

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, solicitantes/titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Austria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado	Porcino, pollos, pavos	Oral
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para administración en agua de bebida	Porcino	Oral
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para administración en agua de bebida	Pollos, pavos	Oral
Bélgica	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para administración en agua de bebida	Porcino, pollos, pavos	Oral
República Checa	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para administración en agua de bebida	Pollos (pollos de engorde, pollitas futuras reproductoras, gallinas ponedoras, gallinas reproductoras) y pavos (de engorde y reproductoras). Porcino	Oral
Finlandia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado	Porcino	Oral en el agua de bebida

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Alemania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Hidrogenofumarato de tiamulina	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulado	Porcino, pollos, pavos	Administración en agua de bebida
Alemania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Hidrogenofumarato de tiamulina	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulado	Porcino	Administración en agua de bebida o pienso
Grecia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para solución oral	Porcino, pollos, pavos	Oral
Hungría	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para administración en agua de bebida	Porcino, pollos, pavos	Administración en agua de bebida
Italia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Polvo para administración en agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Letonia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado soluble en agua	Porcino, pollos, pavos	Administración en agua de bebida

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Lituania	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g, corresponden a 365 mg tiamulin/g	Granulado soluble en agua	Pollos (pollos de engorde, pollitas futuras reproductoras, gallinas ponedoras, gallinas reproductoras) y pavos (de engorde y reproductoras). Porcino	Oral
Los Países Bajos	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para administración en agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Polonia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulata dla świń, kur i indyków	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado	Porcino, pollos, pavos	Oral
Portugal	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado oral	Pollos (pollos de engorde, pollitas futuras reproductoras, gallinas ponedoras, gallinas reproductoras), pavos (de engorde y reproductoras) Porcino	Oral, administración en agua de bebida

Estado miembro de la UE/EEE	Solicitante/titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie de destino	Vía de administración
Rumania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Hidrogenofumarato de tiamulina	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granulado para administración en agua de bebida	Pollos (pollos de engorde, pollitas futuras reproductoras, gallinas ponedoras, gallinas reproductoras) y pavos (de engorde y reproductoras). Porcino	Administración en agua de bebida
República Eslovaca	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para solución oral	Pollos (pollos de engorde, pollitas futuras reproductoras, gallinas ponedoras, gallinas reproductoras y pavos). Porcino	Oral
España	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Hidrogenofumarato de tiamulina	450 mg/g	Granulado para administración en agua de bebida	Porcino, pollos, pavos	Administración en agua de bebida

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Resumen global de la evaluación científica de Danagard 45 % y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

1. Introducción

Denagard 45 % y denominaciones asociadas son medicamentos para uso veterinario que se presentan en granulado para utilizarse en el agua de bebida de porcino, pollos y pavos; contienen 450 mg de tiamulina hidrógeno fumarato como principio activo por gramo de producto. La tiamulina hidrógeno fumarato es un antibiótico bacteriostático semisintético que pertenece al grupo de las pleuromutilinas y actúa en los ribosomas inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. La tiamulina ha demostrado una elevada actividad *in vitro* frente a especies porcinas y aviares de *Mycoplasma*, y también frente a aerobios grampositivos (estreptococos y estafilococos), anaerobios (clostridios), anaerobios gramnegativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) y aerobios gramnegativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida*).

El 25 de agosto de 2015, Alemania presentó una notificación de procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34(1) de la Directiva 2001/82/CE al CVMP/Agencia Europea de Medicamentos para Denagard 45 % y denominaciones asociadas (que se denominarán en adelante Denagard 45 %). Alemania remitió el asunto debido a las decisiones nacionales divergentes tomadas por los Estados miembros de la UE que dieron lugar a discrepancias en la información sobre el producto para Denagard 45 %.

Los principales puntos de discordia en la información sobre el producto actual se refieren a las especies de destino, las indicaciones, la posología y los tiempos de espera.

2. Análisis de los datos disponibles

Especie de destino (porcino), indicaciones y posología

Tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la pira antes de utilizar el producto.

- Posología: 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario en el agua de bebida del porcino durante 3 a 5 días consecutivos, dependiendo de la gravedad de la infección y/o la duración de la enfermedad.

La indicación para el tratamiento de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* se volvió a evaluar mediante un análisis de los datos de sensibilidad *in vitro* privados y publicados y estudios clínicos antiguos.

En cepas asiladas en Europa recogidas entre 1990 y 2012, la concentración inhibidora mínima (CIM) osciló entre $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ y > 16 $\mu\text{g/ml}$; la CIM₅₀ estuvo comprendida entre $\leq 0,063$ $\mu\text{g/ml}$ y 4 $\mu\text{g/ml}$ y la CIM₉₀, entre $\leq 0,016$ $\mu\text{g/ml}$ y > 16 $\mu\text{g/ml}$. El valor de corte epidemiológico o la CIM de tipo natural fue de 0,5 $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente, en tanto que las CIM de resistencia comenzaban aparentemente a $> 2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Las CIM cada vez más altas frente a cepas de *B. hyodysenteriae* en diferentes Estados miembros suscitan preocupación, ya que solo quedan unos pocos antimicrobianos para el tratamiento de la disentería porcina.

La eficacia clínica en el tratamiento de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* quedó demostrada en dos estudios de infecciones artificiales y en una serie de seis ensayos de campo. En estos estudios las dosis se expresaron en forma de concentración en el agua de bebida. Las dosis reales en mg/kg de peso vivo solo pudieron calcularse. Con 60 ppm de tiamulina hidrógeno

fumarato, que equivalen a 8-9 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo, administrados durante tres a cinco días, los cerdos infectados mostraron mejoras significativas en los criterios de valoración clínicos, los signos patológicos y la eliminación de *B. hyodysenteriae*.

A partir de estos datos, el CVMP concluyó que Denagard 45 % en una dosis de 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo durante tres a cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*.

Tratamiento de la espiroquetosis colónica (colitis) porcina causada por *Brachyspira pilosicoli* sensible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la pira antes de utilizar el producto.

- Posología: 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario en el agua de bebida del porcino durante 3 a 5 días consecutivos, dependiendo de la gravedad de la infección y/o la duración de la enfermedad.

La indicación de espiroquetosis colónica (colitis) porcina causada por *B. pilosicoli* fue respaldada por estudios de sensibilidad *in vitro* y estudios de campo.

La sensibilidad de *B. pilosicoli* a la tiamulina se investigó en tres estudios.

Se analizaron 93 cepas de *B. pilosicoli* obtenidas en Suecia (Pringle *et al.*, 2006¹), 33 cepas obtenidas en el Reino Unido, España y Alemania (datos privados del TAC, 2008) y 324 cepas obtenidas en Suecia entre 2002 y 2010 (Pringle *et al.*, 2012²). En estos estudios las MIC oscilaron entre $\leq 0,008$ y 64 $\mu\text{g/ml}$, con CIM₅₀ de $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ a 0,125 $\mu\text{g/ml}$ y CIM₉₀ de 0,25 $\mu\text{g/ml}$ a 8 $\mu\text{g/ml}$. El valor de corte epidemiológico o CIM de tipo natural fue aproximadamente $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, mientras que las CIM de resistencia comenzaron aparentemente con 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (primera mutación) y 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (segunda mutación) (datos privados del TAC, 2008).

La eficacia clínica en el tratamiento de la espiroquetosis colónica (colitis) porcina causada por *B. pilosicoli* se demostró en tres ensayos de campo. Se administró tiamulina a un ritmo de inclusión de 100 ppm (equivalente a 5 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo) y en dosis de 8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo durante cinco a diez días. Los animales tratados mostraron mejoras significativas en los criterios de valoración clínicos, como la puntuación de la diarrea, la eficiencia de la conversión del pienso y el aumento diario medio, y la eliminación bacteriana cesó por completo (no se examinó en todos los estudios). No se disponía de estudios específicos de provocación artificial.

A partir de estos datos, el CVMP concluyó que Denagard 45 % en una dosis de 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo durante tres a cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento de la espiroquetosis colónica (colitis) porcina causada por *B. pilosicoli*.

Tratamiento de la enteropatía proliferativa (ileítis) porcina causada por *Lawsonia intracellularis* sensible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la pira antes de utilizar el producto.

- Posología: 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario en el agua de bebida del porcino durante 5 días consecutivos.

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.

La indicación del tratamiento en la enteropatía proliferativa (ileítis) porcina causada por *L. intracellularis* fue respaldada por datos de sensibilidad *in vitro*, estudios de infecciones artificiales y un ensayo de campo.

El análisis de sensibilidad de *L. intracellularis* supone un desafío, ya que se trata de un microorganismo intracelular estricto. Los datos de sensibilidad *in vitro* en respaldo de la indicación son limitados. McOrist *et al.* (1995)³ examinaron tres cepas de *L. intracellularis* y demostraron que la CIM intracelular (CIMi) y extracelular (CIME) de la tiamulina era de 4 µg/ml. McOrist y Gebhart (1995)⁴ observaron una concentración bactericida mínima intracelular (CBMi) <2 µg/ml en otra cepa. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ analizaron 10 cepas de *L. intracellularis* (seis de los EE.UU. y cuatro de Europa). La CIMi₅₀ fue de 0,125 µg/ml y la CIMi₉₀, de 0,125 µg/ml, con un intervalo de CIMi de 0,125-0,5 µg/ml. La CIME₅₀ fue de 4,0 µg/ml y la CIME₉₀, de 8,0 µg/ml, con un intervalo de CIME de 1,0-32 µg/ml. Teniendo en cuenta todos los datos disponibles, el valor de corte epidemiológico se situó en 0,5 µg/ml, mientras que en el grupo de cepas menos sensibles fue ≥2,0 µg/ml. Recientemente se han analizado otras cepas de Corea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brasil y Tailandia (datos privados del TAC, 2016). Algunas cepas de Corea y Tailandia podrían tener cifras de CIMi más altas que las descritas anteriormente en la UE y en los EE.UU. por Wattanaphansak *et al.* (2009). Esto indica que la sensibilidad de las cepas individuales de *Lawsonia* puede ser menor, pero al no haberse notificado acontecimientos adversos en la UE relativos al fracaso del tratamiento de la ileítis, parece que esta disminución de la sensibilidad no está extendida en la UE. Los datos de CIM de la tiamulina determinados para las cepas de *Lawsonia* en la UE están por debajo del contenido estimado de tiamulina ileal de 0,63 µg/ml.

La eficacia clínica en el tratamiento en la enteropatía proliferativa (ileítis) porcina causada por *L. intracellularis* se demostró en tres estudios de infecciones artificiales y un ensayo de campo. En estos estudios las dosis se expresaron en forma de concentración en el agua de bebida. Las dosis reales en mg/kg de peso vivo se cifraron en 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo. Tras su administración durante cinco días, estas dosis lograron mejorías significativas de los criterios de valoración clínicos (p. ej., eficiencia de la conversión del pienso, aumento diario medio, puntuación de la diarrea) y los signos patológicos, si bien no se consiguió la eliminación completa de *L. intracellularis*.

A partir de estos datos, el CVMP concluyó que Denagard 45 % en una dosis de 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo durante cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento de la enteropatía proliferativa (ileítis) porcina causada por *L. intracellularis*.

Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluidas infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* sensibles a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el producto.

- *Posología: 20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 44,4 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario durante 5 días consecutivos.*

La indicación en el tratamiento y la metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluidas infecciones complicadas por *P. multocida*, quedó respaldada por datos de

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.

sensibilidad *in vitro* obtenidos en el proyecto europeo MycoPath I, estudios clínicos privados y la bibliografía.

En las cepas europeas la tiamulina fue muy activa frente a *M. hyopneumoniae*, con una CIM₅₀ de 0,016 µg/ml, una CIM₉₀ de 0,062 µg/ml y un intervalo de CIM de 0,002-0,125 µg/ml (proyecto MycoPath I, 2014). Se notificaron resultados similares en otros estudios realizados entre 1997 y 2014, en los que la CIM₅₀ fue de ≤0,015 µg/ml - 0,06 µg/ml, la CIM₉₀ fue de 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml y el intervalo de la CIM, de 0,002-0,125 µg/ml. Los patrones de sensibilidad determinados en estos estudios fueron de tipo natural, lo que indica que en el periodo investigado no se había desarrollado resistencia.

El tratamiento de la neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae* se investigó en dos estudios de infecciones artificiales y en una serie de ocho ensayos de campo. Las dosis administradas fueron de 8,8–20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo durante 5 días. Se consideró que las dosis más bajas, de 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo, tenían un efecto inhibidor/bacteriostático al nivel de CIM₉₀. Las dosis más altas administradas en el agua de bebida tuvieron un efecto micoplásmica a la CIM₉₀, redujeron las lesiones pulmonares y eliminaron el microorganismo en algunos casos.

A partir de estos datos, el CVMP concluyó que Denagard 45 % en una dosis de 20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 44,4 mg de producto)/kg de peso vivo durante cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento y la metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluidas las infecciones complicadas por *P. multocida*.

Tratamiento de la pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el producto.

- *Posología: 20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 44,4 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario durante 5 días consecutivos.*

La indicación de pleuropneumonía causada por *A. pleuropneumoniae* quedó respaldada por datos de sensibilidad *in vitro* y por estudios de infecciones artificiales.

En las cepas europeas recogidas entre 2009 y 2012 dentro del proyecto VetPath III, se obtuvieron las siguientes CIM de tiamulina: CIM₅₀ de 8,0 µg/ml, CIM₉₀ de 16 µg/ml intervalo de CIM de 2,0-16 µg/ml. La CIM₅₀ se consideró alta, pero las cepas presentaban un patrón de sensibilidad de tipo natural que indicaba la ausencia de resistencia. Los datos procedentes de otros estudios (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) confirman estos datos, con una CIM₅₀ de 8 µg/ml y una CIM₉₀ de 16 µg/ml, y con intervalos de CIM de 0,25-16 µg/ml y 0,5-64 µg/ml. Las CIM de tiamulina frente a *A. pleuropneumoniae* son altas. El patrón de sensibilidad único indica que hasta el momento apenas se han desarrollado resistencias. El valor de corte epidemiológico se estableció en 16 µg/ml, que se corresponde con la norma actual del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Se llevaron a cabo estudios de provocación artificial utilizando ritmos de inclusión de tiamulina en el agua de bebida comprendidos entre 120 y 180 ppm, lo que equivale a dosis de 20 a 40 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo. Con las dosis más bajas (20 mg) se observaron reducciones relacionadas con la dosis de la mortalidad, la superficie media de las lesiones pulmonares y el reaslamiento de *A. pleuropneumoniae*, pero no la curación clínica completa. Con dosis más altas (40 mg) no se observaron muertes, las puntuaciones de lesiones pulmonares

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.

disminuyeron significativamente y no se detectó reaslamiento de *A. pleuropneumoniae*, lo que indica un fuerte efecto bactericida.

A partir de estos datos, el CVMP concluyó que Denagard 45 % en una dosis de 20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 44,4 mg de producto)/kg de peso vivo durante cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento de la pleuroneumonía causada por *A. pleuropneumoniae*.

Especie de destino (pollos), indicaciones y posología

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* y de la saculitis aérea y la sinovitis infecciosa causadas por *Mycoplasma synoviae* sensible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el producto.

- *Posología: 25 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 55,6 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario durante 3 a 5 días consecutivos.*

Las indicaciones en pollos se respaldaron con datos de sensibilidad *in vitro* procedentes de tres estudios y con diversos estudios de infecciones artificiales y de campo.

La sensibilidad *in vitro* de *M. gallisepticum* y *M. synoviae* en pollos y pavos se analizó en dos estudios con cepas obtenidas en Estados miembros de la Unión Europea en 2005-2007 y en 2010-2013, y en un estudio con cepas de todo el mundo obtenidas antes de 1997. En los datos europeos más antiguos se observó un intervalo de CIM más amplio para *M. gallisepticum* ($\leq 0,004$ y > 256 $\mu\text{g/ml}$) con una CIM₅₀ de 0,008 $\mu\text{g/ml}$ y una CIM₉₀ de 1 $\mu\text{g/ml}$. Se aislaron tres cepas multirresistentes distintas. Las CIM para *M. synoviae* oscilaron entre 0,004 y 0,5 $\mu\text{g/ml}$, con una CIM₅₀ de 0,125 $\mu\text{g/ml}$ y una CIM₉₀ de 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

En las cepas europeas más recientes y en las cepas mundiales más antiguas, se observaron intervalos de CIM parecidos para *M. gallisepticum*, comprendidos entre 0,001 y 0,037 $\mu\text{g/ml}$, con CIM₅₀ de 0,001 y 0,008 $\mu\text{g/ml}$ y CIM₉₀ de 0,025 y 0,031 $\mu\text{g/ml}$. No se detectaron cepas resistentes. Las CIM para *M. synoviae* oscilaron entre 0,05 y 0,5 $\mu\text{g/ml}$, con una CIM₅₀ de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ y una CIM₉₀ de 0,25 $\mu\text{g/ml}$.

Se presentaron nueve estudios de infecciones artificiales más antiguos y tres estudios de campo antiguos para respaldar la indicación de «tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *M. gallisepticum*».

Se llevaron a cabo estudios de provocación artificial utilizando ritmos de inclusión de tiamulina en el agua de bebida comprendidos entre 60 y 250 ppm, o dosis estimadas de 10 a 64,2 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo. En los ensayos de campo, la tiamulina se administró a ritmos de inclusión de 125 – 250 ppm y dosis estimadas de 13,3 – 32,5 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo durante tres días. Dosis de solo 10 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo administradas por sonda gástrica consiguieron excelentes resultados microbiológicos cuando se utilizaron para la prevención/metafilaxis, pero para el tratamiento se necesitaban dosis mucho más altas. Con 250 ppm de la tiamulina hidrógeno fumarato administrados durante tres días, se observaron mejorías significativas de los criterios de valoración clínicos, los signos patológicos y la eliminación de *M. gallisepticum*.

A partir de estos datos, el CVMP concluyó que Denagard 45 % en una dosis de 25 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 55,6 mg de producto)/kg de peso vivo durante tres a cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento y la metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *M. gallisepticum*.

En lo que se refiere a la indicación de «tratamiento y metafilaxis de la saculitis aérea y la sinovitis infecciosa causadas por *M. synoviae*» se presentaron dos estudios de infecciones artificiales y dos

estudios de campo antiguos y uno nuevo en respaldo de la solicitud. Los estudios de infecciones artificiales se llevaron a cabo utilizando ritmos de inclusión de tiamulina en el agua de bebida comprendidos entre 60 y 250 ppm, o dosis diarias estimadas de 15,4 a 64,2 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo. En los ensayos de campo, la tiamulina se administró a ritmos de inclusión de 125 – 250 ppm o dosis diarias de 12,7 a 59,7 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo durante tres días. Dosis de solo 10 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo administradas por sonda gástrica consiguieron excelentes resultados microbiológicos cuando se utilizaron para la prevención/metafilaxis, pero para el tratamiento se necesitaban dosis mucho más altas. La exposición de campo a la tiamulina a un ritmo de dosis cercano al propuesto de 25 mg/kg de peso vivo deparó una respuesta microbiológica del 100 %.

El CVMP admitió que, si bien los datos sobre *M. synoviae* en comparación con *M. gallisepticum* son limitados, la información disponible procedente de los estudios presentados es suficiente para apoyar la conclusión de que Denagard 45 % en una dosis de 25 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 55,6 mg de producto)/kg de peso vivo durante tres a cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento y la metafilaxis de la saculitis aérea y la sinovitis infecciosa causadas por *M. synoviae*.

Especie de destino (pavos), indicaciones y posología

Tratamiento y metafilaxis de la sinusitis infecciosa y la saculitis aérea causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis* sensibles a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el producto.

- *Posología: 40 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 88,9 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario durante 3 a 5 días consecutivos.*

Las indicaciones en pavos se respaldaron con datos de sensibilidad *in vitro* procedentes de los tres mismos estudios realizados en pollos y con datos de sensibilidad limitados sobre *M. meleagridis*, un número reducido de estudios de campo y de infecciones artificiales y diversos informes de casos publicados a finales del decenio de 1970 y principios de 1980.

Los datos de sensibilidad (datos de CIM) en pavos de *M. gallisepticum* y *M. synoviae* a la tiamulina se han resumido anteriormente junto con los datos de sensibilidad *in vitro* en pollos. En cinco cepas francesas de *M. meleagridis*, la CIM osciló entre 0,03 y 0,06 µg/ml. Es complicado obtener cepas recientes de *M. meleagridis*, ya que este microorganismo se erradicó de la mayoría de los grupos de cría y solo se detecta muy excepcionalmente en condiciones de campo.

Tres estudios de infecciones artificiales que ya se han presentado en relación con los pollos y dos ensayos de campo respaldaron las indicaciones propuestas de tratamiento y metafilaxis de la sinusitis infecciosa y la saculitis aérea. La tiamulina se administró durante tres días mediante sonda gástrica en una dosis de 20-30 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo o en el agua de bebida. Cuando se administró en el agua de bebida a 125, 250 o 500 ppm, las dosis estimadas oscilaron entre solo 22 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo y un máximo de 102 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo. Se observó cierta variación en los resultados clínicos y se notificó una reducción del consumo de agua con tiamulina en el agua de bebida. La reducción de la puntuación de las lesiones y la reducción del reaslamiento microbiológico varió entre el 55 % y el 100 % en la prevención/metafilaxis, mientras que fue de solo el 33 % al 67 % en el tratamiento de *M. gallisepticum*. Otros estudios mostraron una reducción de las lesiones del 95 % como prevención y del 74 % durante el tratamiento con una dosis cercana a la propuesta de 40 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo administrada en el agua de bebida. Los informes de casos clínicos indicaron que *M. synoviae* se trató eficazmente en un estudio francés, y los estudios de Hungría y el Reino Unido mostraron que *M. meleagridis* también se trató de forma eficaz, observándose reducciones de los signos clínicos, la saculitis aérea y la sinusitis.

A partir de estos datos, el CVMP concluyó que Denagard 45 % en una dosis de 40 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 88,9 mg de producto)/kg de peso vivo durante tres a cinco días consecutivos sería eficaz en el tratamiento y la metafilaxis de la sinusitis infecciosa y la saculitis aérea causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis* sensibles a la tiamulina.

Tiempos de espera

En lo que se refiere al porcino, se presentaron datos de estudios adecuados, realizados conforme a las BPL, para calcular los tiempos de espera para los tejidos comestibles correspondientes a dos dosis diferentes. En relación con la dosis más baja (8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato por kg de peso vivo durante un máximo de cinco días) se llevó a cabo un estudio en 20 cerdos que recibieron el tratamiento con el agua de bebida en condiciones de campo. A las 0, 24, 36 y 48 horas después del último tratamiento, se hizo la autopsia a los animales y se realizó un análisis de 8- α -hidroximutilina en todo el hígado utilizando un método analítico de cromatografía de gases. Los datos de residuos hepáticos se sometieron a regresión semilogarítmica utilizando el programa de cálculo WT1.4, y el tiempo de espera resultante fue de 42 horas, que se redondeó al alza a dos días.

En cuanto a la dosis más alta (20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato por kg de peso vivo durante un máximo de cinco días), se presentó un estudio de reducción de residuos conforme a las BPL en el que se utilizó un producto bioequivalente con 125 mg de tiamulina hidrógeno fumarato por ml (Tiamutin 12,5 % solución). Los cerdos fueron tratados con la dosis prevista y se sacrificaron 24 horas, 3, 4, 5 y 6 días después de la administración. Se obtuvieron muestras hepáticas y musculares de cada cerdo y se analizaron para determinar el contenido de 8- α -hidroximutilina utilizando un método analítico de LCMS-MS. Se calculó un tiempo de espera de 4 días basado en las concentraciones de residuos en los tejidos hepáticos empleando el programa de cálculo WT1.4 y fijando los valores por debajo del límite de cuantificación (LDC) en la mitad del LDC de conformidad con la «Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods» del CVMP (EMA/CVMP/036/95)⁹.

En cuanto a los pollos, se realizó un estudio de reducción de residuos en gallinas ponedoras de conformidad con las BPL. Los animales recibieron una dosis media de 29 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo durante cinco días en el agua de bebida; esta dosis era mayor de la indicada (25 mg de tiamulina hidrógeno fumarato). Se tomaron muestras de los huevos dos veces al día. Se sacrificaron grupos de aves 0 horas, 8 horas, 1 día, 2 días, 3 días y 5 días después de la retirada del tratamiento y se obtuvieron muestras de músculo (mixtas de pechuga y muslo), hígado, piel y tejido adiposo subcutáneo subyacente para realizar análisis de residuos. Para los tejidos comestibles y basándose en las concentraciones de residuos en el hígado, se calculó un tiempo de espera de 26,2 horas utilizando el programa de cálculo WT1.4, que se redondeó al alza a 2 días.). Los residuos en los huevos estuvieron muy por debajo del LMR en todos los puntos temporales. Aunque la directriz GL48 de la VICH sobre los Estudios para evaluar el metabolismo y la cinética de residuos de los medicamentos veterinarios en animales destinados a la producción de alimentos: estudios de reducción de residuos con marcadores para establecer los tiempos de espera para los productos (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) recomienda hacer muestreos de los huevos hasta que pasen al menos 12 días después del final del tratamiento, los datos de otros dos estudios (uno de los cuales midió la actividad afín a la tiamulina con un método microbiológico y otro que midió los residuos radiactivos totales) indican que los niveles de tiamulina en los huevos alcanzan valores máximos inmediatamente después del final del tratamiento, por lo que no es preocupante que se produzca un aumento de las concentraciones de tiamulina en los huevos en

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

momentos posteriores a los determinados en el estudio fundamental de reducción de residuos. En consecuencia, se acepta un tiempo de espera de cero días para los huevos.

Para la carne y las vísceras de pavo, se presentó un estudio de reducción de residuos realizado de conformidad con las BPL. Los animales fueron tratados con la dosis prevista (40 mg de tiamulina hidrógeno fumarato/kg de peso vivo administrados a diario durante 5 días) y sacrificados 0 horas, 8 horas, 1 día, 2 días y 3 días después del tratamiento; se obtuvieron muestras de músculo esquelético, piel y tejido adiposo subyacente e hígado. Los tiempos de espera se calcularon basándose en las concentraciones de residuos en el hígado y utilizando el intervalo de tolerancia de 99/95 para explicar la concentración de un residuo por encima del LMR el día 3 después del tratamiento, con lo que se obtuvo un tiempo de espera de 6 días calculado mediante el programa WT1.4.

3. Evaluación de riesgos y beneficios

Introducción

Denagard 45 % es un medicamento para uso veterinario que se presenta en granulado para utilizarse en el agua de bebida de porcino, pollos y pavos; contiene 450 mg de tiamulina hidrógeno fumarato por gramo de producto. Se ha autorizado en 16 Estados miembros de la UE.

Se ha observado que la información sobre el producto de Denagard 45 % y denominaciones asociadas no es igual en todos los Estados miembros en lo referente, p. ej., a las especies de destino, las indicaciones, la posología y los tiempos de espera.

Evaluación del beneficio

Durante el procedimiento de arbitraje se han presentado datos suficientes en apoyo de las indicaciones siguientes:

Porcino

- Tratamiento de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* sensible a la tiamulina.
- Tratamiento de la espiroquetosis colónica (colitis) porcina causada por *B. pilosicoli* sensible a la tiamulina.
- Tratamiento de la enteropatía proliferativa (ileítis) porcina causada por *L. intracellularis* sensible a la tiamulina.
- Tratamiento y metafilaxis de la neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluidas infecciones complicadas por *P. multocida* sensibles a la tiamulina.
- Tratamiento de la pleuroneumonía causada por *A. pleuropneumoniae* sensible a la tiamulina.

Pollos

- Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *M. gallisepticum* y de la saculitis aérea y la sinovitis infecciosa causadas por *M. synoviae* sensible a la tiamulina.

Pavos

- Tratamiento y metafilaxis de la sinusitis infecciosa y la seculitis aérea causadas por *M. gallisepticum*, *M. synoviae* y *M. meleagridis* sensibles a la tiamulina.

Evaluación del riesgo

Durante este procedimiento de arbitraje, y teniendo en cuenta el ámbito del procedimiento, se han presentado datos adecuados para respaldar la siguiente posología:

Porcino

- Disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* o espiroquetosis colónica porcina (colitis) causada por *B. pilosicoli*: 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario en el agua de bebida del porcino durante 3 a 5 días consecutivos, dependiendo de la gravedad de la infección y/o la duración de la enfermedad.
- Las CIM cada vez más altas frente a cepas de *B. hyodysenteriae* en diferentes Estados miembros suscitan preocupación, ya que solo quedan unos pocos antimicrobianos para el tratamiento de la disentería porcina. Enteropatía proliferativa (ileítis) porcina causada por *L. intracellularis*: 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario en el agua de bebida del porcino durante 5 días consecutivos.
- Neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluidas infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* o pleuroneumonía causada por *A. pleuropneumoniae*: 20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 44,4 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario durante 5 días consecutivos.

Pollos

- Enfermedad respiratoria crónica causada por *M. gallisepticum* y saculitis aérea y sinovitis infecciosa causadas por *M. synoviae*: 25 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 55,6 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario durante un periodo de 3 a 5 días consecutivos.

Pavos

- Sinusitis infecciosa y seculitis aérea causadas por *M. gallisepticum*, *M. synoviae* y *M. meleagridis*: 40 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 88,9 mg de producto)/kg de peso vivo administrados a diario durante un periodo de 3 a 5 días consecutivos.

Las indicaciones y las pautas posológicas armonizadas recomendadas no se han ampliado y, por consiguiente, el uso del producto según las recomendaciones de la información sobre el producto no debería aumentar la exposición del entorno.

Denagard 45 % es bien tolerado, en general, en las especies de destino y se incluye información adecuada en la información sobre el producto. La seguridad de los animales de destino puede verse afectada en caso de administración simultánea inadvertida de ionóforos como monensina, salinomina y narasina. Se han añadido las advertencias correspondientes en la información sobre el producto.

El riesgo para los usuarios está relacionado con la posible contaminación de los ojos y la exposición tópica de la piel durante la preparación del producto para su administración. Se han incluido instrucciones adecuadas en la información sobre el producto para mitigar los riesgos.

Basándose en los datos sobre reducción de residuos disponibles, se recomiendan los siguientes tiempos de espera:

Porcino

- Carne y despojos: dos días (cuando la dosis administrada sea de 8,8 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 19,6 mg de producto) por kg de peso vivo).
- Carne y despojos: cuatro días (cuando la dosis administrada sea de 20 mg de tiamulina hidrógeno fumarato (equivalente a 44,4 mg de producto) por kg de peso vivo).

Pollos

- Carne y despojos: dos días
- Huevos: cero días

Pavos

- Carne y despojos: seis días

Medidas de gestión o mitigación de riesgos

La información sobre el producto armonizada de Denagard 45 % contiene la información necesaria para garantizar un uso seguro y eficaz del producto. Esto incluye la especificación de los patógenos diana, el sustitución de prevención por metafilaxis y recomendaciones posológicas claras, expresadas en mg de tiamulina hidrógeno fumarato por kg de peso vivo, en cada especie de destino e indicación, así como recomendaciones para el uso prudente de medicamentos para uso veterinario autorizados en la UE. Se recomienda a los usuarios que tomen las debidas precauciones durante la manipulación del producto para evitar la exposición. Se incluye una contraindicación de ionóforos específicos en la información sobre el producto. Se han revisado los tiempos de espera después de la evaluación de los datos disponibles sobre reducción de residuos para asegurar la seguridad de los consumidores.

Evaluación y conclusiones sobre la relación riesgo/beneficio

Se ha demostrado que el producto es eficaz en el tratamiento de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*, de la espiroquetosis colónica (colitis) porcina causada por *B. pilosicoli* y de la enterpatía proliferativa porcina (ileítis) causada por *L. intracellularis*. Las CIM cada vez más altas frente a cepas de *B. hyodysenteriae* en diferentes Estados miembros suscitan preocupación, ya que solo quedan unos pocos antimicrobianos para el tratamiento de la disentería porcina.

También se ha demostrado que Denagard 45 % es eficaz para el tratamiento de la neumonía enzoótica causada por *M. hyopneumoniae*, incluidas las infecciones complicadas por *Pasteurella multocida*. La situación de resistencia de estos patógenos se considera favorable. Denagard 45 % también es eficaz en el tratamiento de la pleuroneumonía causada por *A. pleuropneumoniae* en cerdos.

Apenas hay datos de reacciones adversas graves, excepto cuando el producto se utiliza con los ionóforos coccidiostáticos incompatibles monensina, salinomina y narasina. Siempre y cuando se evite el uso combinado con estos ionóforos, especialmente en pollos de engorde, Denagard 45 % ha demostrado ser seguro y eficaz en el tratamiento de la saculitis aérea, la sinovitis y la sinusitis causadas por *M. gallisepticum*, *M. synoviae* o *M. meleagridis* en pollos y pavos. El consumo de agua puede disminuir en pollos y pavos durante la administración de tiamulina en el agua de bebida y no se debe superar un ritmo de inclusión de 250 ppm.

Los riesgos para los usuarios se consideraron bajos y en la información sobre el producto se incluye información adecuada para garantizar la seguridad para el usuario.

Se han fijado tiempos de espera satisfactorios para garantizar la seguridad de los consumidores.

En general, la relación beneficio/riesgo global de Denagard 45 % se considera favorable, con la condición de que se realicen las modificaciones recomendadas en la información sobre el producto (ver anexo III).

Motivos de la modificación del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando lo siguiente:

- El CVMP ha estimado que el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto;
- El CVMP ha revisado el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto propuestos por los titulares de la autorización de comercialización y ha examinado todos los datos globales presentados;

El CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para Denagard 45 % y denominaciones asociadas indicadas en el Anexo I, cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospectos se incluye en el Anexo III.

Anexo III

Resumen de las características del producto y etiqueta-prospecto

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO VETERINARIO

Denagard 450 mg/g granulado para administración en agua de bebida para porcino, pollos y pavos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Substancia activa: Hidrogenofumarato de tiamulina 450 mg
(equivalente a tiamulina base 365 mg)

Excipientes:

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para administración en agua de bebida
Gránulos de color blanco a amarillo pálido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Especies de destino

Porcino
Pollos
Pavos

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino

- i) Tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.
- ii) Tratamiento de la Espiroquetosis intestinal (colitis) causada por *Brachyspira pilosicoli* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.
- iii) Tratamiento de la Enteropatía Proliferativa porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracellularis* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.
- iv) Tratamiento y metafilaxis de la Neumonía Enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* incluyendo infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.
- v) Tratamiento de la Pleuroneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* y de la Aerosaculitis y Sinovitis Infecciosa causadas por cepas de *Mycoplasma synoviae* sensibles a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.

Pavos

Tratamiento y metafilaxis de la Sinusitis Infecciosa y la Aerosaculitis causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis* sensibles a la tiamulina. La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.

4.3 Contraindicaciones

No utilizar en cerdos y aves que puedan recibir productos que contengan monensina, narasina o salinomicina durante o por lo menos siete días antes o después del tratamiento con tiamulina. Puede llevar a una disminución severa del crecimiento o la muerte.

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

Véase la sección 4.8 para obtener información sobre la interacción entre la tiamulina y los ionóforos.

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

Los animales con una ingesta reducida de agua y/o en una condición debilitada deben ser tratados vía parenteral.

La ingesta de agua en las aves puede verse reducida durante la administración de tiamulina. Parece ser concentración-dependiente; con 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalentes a 1,11 g de medicamento) en 4 litros de agua, la ingesta se reduce en aproximadamente un 10% y con 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalentes a 1,11 g de medicamento) en 2 litros de agua, la ingesta se reduce en un 15% en los pollos. Aunque no parece tener ningún efecto adverso en el rendimiento general de las aves o en la eficacia del medicamento veterinario, la ingesta de agua debe controlarse a intervalos frecuentes, especialmente en climas cálidos. En los pavos este descenso es más acusado, con una reducción de aproximadamente el 20% y, por tanto, se recomienda no exceder en una concentración de 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina en 2 litros de agua potable.

4.5 Precauciones especiales de uso

Precauciones especiales para su uso en animales

El uso de este medicamento debe basarse en ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas en el animal. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias diana.

El uso inapropiado del medicamento veterinario puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la tiamulina.

Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales

Durante la manipulación del medicamento veterinario, se deben usar equipos de protección individual consistentes en gafas o gafas de seguridad y guantes para evitar el contacto directo con los ojos del usuario y la exposición de la piel. Debido a las propiedades irritantes, también se recomienda usar una máscara anti-polvo para minimizar la exposición por inhalación.

En caso de exposición accidental sobre la piel, lavar con agua y jabón el área afectada. En caso de exposición accidental en los ojos, lavar con abundante agua.

En caso de ingestión accidental, acuda inmediatamente al médico y muéstrole la etiqueta.

Las personas con hipersensibilidad conocida a la tiamulina deben administrar el medicamento veterinario con precaución.

4.6 Reacciones adversas (frecuencia y gravedad)

En muy raras ocasiones los cerdos pueden padecer eritema o edema cutáneo moderado después del uso de la tiamulina.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

4.7 Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta

Gestación y lactancia:

Puede utilizarse en cerdos durante la gestación y la lactancia.

Aves en periodo de puesta:

Puede utilizarse en gallinas ponedoras y en pollos y pavos reproductores.

4.8 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se ha demostrado que la tiamulina interactúa con ionóforos como la monensina, la salinomicina y la narasina y puede dar lugar a signos idénticos a los de una toxicosis por ionóforos. Los animales no deben recibir productos que contengan monensina, salinomicina o narasina durante al menos 7 días antes o después del tratamiento con tiamulina. Puede producirse una grave disminución del crecimiento, ataxia, parálisis o muerte.

Si se observan signos de una interacción, cesar inmediatamente la administración del agua medicada con tiamulina y del pienso contaminado con ionóforo. Retirar el pienso y sustituirlo por pienso fresco que no contenga los coccidiostatos: monensina, salinomicina o narasina.

El uso concomitante de tiamulina y coccidiostatos ionóforos divalentes como lasalocid y semduramicina, no parece causar ninguna interacción; sin embargo, el uso concomitante de maduramicina puede conducir a una disminución del crecimiento de leve a moderada en pollos. Esta situación es transitoria y la recuperación ocurre normalmente en 3-5 días después de retirar el tratamiento con la tiamulina.

4.9 Posología y vía de administración

Modo de preparación de las soluciones de medicamento:

Cuando se medica en grandes volúmenes de agua, en primer lugar se debe preparar una solución concentrada para luego diluir hasta la concentración final requerida.

Preparar diariamente las soluciones de agua de bebida medicada con tiamulina.

Para asegurar una correcta dosificación, el peso vivo se debe determinar con la mayor exactitud posible para evitar infradosificaciones. La ingesta de agua medicada depende de la condición clínica de los animales. Con el fin de obtener la dosis correcta, ajustar la concentración de tiamulina.

Para evitar interacciones entre los ionóforos y la tiamulina, el veterinario y el ganadero deben comprobar que la etiqueta del pienso no indica que contiene salinomicina, monensina y narasina.

En el caso de pollos y pavos, para evitar interacciones de los ionóforos incompatibles monensina, narasina y salinomocina con la tiamulina, se debe notificar a la planta fabricante de piensos que se utilizará la tiamulina y que estos coccidiostatos no deben incluirse en el pienso, ni contaminar el mismo.

Si existiera alguna sospecha de contaminación del pienso, deberá analizarse la presencia de ionóforos antes de su uso.

En caso de interacción, cesar la medicación con tiamulina inmediatamente y renovar el agua de bebida. Retirar el pienso contaminado lo antes posible y reemplazarlo con pienso que no contenga los ionóforos incompatibles con la tiamulina.

La dosificación del medicamento a incorporar debe establecerse de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg medicamento / kg peso vivo por día)}}{\text{Media de consumo diario de agua (litros) / animal / día}} \times \frac{\text{Media del peso vivo (kg) de los animales a tratar}}{\text{de los animales a tratar}} = \text{mg producto / litro de agua de bebida}$$

Porcino

- i) Tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.
La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida durante 3 a 5 días consecutivos dependiendo de la gravedad de la infección y/o de la duración de la enfermedad.
- ii) Para el tratamiento de la Espiroquetosis intestinal (colitis) causada por *Brachyspira pilosicoli*.
La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de los cerdos durante 3 a 5 días consecutivos, dependiendo de la gravedad de la infección y/o de la duración de la enfermedad.
- iii) Para el tratamiento de la Enteropatía Proliferativa Porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracellularis*.
La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de los cerdos durante 5 días consecutivos.
- iv) Para el tratamiento y metafilaxis de la Neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo las infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* susceptible a la tiamulina.
La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.
- v) Para el tratamiento de la pleuropneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* susceptible a la tiamulina.
La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum*, y Aerosaculitis y Synovitis infecciosa causada por *Mycoplasma synoviae*.
La dosis es de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

Pavos

Tratamiento y metafilaxis de la Sinusitis infecciosa y de la Aerosaculitis causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis*.

La dosis es de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

4.10 Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos)

Las dosis orales únicas de 100 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo en cerdos causaron hiperapnea y molestias abdominales. Con 150 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo no se observaron efectos en el sistema nervioso central, excepto en el comportamiento. Con 55 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo administrados diariamente durante 14 días, se produjo una salivación transitoria y una ligera irritación gástrica. Se considera que el hidrogenofumarato de tiamulina tiene un índice terapéutico adecuado en cerdos y no se ha establecido una dosis letal mínima.

En aves, existe un índice terapéutico relativamente alto con el hidrogenofumarato de tiamulina y la probabilidad de una sobredosis se considera remota, especialmente por la ingesta de agua, además la ingesta de hidrogenofumarato de tiamulina se reduce en caso de administrarse concentraciones anormalmente altas. La LD₅ es de 1090 mg / kg de peso vivo para gallinas y de 840 mg / kg de peso vivo para pavos.

Los signos clínicos de toxicidad aguda en pollos son: vocalización, espasmos clónicos y decúbito lateral, y en pavos son: espasmos clónicos, postura lateral o dorsal, salivación y ptosis.

Si se observan signos de intoxicación, retirar rápidamente el agua medicada y renovar el agua.

4.11 Tiempos de espera

Porcino

Carne: 2 días (dosis de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo).

Carne: 4 días (dosis de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento) / kg de peso vivo).

Pollos

Carne: 2 días.

Huevos: Cero días.

Pavos

Carne: 6 días.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: antiinfecciosos para uso sistémico – Pleuromutilinas / tiamulina
Código ATCVet: QJ 01XQ01

La tiamulina es un antibiótico semisintético bacteriostático perteneciente al grupo de antibióticos de las pleuromutilinas que actúa a nivel ribosomal inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas.

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La tiamulina ha demostrado un alto nivel de actividad *in vitro* frente a especies de *Mycoplasma* porcino y aviar, así como aerobios gram-positivos (estreptococos y estafilococos), anaerobios

(clostridios), anaerobios gram-negativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) y gram-negativos aerobios (*Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida*).

Se ha demostrado que la tiamulina actúa en el nivel ribosómico 70S siendo el principal lugar de unión la subunidad 50S. Parece inhibir la producción de proteínas microbianas mediante la producción de complejos de iniciación bioquímicamente inactivos, que previenen el alargamiento de la cadena polipeptídica.

Se pueden alcanzar concentraciones bactericidas, pero varían según la bacteria. Pueden ser tan bajas como dos veces las MIC para *Brachyspira hyodysenteriae* y *Actinobacillus pleuropneumoniae* y equivalentes a 50 a 100 veces el nivel bacteriostático para *Staphylococcus aureus*. La distribución de las MIC para la tiamulina contra *Brachyspira hyodysenteriae* es bimodal, lo que sugiere una susceptibilidad reducida de algunas cepas a la tiamulina. Debido a limitaciones técnicas, la susceptibilidad de *Lawsonia intracellularis in vitro* es difícil de probar.

5.2 Datos farmacocinéticos

Porcino

El hidrogenofumarato de tiamulina se absorbe bien en cerdos (más del 90%) después de la administración oral y se distribuye ampliamente por el cuerpo. Después de una dosis oral única de 10 mg y 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 1,03 $\mu\text{g} / \text{ml}$ y de 1,82 $\mu\text{g} / \text{ml}$ en suero, respectivamente, determinada mediante un ensayo microbiológico, y el $T_{m\acute{a}x}$ fue de 2 horas para ambos. Se concentra en el pulmón, en los leucocitos polimorfonucleares y en el hígado en donde se metaboliza; se excreta en la bilis (70-85%), el resto se excreta a través del riñón (15-30%). La unión a proteínas séricas es de aproximadamente el 30%. La tiamulina que no ha sido absorbida o metabolizada, alcanza el colon desde el intestino. Las concentraciones de tiamulina en el colon se han estimado en 3,41 $\mu\text{g} / \text{ml}$ después de la administración de 8.8 mg / de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo.

Pollos

La tiamulina se absorbe bien en pollos tras la administración oral (70-95%) y alcanza concentraciones máximas en 2-4 horas ($T_{m\acute{a}x}$ 2,85 horas). Después de una dosis única de 50 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de 4,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en suero mediante valoración microbiológica y después de una dosis de 25 mg/kg fue de 1,86 $\mu\text{g}/\text{ml}$. En el agua de bebida, una concentración de 250 ppm (0,025%) de hidrogenofumarato de tiamulina proporcionó un nivel sérico variable después de 48 horas de medicación de 0,78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (intervalo 1,4-0,45 $\mu\text{g}/\text{ml}$) y una concentración de 125 ppm (0,0125%) proporcionó 0,38 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (intervalo 0,65-0,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) en gallinas de 8 semanas. La unión a proteínas fue de aproximadamente el 45%.

Se distribuye por todo el cuerpo, concentrándose en el hígado, riñones (locales de excreción) y en el pulmón (30 veces el nivel sérico). La excreción es, principalmente, por las vías biliar (55-65%) y renal (15-30%) como metabolitos biológicamente inactivos siendo bastante rápida, eliminándose el 99% de la dosis a las 48 horas.

Pavos

En pavos, con una dosis única de 50 mg/kg de peso vivo, los niveles séricos máximos de tiamulina fueron de 3,02 $\mu\text{g}/\text{ml}$, y de 1,46 $\mu\text{g}/\text{ml}$ con una dosis de 25 mg/kg peso vivo, alcanzándose dichas concentraciones entre 2-4 horas después de la administración del medicamento. En las hembras reproductoras, con 0,025% de hidrogenofumarato de tiamulina, el nivel medio en el suero fue de 0,36 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (rango 0,22-0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$). La unión a proteínas fue de aproximadamente el 50%.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa.

6.2 Incompatibilidades principales

Ninguna conocida.

6.3 Período de validez

Período de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 3 años.

Período de validez después de abierto el envase primario: 3 meses.

Período de validez después de su disolución o reconstitución según las instrucciones: La solución se mantiene estable 24 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobres de aluminio con 55,6 g y 111,2 g.

Bolsa de aluminio preformada con 1112 g y 5000 g.

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Para completar a nivel nacional.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Para completar a nivel nacional.

PROHIBICIÓN DE VENTA, DISPENSACIÓN Y/O USO

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETA-PROSPECTO

DATOS QUE DEBEN APARECER EN EL ENVASE PRIMARIO – ETIQUETA-PROSPECTO
BOLSAS LAMINADAS DE ALUMINIO

1. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización de comercialización y del fabricante responsable de la liberación de los lotes, en caso de que sean diferentes

Titular de la autorización de comercialización:

Para completar a nivel nacional.

Fabricante responsable de la liberación del lote:

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

2. Denominación del medicamento veterinario

Denagard 450 mg/g granulado para administración en agua de bebida para porcino, pollos y pavos
Hidrogenofumarato de tiamulina

3. Composición cualitativa y cuantitativa de la sustancia activa y otras sustancias

Cada g contiene:
Hidrogenofumarato de tiamulina 450 mg

4. Forma farmacéutica

Granulado para administración en agua de bebida
Gránulos de color blanco a amarillo pálido

5. Tamaño del envase

55.6 g
111.2 g
1112 g
5000 g

6. Indicaciones de uso

Porcino

- Tratamiento de la disentería porcina causada por cepas de *Brachispira hyodysenteriae* sensibles a la tiamulina.
- Tratamiento de la Espiroquetosis intestinal (colitis) causada por *Brachyspira pilosicoli* sensibles a la tiamulina.
- Tratamiento de la Enteropatía Proliferativa Porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracellularis* sensibles a la tiamulina.
- Tratamiento y metafilaxis de la Neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* sensible a la tiamulina.
- Tratamiento de la Pleuropneumonía causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensible a la tiamulina.

La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum* y de la Aerosaculitis y Synovitis infecciosa causadas por cepas de *Mycoplasma synoviae* sensibles a la tiamulina.

La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.

Pavos

Tratamiento y metafilaxis de la Sinusitis infecciosa y la Aeroaculitis causada por cepas de *Micoplasma synoviae* y *Micoplasma meleagridis* sensibles a la tiamulina.

La presencia de la enfermedad en la granja debe establecerse antes de utilizarse el medicamento.

7. Contraindicaciones

No utilizar en cerdos y aves que puedan recibir productos que contengan monensina, narasina o salinomycin durante o por lo menos siete días antes o después del tratamiento con tiamulina. Puede llevar a la disminución severa del crecimiento o muerte.

No usar en casos de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente.

8. Reacciones adversas

En muy raras ocasiones los cerdos pueden padecer eritema o edema cutáneo moderado después del uso de tiamulina.

La frecuencia de las reacciones adversas se debe clasificar conforme a los siguientes grupos:

- Muy frecuentemente (más de 1 animal por cada 10 animales tratados presenta reacciones adversas)
- Frecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 animales tratados)
- Infrecuentemente (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 1.000 animales tratados)
- En raras ocasiones (más de 1 pero menos de 10 animales por cada 10.000 animales tratados)
- En muy raras ocasiones (menos de 1 animal por cada 10.000 animales tratados, incluyendo casos aislados).

Si observa cualquier efecto secundario, incluso aquellos que no figuran en esta etiqueta-prospecto, o cree que el medicamento no ha funcionado, informe a su veterinario.

9. Especies de destino

Porcino
Pollos
Pavos

10. Posología para cada especie, modo y vía de administración

Administración en agua de bebida

Modo de preparación de las soluciones de medicamento:

Cuando se medica en grandes volúmenes de agua, en primer lugar se debe preparar una solución concentrada y luego diluir hasta la concentración final requerida.

Preparar diariamente las soluciones de agua de bebida medicada con tiamulina.

Para asegurar una correcta dosificación, el peso vivo se debe determinar con la mayor exactitud posible para evitar infradosificaciones. La ingesta de agua medicada depende de la condición clínica de los animales. Con el fin de obtener la dosis correcta, ajustar la concentración de tiamulina.

La dosificación del medicamento a incorporar debe establecerse de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Dosis (mg medicamento / kg peso vivo por día)}}{\text{Media de consumo diario de agua (litros) / animal / día}} \times \frac{\text{Media del peso vivo (kg) de los animales a tratar}}{\text{de los animales a tratar}} = \text{mg producto / litro de agua de bebida}$$

Porcino

i) Tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida durante 3 a 5 días consecutivos dependiendo de la gravedad de la infección y/o de la duración de la enfermedad.

ii) Para el tratamiento de la Espiroquetosis intestinal (colitis) causada por *Brachyspira pilosicoli*.

La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de los cerdos durante 3 a 5 días consecutivos, dependiendo de la gravedad de la infección y/o de la duración de la enfermedad.

iii) Para el tratamiento de la Enteropatía Proliferativa Porcina (ileitis) causada por *Lawsonia intracellularis*.

La dosis es de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente en el agua de bebida de los cerdos durante 5 días consecutivos.

iv) Para el tratamiento y metafilaxis de la Neumonía enzoótica causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluyendo las infecciones complicadas por *Pasteurella multocida* susceptible a la tiamulina.

La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

v) Para el tratamiento de la pleuropneumonia causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* susceptible a la tiamulina.

La dosis es de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44,4 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 5 días consecutivos.

Pollos

Tratamiento y metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica causada por *Mycoplasma gallisepticum*, y Aerosaculitis y Synovitis infecciosa causada por *Mycoplasma synoviae*.

La dosis es de 25 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 55,6 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

Pavos

Tratamiento y metafilaxis de la Sinusitis infecciosa y de la Aerosaculitis causadas por *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* y *Mycoplasma meleagridis*.

La dosis es de 40 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 88,9 mg de medicamento) / kg de peso vivo administrada diariamente durante 3 a 5 días consecutivos.

11. Instrucciones para una correcta administración

Para evitar interacciones entre los ionóforos y la tiamulina, el veterinario y el ganadero deben comprobar que la etiqueta del pienso no indica que contiene salinomicina, monensina y narasina.

En el caso de pollos y pavos, para evitar interacciones de los ionóforos incompatibles monensina, narasina y salinomicina con la tiamulina, se debe notificar a la planta fabricante de piensos que se utilizará tiamulina y que estos coccidiostatos no deben incluirse en el pienso, ni contaminar el mismo. Si hay alguna sospecha de contaminación del pienso, deberá analizarse la presencia de ionóforos antes de su uso.

En caso de interacción, cesar la medicación con tiamulina inmediatamente y renovar el agua de bebida. Retirar el pienso contaminado lo antes posible y reemplazarlo con pienso que no contenga los ionóforos incompatibles con la tiamulina.

12. Tiempos de espera

Porcino

Carne: 2 días (dosis de 8,8 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 19.6 mg de producto)/kg de peso vivo).

Carne: 4 días (dosis de 20 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 44.4 mg de producto)/kg de peso vivo).

Pollos

Carne: 2 días.

Huevos: Cero días.

Pavos

Carne: 6 días.

13. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

No utilice este medicamento veterinario después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta después de CAD.

14. Advertencias especiales

Advertencias especiales para cada especie de destino:

Los animales con una ingesta reducida de agua y/o en una condición debilitada deben ser tratados vía parenteral.

La ingesta de agua en las aves puede verse reducida durante la administración de tiamulina. Parece ser concentración-dependiente; con 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalentes a 1,11 g de medicamento) en 4 litros de agua, la ingesta se reduce en aproximadamente un 10% y con 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalentes a 1,11 g de medicamento) en 2 litros de agua la ingesta se reduce en un 15% en los pollos. Aunque no parece tener ningún efecto adverso en el rendimiento general de las aves o en la eficacia del medicamento veterinario, la ingesta de agua debe controlarse a intervalos frecuentes, especialmente en climas cálidos. En los pavos este descenso es más acusado, con una reducción de aproximadamente el 20% y, por tanto, se recomienda no exceder en una concentración de 500 mg de hidrogenofumarato de tiamulina en 2 litros de agua potable.

Precauciones especiales para su uso en animales:

El uso de este medicamento debe basarse en ensayos de sensibilidad de las bacterias aisladas en el animal. Si esto no es posible, el tratamiento debe basarse en información epidemiológica local (regional, a nivel de explotación) sobre la sensibilidad de las bacterias diana.

El uso inapropiado del medicamento veterinario puede aumentar la prevalencia de bacterias resistentes a la tiamulina.

Precauciones específicas que deberá tomar la persona que administre el medicamento a los animales:

Durante la manipulación del medicamento veterinario, se deben usar equipos de protección individual consistentes en gafas o gafas de seguridad y guantes para evitar el contacto directo con los ojos del usuario y la exposición de la piel. Debido a las propiedades irritantes, también se recomienda usar una máscara contra el polvo para minimizar la exposición por inhalación.

En caso de exposición o derrame accidental sobre la piel, el área afectada se debe lavar con agua y jabón. En caso de exposición accidental en los ojos, lavar con abundante agua.

En caso de ingestión accidental, acuda inmediatamente al médico y muéstrela la etiqueta.

Las personas con hipersensibilidad conocida a la tiamulina deben administrar el medicamento veterinario con precaución.

Gestación y lactancia:

Puede utilizarse en cerdos durante la gestación y la lactancia.

Puesta:

Puede utilizarse en gallinas ponedoras y en pollos y pavos reproductores.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción:

Se ha demostrado que la tiamulina interactúa con ionóforos como la monensina, la salinomicina y la narasina y puede dar lugar a signos idénticos a los de una toxicosis por ionóforos. Los animales no deben recibir productos que contengan monensina, salinomicina o narasina durante al menos 7 días antes o después del tratamiento con tiamulina. Puede producirse una grave disminución del crecimiento, ataxia, parálisis o muerte.

Si se observan signos de una interacción, cesar inmediatamente la administración del agua medicada con tiamulina y del pienso contaminado con ionóforo. Retirar el pienso y sustituirlo por pienso fresco que no contenga los coccidiostatos: monensina, salinomicina o narasina.

El uso concomitante de tiamulina y coccidiostatos ionóforos divalentes como lasalocid y semduramicina no parece causar ninguna interacción; sin embargo, el uso concomitante de maduramicina puede conducir a una disminución del crecimiento de leve a moderada en pollos. Esta situación es transitoria y la recuperación ocurre normalmente en 3-5 días después de retirar el tratamiento con la tiamulina.

Sobredosificación (síntomas, medidas de urgencia, antídotos):

Las dosis orales únicas de 100 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo en cerdos causaron hiperapnea y molestias abdominales. Con 150 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo no se observaron efectos en el sistema nervioso central, excepto en el comportamiento. Con 55 mg de hidrogenofumarato de tiamulina / kg de peso vivo administrados diariamente durante 14 días, se produjo una salivación transitoria y una ligera irritación gástrica. Se considera que el hidrogenofumarato de tiamulina tiene un índice terapéutico adecuado en cerdos y no se ha establecido una dosis letal mínima.

En aves, existe un índice terapéutico relativamente alto con el hidrogenofumarato de tiamulina y la probabilidad de una sobredosis se considera remota, especialmente por la ingesta de agua, además la ingesta de hidrogenofumarato de tiamulina se reduce en caso de administrarse concentraciones anormalmente altas. La LD₅ es de 1090 mg / kg de peso vivo para gallinas y de 840 mg / kg de peso vivo para pavos.

Los signos clínicos de toxicidad aguda en pollos son: vocalización, espasmos clónicos y decúbito lateral, y en pavos son: espasmos clónicos, postura lateral o dorsal, salivación y ptosis.

Si se observan signos de intoxicación, retirar rápidamente el agua medicada y renovar el agua.

Incompatibilidades:

Ninguna conocida

15. Precauciones especiales para la eliminación del medicamento veterinario no utilizado o, en su caso, los residuos derivados de su uso

Todo medicamento veterinario no utilizado o los residuos derivados del mismo deberán eliminarse de conformidad con las normativas locales.

16. Fecha en que fue aprobada la etiqueta-prospecto por la última vez

Para completar a nivel nacional.

17. Información adicional

Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Pueden solicitar más información sobre este medicamento veterinario dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

<p>18. La mención “Uso veterinario” y las condiciones o restricciones de dispensación y uso, si procede</p>
--

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

19. La mención “Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños”

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

20. Fecha de caducidad

CAD {mes/año}

Período de validez después de abierto el envase primario: 3 meses.

Período de validez después de su disolución o reconstitución según las instrucciones: La solución se mantiene estable 24 horas.

21. Número de la autorización de comercialización

Para completar a nivel nacional.

22. Número de lote de fabricación

Lot {número}