajcia: 0 dní.

### Morky

Mäso a vnútornosti: 6 dní.

## **13. Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume expirácie uvedenom na etikete po „EXP“.

## **14. Osobitné upozornenia**

### Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:

Pri zníženom príjme vody a/alebo pri celkovom narušení zdravotného stavu je potrebné zvieratá liečiť parenterálne.

Príjem vody sa môže u vtákov pri podávaní tiamulínu znížiť. Zdá sa, že je to závislé od koncentrácie, pričom u kurčiat koncentrácia 500 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 1,11 g prípravku)

v 4 litroch vody znižuje príjem o približne 10 % a koncentrácia 500 mg tiamulín hydrogén fumarátu (čo zodpovedá 1,11 g prípravku) v 2 litroch vody znižuje príjem o 15 %. Zdá sa, že nemá žiadne nežiaduce účinky na celkový fyzický stav hydiny ani na účinnosť veterinárnych liekov, avšak je potrebné často monitorovať príjem vody, hlavne pri vysokých teplotách. Pri morkách je to výraznejšie s približne 20 % znížením, a preto sa odporúča neprekračovať dávku 500 mg tiamulín hydrogén fumarátu v 2 litroch pitnej vody.

#### Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:

Je potrebné založiť liečbu na testovaní citlivosti baktérií izolovaných zo zvierat'a. Ak to nie je možné, liečba musí byť založená na miestnej epidemiologickej situácii (resp. na úrovni regiónu a individuálnych fariem).

Nevhodné použitie veterinárneho lieku môže zvýšiť prevalenciu baktérií rezistentných na tiamulín.

#### Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:

Osobné ochranné prostriedky (ochranné okuliare a rukavice) sa majú použiť pri manipulácii s veterinárnym liekom, aby nedošlo ku kontaminácii očí a lokálnej expozícii pokožky. Vzhľadom na dráždivé vlastnosti sa tiež odporúča používať protiprachovú masku, aby sa minimalizovala expozícia vdychovaním.

V prípade expozície alebo náhodného kontaktu s pokožkou je potrebné postihnuté miesto umyť mydlom a vodou. V prípade náhodného zasiahnutia oka je potrebné otvorené oko vypláchnuť vodou.

V prípade náhodného požitia vyhľadať ihneď lekársku pomoc a ukázať obal lekárovi.

Ľudia so známou precitlivosťou na tiamulín by mali veterinárny liek podávať s opatrnosťou.

#### Gravidita a laktácia:

Môže sa použiť u ošípaných počas gravidity a laktácie.

#### Znáška:

Môže sa použiť u nosíc počas znášky a u plemenných kurčiat a moriek.

#### Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:

Tiamulín vykazuje interakcie s ionofórmami ako sú monenzín, salinomycín a narazín, ktoré môžu vyústiť do príznakov nerozoznatelných od ionofórovej toxikózy. Počas podávania tiamulínu, alebo najmenej sedem dní pred a po liečbe tiamulínom, nesmú byť zvieratám podávané lieky obsahujúce monenzín, narazín alebo salinomycín. Môže dôjsť k silnej retardácii rastu, ataxii, paralýze alebo smrti.

Ak sa prejavia príznaky interakcie, ihneď zastavte podávanie pitnej vody s obsahom tiamulínu, a taktiež aj podávanie ionofórom kontaminovaného krmiva. Čo najskôr krmivo odstráňte a nahradte ho čerstvým krmivom, ktoré neobsahuje antikokcidiká monenzín, salinomycín či narazín.

Súčasné používanie tiamulínu a bivalentných ionofórových antikokcidíkov lasalocidu a semduramicínu zrejme nespôsobuje žiadne interakcie, avšak súčasné používanie maduramicínu môže spôsobiť miernu až stredne závažnú retardáciu rastu u kurčiat. Stav je prechodný a náprava zvyčajne nastane do 3–5 dní po vysadení liečby tiamulínom.

#### Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):

Jednorazové perorálne dávky 100 mg tiamulín hydrogén fumarátu/kg telesnej hmotnosti spôsobili u ošípaných zintenzívnenie dýchania (hyperpnoe) a bolesti zažívacieho ústrojenstva. Pri dávke 150 mg tiamulín hydrogén fumarátu/kg telesnej hmotnosti neboli pozorované žiadne účinky na CNS okrem sedatívneho. Pri dávke 55 mg tiamulín hydrogén fumarátu/kg telesnej hmotnosti denne počas 14 dní došlo k dočasnému slineniu a miernemu podráždeniu žalúdka. Tiamulín hydrogén fumarát má u ošípaných adekvátny terapeutický index a nebola stanovená minimálna letálna dávka.



Tiamulín hydrogén fumarát u hydiny má relatívne vysoký terapeutický index a pravdepodobnosť predávkovania sa považuje za veľmi nízku, hlavne preto, že pri podávaní abnormálne vysokých koncentrácií sa znižuje príjem vody, a teda aj príjem tiamulín hydrogén fumarátu. LD<sub>5</sub> je 1090 mg/kg telesnej hmotnosti u kurčiat a 840 mg/kg telesnej hmotnosti u moriek.

Klinické príznaky akútnej otravy u kurčiat sú – zvýšená hlučnosť, klonické kŕče a ležanie v laterálnej polohe a u moriek – klonické kŕče, laterálna a dorzálna poloha, slinenie a skleslosť.

Ak sa prejavia príznaky intoxikácie, ihneď zastavte podávanie medikovanej vody a vymeňte za čerstvú vodu.

Inkompatibility:

Nie sú známe.

**15. Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodnenie nepoužitého lieku(-ov) alebo odpadového materiálu, v prípade potreby**

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

**16. Dátum posledného schválenia textu na etikete**

*Má byť vyplnené národne.*

**17. Ďalšie informácie**

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto veterinárnom lieku, kontaktujte držiteľa rozhodnutia o registrácii.

**18. Označenie „Len pre zvieratá“ a podmienky alebo obmedzenia týkajúce sa dodávky a použitia, ak sa uplatňujú**

Len pre zvieratá. Výdaj lieku je viazaný na veterinárny predpis.

**19. Označenie „Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí“**

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

**20. Dátum expirácie**

EXP: {mesiac/rok}

Čas použiteľnosti po prvom otvorení vnútorného obalu: 3 mesiace.

Čas použiteľnosti po rozpustení alebo rekonštitúcii podľa návodu: roztok zostáva stabilný po dobu 24 hodín.

**21. Registračné číslo (čísla)**

*Má byť vyplnené národne.*

**22. Číslo výrobnej šarže**

Šarža: {číslo}