

Lisa I

Veterinaarravimi nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside, keeluaaja, müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikdes

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid manustamiseks joogivees	Sead	Suukaudne
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid manustamiseks joogivees	Kanad, kalkunid	Suukaudne
Belgia	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid manustamiseks joogivees	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid manustamiseks joogivees	Sead, kanad (broilerid, noorkanad, muna- ja sugukanad), kalkunid (nuum- ja sugulinnud)	Suukaudne
Soome	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid	Sead	Suukaudne, manustamiseks joogivees

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Saksamaa	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Graanulid	Sead, kanad, kalkunid	Joogivees
Saksamaa	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Graanulid	Sead	Manustamine joogivees või söödas
Kreeka	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Suukaudsed graanulid	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Ungari	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid manustamiseks joogivees	Sead, kanad, kalkunid	Joogivees manustamine
Itaalia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Pulber manustamiseks joogivees	Sead, kanad	Suukaudne
Läti	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Vees lahustuvad graanulid	Sead, kanad, kalkunid	Manustamine joogivees

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloa hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Leedu	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenye tirpios granulės	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Vees lahustuvad graanulid	Sead, kanad (broilerid, asendusnoorkana, munakana / sugukana), kalkunid (noor- ja sugukalkunid)	Suukaudne
Holland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Granulaat manustamiseks joogiveega	Sead, kanad	Suukaudne
Poola	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulaty dla świń, kur i indyków	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
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	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Suukaudsed graanulid	Sead, kanad (broilerid, broilerite kasvatus, munakanad / sugukanad), kalkunid (nuum- ja sugulinnud)	Suukaudne, manustatuna joogivees

Liikmesriik EL/EMP	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Graanulid manustamiseks joogivees	Sead, kanad (broilerid, asendus-kanad, muna- / sugukanad), kalkunid (noorkalkun ja sugukalkun)	Joogivees
Slovakkia Vabariik	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid suukaudseks lahuseks	Sead, kanad (broilerid, muna- ja sugukanad), kalkunid	Suukaudne
Hispaania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamuliin- vesinik- fumaraat	450 mg/g	Graanulid manustamiseks joogivees	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne

Lisa II

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Veterinaarravimi Denagard 45 % ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Denagard 45% ja sarnased nimetused on veterinaarravimid, mida turustatakse sigadel, kanadel ja kalkunitel kasutamiseks joogivette lisatavate graanulitena ja mis sisaldavad toimeainena 450 mg tiamuliinvesinikfumaraati ravimi ühe grammi kohta. Tiamuliinvesinikfumaraat on bakteriostaatiline poolsünteesiline antibiootikum, mis kuulub pleuromutliinideks nimetatavate antibiootikumide rühma ja mille toimemehhanism seisneb bakterite valgusünteesi inhibeerimises ribosoomides. Tiamuliinil on teadaolevalt tugev *in vitro* aktiivsus sigadel ja lindudel esinevate mükoplasmade (*Mycoplasma*), samuti grampositiivsete aeroobide (streptokokid ja stafülokokid), anaeroobide (*clostridia*), gramnegatiivsete anaeroobide (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ja gramnegatiivsete aeroobide (*Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Pasteurella multocida*) vastu.

25. augustil 2015 tegi Saksamaa ravimi Denagard 45% ja seotud nimetuste (edaspidi nimetatud „Denagard 45%“) suhtes veterinaarravimite komiteele / Euroopa Ravimiametile direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 lõike 1 kohase esildise. Saksamaa algatas esildise ELi liikmesriikides vastuvõetud erinevate riiklike otsuste tõttu, mille tulemuseks on lahknevused Denagard 45% ravimiteabes.

Ravimiteabes olid erinevused põhiliselt sihtliikide, näidustuste, annustamise ja keeluaegade lõikudes.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Sihtliik „sead“, näidustused ja annustamine

Tiamuliini suhtes tundliku *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

- Annustamine: 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas lisatuna sigade joogivette 3–5 järjestikusel päeval, olenevalt infektsiooni raskusastmest ja/või haiguse kestusest.

B. hyodysenteriae põhjustatud sigade düsenteeria ravi näidustus hinnati ümber, lähtudes kirjandusandmetest, *in vitro* tundlikkust käsitlevatest konfidentsiaalsetest andmetest ja varasemate kliiniliste uuringute andmetest.

Ajavahemikul 1990–2012 kogutud Euroopast pärit isolaatidel jäid minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIK) väärtused vahemikku $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ kuni $> 16 \mu\text{g/ml}$, kusjuures MIK₅₀-väärtused jäid vahemikku $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ kuni $4 \mu\text{g/ml}$ ja MIK₉₀-väärtused vahemikku $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ kuni $> 16 \mu\text{g/ml}$. Epidemioloogiline läviväärtus ehk metsiktüüpi populatsiooni MIK oli umbes $0,5 \mu\text{g/ml}$ ning resistentsus arvati tekkivat $2,0 \mu\text{g/ml}$ ületavate MIK-väärtuste juures. Kõrgemad eri Euroopa Liidu liikmesriikidest kogutud *B. hyodysenteriae* isolaatide vastu toimiva MIKi väärtused tõstatavad kahtlusi, kuna sigade düsenteeria raviks on jäänud vaid piiratud arvul antimikroobikume.

Kliinilist efektiivsust *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravis tõendati kahes kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringus ja kuues väliuuringus. Nendes uuringutes väljendati annust kontsentratsioonina joogivees. Tegelikud annused milligrammides kehamassi kilogrammi kohta olid vaid hinnangulised. Kolmel kuni viiel järjestikusel päeval kontsentratsiooni 60 ppm

(vastab 8–9 mg tiamuliinvesinikfumaraadile kehamassi kilogrammi kohta) juures manustatud tiamuliinvesinikfumaraat parandas nakatunud sigadel oluliselt kliinilisi tulemusnäitajaid, patoloogilisi nähtusid ja *B. hyodysenteriae* eliminatsiooni näitajaid.

Nende andmete põhjal järeldas veterinaarravimite komitee, et Denagard 45% annuses 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta kolmel kuni viiel järjestikusel päeval on efektiivne *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravis.

Tiamuliini suhtes tundliku *Brachyspira pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliidi) ravi. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

- Annustamine: 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas lisatuna sigade joogivette 3–5 järjestikusel päeval, olenevalt infektsiooni raskusastmest ja/või haiguse kestusest.

B. pilosicoli põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliidi) ravi näidustust toetasid *in vitro* tundlikkust käsitlevad andmed ja väliuuringute andmed.

B. pilosicoli tundlikkust tiamuliini suhtes uuriti kolmes uuringus.

Testiti 93 Rootsis kogutud *B. pilosicoli* isolaati (Pringle jt, 2006¹), 33 Ühendkuningriigis, Hispaanias ja Saksamaal kogutud isolaati (müügiloa hoidja konfidentsiaalsed andmed, 2008), samuti 324 Rootsis kogutud isolaati (Pringle jt, 2012²); isolaadid koguti ajavahemikul 2002–2010. Nendes uuringutes jäid MIK-väärtused vahemikku $\leq 0,008$ –64 µg/ml, kusjuures MIK₅₀-väärtused olid $\leq 0,062$ µg/ml kuni 0,125 µg/ml ja MIC₉₀-väärtused 0,25 µg/ml kuni 8 µg/ml. Epidemioloogiline läviväärtus ehk metsiktüüpi populatsiooni MIK oli umbes $\leq 0,25$ µg/ml, kusjuures resistentsus arvati tekkivat MIK-väärtusest 0,5 µg/ml (esimese etapi mutant) ja 4,0 µg/ml (teise etapi mutant) (müügiloa hoidja konfidentsiaalsed andmed, 2008).

Kliinilist efektiivsust *B. pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliidi) ravis tõendati kolmes väliuuringus. Tiamuliini manustati loomadele sisalduses 100 ppm (vastab 5 mg tiamuliinvesinikfumaraadile kehamassi kilogrammi kohta) ja annuses 8 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta viiel kuni kümnel päeval. Ravitud loomadel paranesid oluliselt kliinilised tulemusnäitajad, näiteks kõhulahtisuse skoor, söödaväärindus, keskmine päevane kaalu juurdekasv, ning bakterite levik peatus täielikult (seda ei uuritud kõikides uuringutes). Konkreetseid kunstliku nakatamise uuringute andmeid ei olnud saadaval.

Nende andmete põhjal järeldas veterinaarravimite komitee, et Denagard 45% annuses 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta kolmel kuni viiel järjestikusel päeval on efektiivne *B. pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliidi) ravis.

Lawsonia intracellularis'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravi. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

- Annustamine: 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas lisatuna sigade joogivette 5 järjestikusel päeval.

L. intracellularis'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravi näidustust toetasid *in vitro* tundlikkust käsitlevad andmed ning andmed kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringutest ja väliuuringust.

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.

L. intracellularis'e tundlikkuse katsetamine on keerukas, kuna tegemist on obligatoorse rakusise organismiga. *In vitro* tundlikkuse andmed näidustuse toetamiseks on piiratud. Väljaandes McOrist jt 1995³ uuriti kolme *L. intracellularis*'e tüve ning leiti, et tiamuliini rakusisene ja rakuväline MIK oli 4 µg/ml. Väljaandes McOrist ja Gebhart 1995⁴ määrati ühel teisel tüvel rakusiseks minimaalseks bakteriitsideks kontsentratsiooniks (MBK) < 2 µg/ml. Väljaandes Wattanaphansak jt 2009⁵ testiti kümnet *L. intracellularis*'e isolaati (kuus USAst, neli Euroopast). Rakusisene MIK₅₀ oli 0,125 µg/ml, rakusisene MIK₉₀ 0,125 µg/ml ning rakusisene MIK jäi vahemikku 0,125–0,5 µg/ml. Rakuväline MIK₅₀ oli 4,0 µg/ml, rakuväline MIK₉₀ 8,0 µg/ml ja rakuväline MIK jäi vahemikku 1,0–32 µg/ml. Võttes arvesse kõiki kättesaadavaid andmeid, hinnati epidemioloogiliseks läviväärtuseks 0,5 µg/ml, samal ajal kui väiksema tundlikkusega tüvedel oli see ≥ 2,0 µg/ml. Nüüdseks on testitud täiendavaid isolaate Koreast (Yeh jt, 2011)⁶, Brasiiliast ja Taist (müügiloa hoidja konfidentsiaalsed andmed, 2016). Paljudel Korea ja Tai isolaatidel võivad rakusise MIK'i väärtused olla kõrgemad kui väljaandes Wattanaphansak jt (2009) ELi ja USA isolaatidel täheldatud väärtused. See viitab sellele, et teatavate *Lawsonia* tüvede tundlikkus võib olla väiksem, kuid kuna ELis ei ole teatatud kõrvaltoimete esinemisest ileiidi ravi ajal, võib oletada, et tundlikkuse vähenemine ei ole ELis laialt levinud. Andmete kohaselt on tiamuliini MIK-väärtused ELi *Lawsonia* tüvede korral alla hinnangulise tiamuliinikontsentratsiooni niudesooles – 0,63 µg/ml.

Kliinilist efektiivsust *Lawsonia intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravis tõendati kolmes kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringus ja ühes väliuuringus. Nendes uuringutes väljendati annust kontsentratsioonina joogivees. Tegelikult annusteks milligrammides kehamassi kilogrammi kohta hinnati 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta. Viiel päeval manustatuna parandasid need annused oluliselt kliinilisi tulemusnäitajaid (nt söödaväärindus, keskmine päevane kaalu juurdekasv, kõhulahtisuse skoor) ja patoloogilisi nähtusi, ehkki täielikku *L. intracellularis*'e eliminatsiooni ei õnnestunud saavutada.

Nende andmete põhjal järeldas veterinaaravimite komitee, et Denagard 45% annuses 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta viiel järjestikusel päeval on efektiivne *Lawsonia intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravis.

Tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia, sealhulgas tiamuliini suhtes tundliku *Pasteurella multocida* tõttu tüsistunud infektsioonide ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

- Annustamine: 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas manustatuna 5 järjestikusel päeval.

M. hyopneumoniae põhjustatud ensootilise pneumoonia, sealhulgas *P. multocida* tõttu tüsistunud infektsioonide ravi ja metafülaktika näidustust toetasid *in vitro* tundlikkuse andmed Euroopa projektist MycoPath I, konfidentsiaalsete kliiniliste uuringute andmed ja kirjandusandmed.

Euroopast pärit isolaatidel oli tiamuliinil tugev toime *M. hyopneumoniae* vastu – MIK₅₀-väärtus oli 0,016 µg/ml, MIK₉₀-väärtus 0,062 µg/ml ning MIK-väärtuste vahemik 0,002–0,125 µg/ml (projekt MycoPath I, 2014). Sarnased leiud saadi teiste uuringute põhjal aastatest 1997–2014, kus MIC₅₀-väärtused olid ≤ 0,015–0,06 µg/ml, MIC₉₀-väärtused 0,031–0,125 µg/ml ja MIK-väärtuste vahemik 0,002–0,125 µg/ml. Nendes uuringutes kindlaksmääratud tundlikkustrid viitasid

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.

metsiktüüpi populatsioonile, mistõttu võib oletada, et vaatlusalusel perioodil ei olnud välja kujunenud resistentsust.

Kliinilist efektiivsust *M. hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia ravis tõendati kahes kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringus ja kaheksas väliuuringus. Manustatud annused olid vahemikus 8,8–20 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta viie päeva jooksul. Väiksemate annuste korral (alates 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta) avaldus inhibeeriv/bakteriostaatiline toime MIK₉₀-väärtuse juures. Kui joogivette lisati suurem annus, täheldati MIK₉₀-väärtuse juures mükoplasmaparast toimet, kopsukahjustuste vähenemist ja mõnel juhul bakteri elimineerimist.

Nende andmete põhjal järeldas veterinaaravimite komitee, et Denagard 45% annuses 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta viiel järjestikusel päeval on efektiivne *M. hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia, sealhulgas *P. multocida* tõttu tüsistunud infektsioonide ravis ja metafülaktilas.

Tiamuliini suhtes tundliku *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia ravi. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

- Annustamine: 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas manustatuna 5 järjestikusel päeval.

A. pleuropneumoniae põhjustatud pleuropneumoonia ravi näidustust toetasid *in vitro* tundlikkuse andmed ja andmed kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringutest.

Ajavahemikul 2009–2012 projekti VetPath III raames Euroopast kogutud isolaatidel määrati järgmised tiamuliini MIKi väärtused: MIK₅₀ 8,0 µg/ml, MIK₉₀ 16 µg/ml, MIK-väärtuste vahemik 2,0–16 µg/ml. MIC₅₀-väärtus leiti olevat kõrge, ent isolaatidel täheldati metsiktüüpi populatsioonile omast tundlikkusemustrit, mis viitab resistentsuse puudumisele. Neid leide kinnitavad andmed teistest uuringutest (Felmington, 2009⁷; Kuzerova jt, 2011⁸), kus MIC₅₀ ja MIC₉₀ olid vastavalt 8 µg/ml ja 16 µg/ml ning MIK-väärtuste vahemikud 0,25–16 µg/ml ja 0,5–64 µg/ml. *A. pleuropneumoniae* inhibeerimiseks on vaja suurt tiamuliini minimaalset kontsentratsiooni. Homogeenne tundlikkusemuster viitab sellele, et resistentsust ei ole seni laialdaselt tekkinud. Epidemioloogiliseks läviväärtuseks hinnati 16 µg/ml, mis vastab kehtivale kliiniliste ja laboratoorsete standardite instituudi (CLSI) määratud standardile (tundlik = ≤ 16 µg/ml, resistentne = ≥ 32 µg/ml).

Kunstliku nakatamise uuringutes lisati tiamuliini joogiveele sisalduses 120–180 ppm, mis vastab 20–40 mg tiamuliinvesinikfumaraadile kehamassi kilogrammi kohta. Uuringutes täheldati annusest sõltuvat suremuse, kopsukahjustuse keskmise ulatuse ja *A. pleuropneumoniae* taasisoleerimise määra vähenemist, ent väiksemad annused (20 mg) ei andnud täielikku kliinilist ravivastust. Suuremate annuste (40 mg) juures ei täheldatud surmajuhtumeid, kopsukahjustuste skoorid olid oluliselt väiksemad ning *A. pleuropneumoniae*-d ei taasisoleeritud, viidates tugevale bakteritsiidsele toimele.

Nende andmete põhjal järeldas veterinaaravimite komitee, et Denagard 45% annuses 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta viiel järjestikusel päeval on efektiivne *A. pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia ravis.

⁷ Felmington, 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.

Sihtliik „kanad“, näidustused ja annustamine

Tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma gallisepticum*'i põhjustatud kroonilise hingamisteede haiguse ning tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma synoviae* põhjustatud õhukotipõletiku ja nakkusliku sünoviidi ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

- Annustamine: 25 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 55,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas manustatuna 3–5 järjestikusel päeval.

Kanadel kasutamisega seotud näidustust toetasid *in vitro* tundlikkuse andmed kolmest uuringust ning mitmest kunstlikku nakatamist hõlmanud ja väliuuringust.

Kanadelt ja kalkunitelt kogutud *M. gallisepticum*'i ja *M. synoviae* *in vitro* tundlikkust katsetati kahes uuringus, milles uuriti Euroopa Liidu liikmesriikidest ajavahemikul 2005–2007 ja 2010–2013 kogutud isolaate, ning ühes uuringus, milles uuriti enne 1997. aastat üle maailma kogutud isolaate. Vanemates Euroopa andmetes oli *M. gallisepticum*'i MIK-vahemik laiem ($\leq 0,004$ ja > 256 µg/ml), kusjuures MIK₅₀ oli 0,008 µg/ml ja MIK₉₀ 1 µg/ml. Isoleeriti kolm erinevat multiresistentset tüve. *M. synoviae* korral jäid MIK-väärtused vahemikku 0,004–0,5 µg/ml ning MIK₅₀ oli 0,125 µg/ml ja MIK₉₀ 0,25 µg/ml.

Uuematel Euroopa tüvedel ja vanematel ülemaailmsel isolaatidel olid *M. gallisepticum*'i MIK-vahemikud sarnased (0,001–0,037 µg/ml), kusjuures MIK₅₀-väärtused jäid vahemikku 0,001–0,008 µg/ml ja MIK₉₀-väärtused vahemikku 0,025–0,031 µg/ml. Resistentseid tüvesid ei tuvastatud. *M. synoviae* korral jäid MIK-väärtused vahemikku 0,05–0,5 µg/ml ning MIK₅₀ oli 0,1 µg/ml ja MIK₉₀ 0,25 µg/ml.

M. gallisepticum'i põhjustatud kroonilise hingamisteede haiguse ravi ja metafülaktika näidustuse toetamiseks esitati andmed üheksast vanemast kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringust ja kolmest vanemast väliuuringust.

Kunstliku nakatamise uuringutes lisati tiamuliini joogiveele sisalduses 60–250 ppm, st hinnanguline annus oli 10–64,2 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta. Väliuuringutes manustati tiamuliini sisalduses 125–250 ppm ja hinnangulises annuses 13,3–32,5 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta kolme päeva jooksul. Väiksemad annused (alates 10 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta söögitoru kaudu) tagasid suurepäraseid mikrobioloogilised tulemused haiguse ennetamisel/metafülaktikas, kuid ravi jaoks tuli annuseid oluliselt suurendada. Kolme päeva jooksul sisalduse 250 ppm juures manustatuna parandas tiamuliinvesinikfumaraat oluliselt kliinilisi tulemusnäitajaid, patoloogilisi nähtusi ja *M. gallisepticum*'i eliminatsiooni näitajaid.

Nende andmete põhjal järeldas veterinaaravimite komitee, et Denagard 45% annuses 25 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 55,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta kolmel kuni viiel järjestikusel päeval on efektiivne *M. gallisepticum*'i põhjustatud kroonilise hingamisteede haiguse ravis ja metafülaktikas.

M. synoviae põhjustatud õhukotipõletiku ja nakkusliku sünoviidi ravi ja metafülaktika näidustuse toetamiseks esitati andmed kahest kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringust ning kahest vanemast ja ühest uuest väliuuringust. Kunstliku nakatamise uuringutes lisati tiamuliini joogiveele sisalduses 60–250 ppm, st hinnanguline annus oli 15,4–64,2 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta. Väliuuringutes manustati tiamuliini sisalduses 125–250 ppm, st hinnangulises ööpäevases annuses 12,7–59,7 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta kolme päeva jooksul. Väiksemad annused (alates 10 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta söögitoru kaudu) tagasid suurepäraseid mikrobioloogilised tulemused haiguse ennetamisel/metafülaktikas, kuid ravi jaoks tuli annuseid oluliselt suurendada. Välitingimustes

lindudele kavandatud annuses 25 mg kehamassi kilogrammi kohta manustatuna tagas tiamuliini 100%-lise mikrobioloogilise ravivastuse.

Veterinaarravimite komitee otsustas, et ehkki *M. synoviae* kohta ei ole saadaval nii palju andmeid kui *M. gallisepticum*'i kohta, piisab kättesaadavatest andmetest selleks, et toetada järeldust, mille kohaselt on Denagard 45% annuses 25 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 55,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta kolmel kuni viiel järjestikusel päeval efektiivne *M. synoviae* põhjustatud õhukotipõletiku ja nakkusliku sünoviidi ravis ja metafülaktikas.

Sihtliik „kalkunid“, näidustused ja annustamine

Tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma gallisepticum*'i, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis*'e põhjustatud nakkusliku sinusiidi ja õhukotipõletiku ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb kindlaks teha haiguse olemasolu karjas.

- Annustamine: 40 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 88,9 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas manustatuna 3–5 järjestikusel päeval.

Kalkunitel kasutamisega seotud näidustusi toetasid *in vitro* tundlikkuse andmed samast kolmest uuringust, millest lähtuti kanadel kasutamise näidustuste korral, teatavad piiratud koguses andmed *M. meleagridis*'e tundlikkuse kohta, teatavad piiratud koguses andmed mitmest kunstlikku nakatamist hõlmanud ja väliuuringust ning 1970. aastate lõpus ja 1980. aastate algul avaldatud uuringulood.

Kalkunitel esinevate *M. gallisepticum*'i ja *M. synoviae* tundlikkust (MIK) tiamuliini suhtes kirjeldavad eespool kanade kohta esitatud *in vitro* tundlikkuse andmed. *M. meleagridis*'e viiel Prantsusmaalt pärit isolaadil jäid MIK-väärtused vahemikku 0,03–0,06 µg/ml. Uuemaid *M. meleagridis*'e isolaate on keeruline leida, kuna enamikus tõulinnukarjades see likvideeriti ning välitingimustes leidub seda väga harva.

Kolm eespool kanade puhul viidatud kunstlikku nakatamist hõlmanud uuringut ja kaks väliuuringut toetasid nakkusliku sinusiidi ja õhukotipõletiku ravi ja metafülaktika näidustust. Tiamuliini manustati kolmel päeval söögitoru kaudu annuses 20–30 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta või lisatuna joogivette. Joogivette lisatuna (sisalduses 125, 250 või 500 ppm) jäid hinnangulised annused vahemikku 22–102 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta. Kliinilised tulemused varieerusid mõnevõrra ning tiamuliini joogivette lisamisel täheldati veetarbimise vähenemist. Kahjustuste ulatuse ja mikrobioloogilise taasisoleerimise määra puhul täheldati *M. gallisepticum*'i ennetamisel/metafülaktikas 55–100%-list vähenemist, kuid ravi korral 33–67%-list vähenemist. Täiendavates uuringutes täheldati 95%-list kahjustuste ulatuse vähenemist ennetamisel ja 74%-list vähenemist ravi korral, kui lindudele manustati ravimit kavandatud annuses umbes 40 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta lisatuna joogivette. Kliinilised uuringulood näitasid tõepoolest, et *M. synoviae*'d õnnestus efektiivselt ravida ühes Prantsusmaal tehtud uuringus, ning Ungaris ja Ühendkuningriigis tehtud uuringute kohaselt osutus efektiivseks ka *M. meleagridis*'e ravi, leevendades kliinilisi sümptomeid, õhukotipõletikku ja sinusiiti.

Nende andmete põhjal järeldas veterinaarravimite komitee, et Denagard 45% annuses 40 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 88,9 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta kolmel kuni viiel järjestikusel päeval on efektiivne tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma gallisepticum*'i, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis*'e põhjustatud nakkusliku sinusiidi ja õhukotipõletiku ravis ja metafülaktikas.

Keeluajad

Sigade korral esitati piisavalt andmeid heale laboritavale vastavast uuringust söödavate kudede keeluaegade kindlaksmääramiseks kahe annustamisskeemi jaoks. Väiksema annuse puhul (8,8 mg

tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta kuni viie päeva jooksul) tehti uuring 20 seal, kellele manustati ravimit välitingimustes joogivette lisatuna. 0, 24, 36 ja 48 tundi pärast viimast annust tehti loomadele lahang ning kogu maksa analüüsiti gaasikromatograafia analüüsimeetodil 8- α -hüdroksümütiliini suhtes. Maksas sisalduvate ravimijääkide andmeid analüüsiti log-lineaarse regressiooni meetodil kalkulatsiooniprogrammi WT1.4 abil ning tulemuseks saadi 42-tunnine keeluaeg, mis ümardati kaheks päevaks.

Suurema annuse korral (20 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta kuni viie päeva jooksul) esitati andmed heale laboritavale vastavast ravimijääkide kadumise uuringust, milles kasutati milliliitri kohta 125 mg tiamuliinvesinikfumaraati sisaldavat bioekvivalentset ravimit (Tiamutin 12.5 % Solution). Sigu raviti ettenähtud annusega ja loomad tapeti rühmadena 24 tunni ning 3, 4, 5 ja 6 päeva möödudes viimasest manustamisest. Igalt sealt võeti proovid maksast ja lihast ning proove analüüsiti valideeritud vedelikkromatograafia-tandemmassispektromeetria (LC-MS/MS) analüüsimeetodil 8- α -hüdroksümütiliini suhtes. Ravimijääkide sisalduse põhjal maksa kudedes arvutati kalkulatsiooniprogrammi WT1.4 abil välja 4-päevane keeluaeg, kusjuures kui väärtused jäid allapoole määramispiiri, arvestati $\frac{1}{2}$ määramispiirist, nagu on soovitatud veterinaarravimite komitee juhistes keeluaegade ühtlustamise kohta (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Kanade puhul kasutatavate keeluaegade kindlaksmääramiseks tehti heale laboritavale vastav ravimijääkide kadumise uuring munakanadel. Linnud said keskmiselt 29 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta viie päeva jooksul lisatuna joogivette; see annus ületas näidustatud annust (25 mg tiamuliinvesinikfumaraati). Munadest võeti proovid kaks korda päevas. Linnud tapeti rühmadena 0 ja 8 tunni ning 1, 2, 3 ja 5 päeva möödudes ravi lõpetamisest ning ravimijääkide analüüsimiseks võeti proovid lihast (segaproovid rinnast ja alajäsemest), maksast, nahalt ja nahaalusest rasvkoest. Söödavate kudede jaoks arvutati kalkulatsiooniprogrammi WT1.4 abil maksas sisalduvate ravimijääkide koguse põhjal välja 26,2-tunnine keeluaeg, mis ümardati kaheks päevaks. Ravimijääkide sisaldus munades oli kõikides ajapunktidesunduvalt alla jääkide piirnормi. Ehkki veterinaarravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvahelise ühtlustamiskonverentsi (VICH) suunises nr GL48 (mis käsitleb uuringuid, milles hinnatakse toiduloomadel kasutatavate veterinaarravimite metaboliseerumist ja ravimijääkide kineetikat, täpsemalt markeripõhiseid ravimijääkide kadumise uuringuid ravimite keeluaegade määramiseks; EMA/CVMP/VICH/463199/2009) soovitatakse võtta munadest proovid siis, kui ravi lõpetamisest on möödunud vähemalt 12 päeva, on kahest teisest uuringust (millest ühes uuriti tiamuliini toimega sarnanevat toimet mikrobioloogilise meetodi abil ja teises hinnati radioaktiivsete jääkide koguhulka) selgunud, et tiamuliinisaldus on munades kõige suurem kohe pärast ravi lõpetamist, mistõttu ei ole tõenäoline, et tiamuliinisaldus pärast ravimijääkide kadumise põhiuuringus hinnatud ajapunktide möödumist munades veel suureneb. Seetõttu peetakse sobivaks, et munade keeluaeg on null päeva.

Kalkunite liha ja söödavate kudede korral esitati andmed heale laboritavale vastavast ravimijääkide kadumise uuringust. Linde raviti ettenähtud annusega (40 mg tiamuliinvesinikfumaraati kehamassi kilogrammi kohta manustatuna viie päeva jooksul) ning linnud tapeti rühmadena 0 ja 8 tunni, 1, 2 ja 3 päeva möödudes ravi lõpetamisest; proovid võeti skeletilihast, nahalt, nahaalusest rasvkoest ja ka maksast. Keeluajad arvutati ravimijääkide sisalduse põhjal maksas, rakendades 99/95% tolerantsivahemikku, et võtta arvesse üht ravimijääkide sisalduse väärtust, mis ületas 3. ravijärgsel päeval jääkide piirnормi; kalkulatsiooniprogrammi WT1.4 abil saadi tulemuseks 6-päevane keeluaeg.

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

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatuse

Denagard 45% on veterinaarravim, mida turustatakse sigadel, kanadel ja kalkunitel kasutamiseks joogivette lisatavate graanulitena ja mis sisaldab 450 mg tiamuliinvesinikfumaraati ravimi ühe grammi kohta. Ravimil on müügiluba 16 ELi liikmesriigis.

On leitud, et Denagard 45% ja seotud nimetuste ravimiteave on liikmesriigiti erinev, nt sihtliikide, näidustuste, annustamise ja keeluaegade lõikude puhul.

Kasulikkuse hindamine

Käesoleva esildise menetlemise ajal esitati piisavalt andmeid alljärgnevate näidustuste toetamiseks.

Sead

- Tiamuliini suhtes tundliku *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi.
- Tiamuliini suhtes tundliku *B. pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliidi) ravi.
- Tiamuliini suhtes tundliku *L. intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravi.
- Tiamuliini suhtes tundliku *M. hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia, sealhulgas *P. multocida* tõttu tüsistunud infektsioonide ravi ja metafülaktika.
- Tiamuliini suhtes tundliku *A. pleuropneumoniae* põhjustatud sigade pleuropneumoonia ravi.

Kanad

- *M. gallisepticum*'i põhjustatud kroonilise hingamisteede haiguse ning *M. synoviae* põhjustatud õhukotipõletiku ja nakkusliku sünoviidi ravi ja metafülaktika.

Kalkunid

- *M. gallisepticum*'i, *M. synoviae* ja *M. meleagridis*'e põhjustatud nakkusliku sinusiidi ja õhukotipõletiku ravi ja metafülaktika.

Riskihindamine

Esildise menetlemise ajal esitati menetluse ulatust arvestades piisavalt andmeid järgmiste annuste toetamiseks.

Sead

- *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria või *B. pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoos (koliit): 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas lisatuna sigade joogivette 3–5 järjestikusel päeval, olenevalt infektsiooni raskusastmest ja/või haiguse kestusest.
- Kõrgemad eri Euroopa Liidu liikmesriikidest kogutud *B. hyodysenteriae* isolaatide vastu toimiva MIKi väärtused tõstatavad kahtlusi, kuna sigade düsenteeria raviks on jäänud vaid piiratud arvul antimikroobikume. *L. intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivne enteropaatia (ileiit): 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas lisatuna sigade joogivette 5 järjestikusel päeval.
- *M. hyopneumoniae* põhjustatud ensootiline pneumoonia, sealhulgas *Pasteurella multocida* tõttu tüsistunud infektsioonid või *A. pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia: 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas manustatuna 5 järjestikusel päeval.

Kanad

- *M. gallisepticum*'i põhjustatud krooniline hingamisteede haigus ning *M. synoviae* põhjustatud õhukotipõletik ja nakkuslik sünoviit: 25 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 55,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas manustatuna 3–5 järjestikusel päeval.

Kalkunid

- *M. gallisepticum*'i, *M. synoviae* ja *M. meleagridis*'e põhjustatud nakkuslik sinusiit ja õhukotipõletik: 40 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 88,9 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta ööpäevas manustatuna 3–5 järjestikusel päeval.

Soovitavaid ühtlustatud näidustusi ega annustamisskeeme ei ole laiendatud ning seetõttu ei tohiks ravimiteabes esitatud soovitude kohane ravimi kasutamine suurendada keskkonna kokkupuudet ravimiga.

Denagard 45% on sihtliikidel üldiselt hästi talutav ning asjakohane teave on esitatud ravimiteabes. Ohutust sihtliikidel võib vähendada see, kui ravimit kasutatakse tahtmatult koos selliste ionofooridega nagu monensiin, salinomütsiin ja narasiin. Ravimiteabesse on lisatud vastavad märked.

Riskid kasutajatele on seotud võimaliku sattumisega silma ning naha paikse kokkupuutega ravimi valmistamisel. Selle riski vähendamiseks on ravimiteabesse lisatud asjakohased juhised.

Ravimijääkide kadumise kohta kättesaadavate andmete põhjal soovitatakse alljärgnevaid keeluaegasid.

Sead

- Liha ja söödavad koed: 2 päeva (kui manustatav annus on 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta)
- Liha ja söödavad koed: 4 päeva (kui manustatav annus on 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg ravimile) kehamassi kilogrammi kohta)

Kanad

- Liha ja söödavad koed: 2 päeva
- Munad: null päeva

Kalkunid

- Liha ja söödavad koed: 6 päeva

Riski juhtimis- või riskivähendusmeetmed

Ravimi Denagard 45% ühtlustatud ravimiteave sisaldab ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise tagamiseks vajalikku teavet. See hõlmab viidet sihtpatogeenidele, metafülaktika näidustust ennetamise näidustuse asemel ning selgeid annustamissoovitusi, mis on esitatud tiamuliinvesinikfumaraadi milligrammides kehamassi kilogrammi kohta iga sihtliigi ja näidustuse korral, ning ka ELis müügiloo saanud antimikroobsete veterinaarravimite ettevaatlikku kasutamist käsitlevaid soovitusi. Kasutajatel soovitatakse kokkupuute vältimiseks rakendada ravimi käitlemisel sobivaid ettevaatusabinõusid. Ravimiteabesse on lisatud vastunäidustus samaaegsele kasutamisele teatavate ionofooridega. Tarbijaohutuse tagamiseks vaadati pärast ravimijääkide kadumise kohta kättesaadavate andmete hindamist läbi keeluajad.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hindamine ning järeldused

Veterinaarravim on osutunud efektiivseks *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria, *B. pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliidi) ja *L. intracellularis*'e põhjustatud

sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravis. Kõrgemad eri Euroopa Liidu liikmesriikidest kogutud *B. hyodysenteriae* isolaatide vastu toimiva MIKi väärtused tõstatavad kahtlusi, kuna sigade düsenteeria raviks on jäänud vaid piiratud arvul antimikroobikume.

Denagard 45% on osutunud efektiivseks ka *M. hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia, sealhulgas *Pasteurella multocida* tõttu tüsistunud infektsioonide ravis. Resistentse tekkeriski peetakse nende patogeenide korral väikeseks. Denagard 45% on efektiivne ka sigadel *A. pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia ravis.

Tõsiseid kõrvaltoimeid on tõendite põhjal esinenud vähe, välja arvatud samaaegsel kasutamisel koktsidiostaatiliste ionofooride monensiini, salinomütsiini ja narasiiniga, mis ei sobi samaaegseks kasutamiseks. Kui vältida samaaegset kasutamist nende ionofooridega, eelkõige broileritel, on Denagard 45% tõendite alusel ohutu ja efektiivne *M. gallisepticum*'i, *M. synoviae* ja/või *M. meleagridis*'e põhjustatud õhukotipõletiku, sünoviidi ja sinusiidi ravis kanadel ja kalkunitel. Tiamuliini lisamisel joogivette võib kanade ja kalkunite veetarbimine väheneda, kusjuures ravimi sisaldus ei tohi ületada 250 ppm.

Riskid kasutajatele hinnati väikeseks ning ravimiteave sisaldab piisavat teavet kasutaja ohutuse tagamiseks.

Tarbijaohutuse tagamiseks sätestatud keeluajad on rahuldavad.

Ravimi Denagard 45% üldist kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse positiivseks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused (vt III lisa).

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et:

- veterinaarravimite komitee leidis, et esildise eesmärk oli ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte;
- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloo hoidjate väljapakutud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning arutas kõiki esitatud andmeid,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Denagard 45% ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilube. Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

Lisa III

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja infoleht

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

Denagard 450 mg/g graanulid joogivees manustamiseks sigadele, kanadele ja kalkunitele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine: Tiamuliinvesinikfumaraat 450 mg/g
(samaväärne tiamuliiniga 365 mg/g)

Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud lõigus 6.1.

3. RAVIMVORM

Graanulid joogivees manustamiseks
Valged kuni kahvatukollased graanulid

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Loomaliigid

Sead
Kanad
Kalkunid

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Sead

i) Tiamuliini suhtes tundliku *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi. Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

ii) Tiamuliini suhtes tundliku *Brachyspira pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliit) ravi. Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

iii) Tiamuliini suhtes tundliku *Lawsonia intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravi. Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

iv) Tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia, kaasa arvatud tiamuliini suhtes tundliku *Pasteurella multocida* poolt komplitseeritud nakkuste ravi ja metafülaktika. Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

v) Tiamuliini suhtes tundliku *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia ravi. Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

Kanad

Tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma gallisepticum* põhjustatud kroonilise kopsuhaiguse ja tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma synoviae* põhjustatud õhukoti põletiku ja nakkusliku sünoviidi ravi ja metafülaktika. Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

Kalkunid

Tiamuliini suhtes tundlike *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* põhjustatud nakkusliku sinusiidi ja õhukoti põletiku ravi ja metafülaktika. Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada tiamuliinravi sigadel ja lindudel, kellele võidakse manustada monensiini, narasiini või salinomütsiini sisaldavaid tooteid samal ajal või vähemalt seitse päeva enne või pärast seda. See võib põhjustada tõsist kasvupeetust või surma.

Mitte kasutada juhul, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või abiainete suhtes.

Vt lõik 4.8. teavet tiamuliini ja ionofooride vaheliste koostoimete kohta.

4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Vähenenud veetarbimisega ja/või nõrgestatud seisundis loomi tuleks ravida parenteraalselt.

Lindude veetarbimine võib tiamuliini manustamise ajal väheneda. See näib sõltuvat kontsentratsioonist, kusjuures 500 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 1,11 g ravimile) 4 liitris vees vähendab kanadel veetarbimist umbes 10% võrra ja 500 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 1,11 g ravimile) 2 liitris vees 15% võrra. Sellel ei näi olevat muid kõrvaltoimeid lindude üldisele jõudlusele või veterinaarravimi tõhususele, kuid veetarbimist tuleks tihedate intervallide järel jälgida, eelkõige kuuma ilmaga. Kalkunite puhul on vähenemine märgatavam, ligikaudu 20%, ja seetõttu ei ole soovitatav ületada 2 liitris joogivees tiamuliinvesinikfumaraadi sisaldust 500 mg.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Toote kasutamine peab põhinema loomalt isoleeritud bakterite tundlikkuse testimisel. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlik, farmi tasand) epidemioloogilisel teabel tundlikkuse kohta sihtbakterite suhtes.

Veterinaarravimi väära kasutamise korral võib suurened tiamuliini suhtes resistentsete bakterite levimus.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Veterinaarravimi käsitlemisel tuleb kasutada kaitseprillidest ja -kinnastest koosnevat isikukaitsevahendite komplekti, et vältida ainete sattumist silma ja paikset kokkupuudet nahaga. Ärritavate omaduste tõttu on samuti soovituslik kanda kaitsemaski, et minimeerida inhaleerimisel tekkivat kokkupuudet.

Ravimi nahaga kokkupuutumisel või sellele juhuslikult sattumise korral tuleb kokkupuutepiirkonda pesta seebi ja veega. Juhuslikul ravimi silma sattumisel tuleb avatud silma veega loputada.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi etiketti.

Inimesed, kes on tiamuliini suhtes ülitundlikud, peaksid manustama veterinaarravimit ettevaatlikult.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Sigadel võib pärast tiamuliini kasutamist väga harvadel juhtudel esineda punetust või kerget nahaturset.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomast)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st ravitud loomast)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1 000-st ravitud loomast)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast);
- Väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasa arvatud üksikjuhud).

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Tiinus ja laktatsioon

Lubatud kasutada sigadel tiinuse ja laktatsiooni ajal.

Munevad linnud

Lubatud kasutada munevatel kanadel ja sugukanadel ning -kalkunitel.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tiamuliini puhul on näidatud koostoimeid ionofooridega, nagu monensiin, salinomütsiin ja narasiin ning see võib põhjustada sümptomeid, mida ei ole võimalik eristada ionofoori toksikoosist. Loomadele ei tohi anda tiamuliinravi ajal ega vähemalt 7 päeva enne ja pärast seda tooteid, mis sisaldavad monensiini, salinomütsiini või narasiini. See võib põhjustada tõsist kasvupeetust, ataksiat, paralüüsi või surma.

Kui esineb märke koostoimetest, tuleb tiamuliini sisaldava joogivee ja ionofooridega saastunud sööda manustamine kohe lõpetada. Sööt tuleks eemaldada ja asendada värske söödaga, mis ei sisalda koktsidiostaatikume monensiini, salinomütsiini või narasiini.

Tiamuliini ja divalentsete ionofoorkoktsidiostaatikumide lasalotsiidi ja semduramütsiini samaaegne kasutamine ei näi põhjustavat mis tahes koostoimeid, samas võib maduramütsiini samaaegne kasutamine põhjustada kanadel kerget kuni mõõdukast kasvupeetust. Seisund on mööduv ja paranemine toimub tavaliselt 3-5 päeva jooksul pärast tiamuliinravi lõpetamist.

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Juhis ravilahuse valmistamiseks:

Suurte, ravimit sisaldavate veekoguste valmistamisel teha esmalt valmis kontsentreeritud lahus ning seejärel lahjendada nõutava lõppkontsentratsiooni saamiseni.

Iga päev tuleb valmistada värske lahus tiamuliini sisaldavat joogivett.

Õige annuse tagamiseks tuleb kehamass võimalikult täpselt kindlaks määrata, et vältida alaannustamist. Ravimit sisaldava vee tarbimine sõltub loomade kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks tuleb vastavalt kohandada tiamuliini kontsentratsiooni. Ionofooride ja tiamuliini vahelise koostoime vältimiseks peavad loomaarst ja farmer kontrollima, kas söödamärgistusel ei ole kinnitust salinomütsiini, monensiini ja narasiini sisaldamise kohta.

Kanade ja kalkunite puhul tuleb kokkusobimatute ionofooride monensiini, narasiini ja salinomütsiini ning tiamuliini vahelise koostoime ärahoidmiseks linnusöödaga varustavat söödatehast teavitada tiamuliini kasutamisest ning et neid koktsidiostaatikume ei tohi söödale lisada ega nendega sööta saastada.

Sööta tuleb enne kasutamist ionofooride sisalduse suhtes kontrollida, kui esineb kahtlus, et sööt võib olla saastunud.

Koostoime tekkimisel peatada tiamuliinravi koheselt ja asendada värske joogiveega. Eemaldada saastunud sööt võimalikult kiiresti ja asendada söödaga, mis ei sisalda tiamuliiniga kokkusobimatuid ionofoore.

Lisatava ravimi annus tuleb kindlaks määrata vastavalt järgmisele valemile:

$$\frac{\text{Annus (mg ravimit ühe kg kehamassi kohta päevas)}}{\text{Keskmine päevane veetarbimine (liitrit) ühe looma kohta päevas}} \times \frac{\text{Ravitavate loomade keskmine kehamass (kg)}}{1} = \text{mg ravimit ühe liitri joogivee kohta}$$

Sead

i) *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria raviks.

Annus on 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 19,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt sigade joogivees 3-5 järjestikusel päeval sõltuvalt nakkuse raskusastmest ja/või haiguse kestusest.

ii) *Brachyspira pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliit) raviks.

Annus on 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 19,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt sigade joogivees 3-5 järjestikusel päeval sõltuvalt nakkuse raskusastmest ja/või haiguse kestusest.

iii) *Lawsonia intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) raviks.

Annus on 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 19,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt sigade joogivees 5 järjestikusel päeval.

iv) tiamuliinile tundlike *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia, kaasa arvatud *Pasteurella multocida* poolt komplitseeritud infektsioonide raviks ja metafülaktikaks.

Annus on 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 44,4 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 5 järjestikusel päeval.

v) *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia raviks.

Annus on 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 44,4 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 5 järjestikusel päeval.

Kanad

Mycoplasma gallisepticum põhjustatud kroonilise kopsuhaiguse ja *Mycoplasma synoviae* põhjustatud õhukoti põletiku ja nakkusliku sünoviidi raviks ja metafülaktikaks.

Annus on 25 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 55,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 3 kuni 5 päeva.

Kalkunid

Mycoplasma gallisepticum'i, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis*'e põhjustatud nakkusliku sinusiidi ja õhukoti põletiku raviks ja metafülaktikaks.

Annus on 40 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 88,9 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 3 kuni 5 päeva.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Ühekordsed suukaudsed annused 100 mg tiamuliinvesinikfumaraati/kg kehamassi kohta põhjustasid sigadel hingeldamist ja ebamugavustunnet kõhus. Annuse korral 150 mg tiamuliinvesinikfumaraati/kg kehamassi kohta ei täheldatud toimeid kesknärvisüsteemi suhtes v.a rahustav toime. 55 mg tiamuliinvesinikfumaraati/kg kehamassi kohta igapäevase manustamise korral 14 päeva jooksul esines mööduvat süljeeritust ja kerget maoärritust. Tiamuliinvesinikfumaraadi puhul on sigadel piisav terapeutiline indeks ning minimaalset surmavat annust ei ole kindlaks määratud.

Tiamuliinvesinikfumaraadi terapeutiline indeks kodulindude puhul on suhteliselt kõrge ja üleannustamist peetakse vähetõenäoliseks, eriti kuna veetarbimine ja seega tiamuliinvesinikfumaraadi manustamine väheneb ebatavaliselt kõrgete kontsentratsioonide manustamise korral. LD₅ on 1090 mg/ kg kehamassi kohta kanadel ja 840 mg/ kg kehamassi kohta kalkunitel.

Akuutse toksilisuse kliinilised sümptomid kanadel on vokalisatsioon, kloonilised krampid ja külgmises asendis lebamine ja kalkunitel kloonilised krampid, külgmise või selgmise asend, süljeeritus ja ülalauvaje.

Kui esineb mürgistuse märke, eemaldage viivitamatult ravimit sisaldav vesi ja asendage see värske veega.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Sead

Lihale ja söödavatele kudedele:	2 päeva (8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg ravimile)/kg kehamassi kohta)
Lihale ja söödavatele kudedele:	4 päeva (20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg ravimile)/kg kehamassi kohta)

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele:	2 päeva
Munadele:	0 päeva

Kalkunid

Lihale ja söödavatele kudedele:	6 päeva
---------------------------------	---------

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm:	antibakteriaalne aine süsteemseks kasutuseks / Pleuromutuliinid / tiamuliin
ATCvet kood:	QJ 01 XQ 01

Tiamuliin on bakteriostaatiline poolsünteetiline antibiootikum, mis kuulub pleuromutuliinantibiootikumide rühma ja toimib ribosoomitasandil, inhibeerides bakteriaalset valgusünteesi.

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Tiamuliin on näidanud kõrgetasemelist *in vitro* aktiivsust sigade ja lindude mükoplasma liikide ja grampositiivsete aeroobide (streptokokid ja stafülokokid), anaeroobide (klostriidid), gramnegatiivsete anaeroobide (*Brachyspira hyodysenteriae* ja *Brachyspira pilosicoli*) ja gramnegatiivsete aeroobide (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida*) vastu.

Tiamuliini puhul on näidatud toimimist 70S ribosoomi tasandil ja primaarsed seondumiskohad asuvad 50S alamüksusel. See näib inhibeerivat mikroobset valgutootmist, tootes biokeemiliselt inaktiivseid initsiatsioonikomplekse, mis takistavad polüpeptiidahela pikendamist.

Bakteritsiidseid kontsentratsioone on võimalik saavutada, kuid need erinevad sõltuvalt bakterist. *Brachyspira hyodysenteriae* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* puhul võib see olla kõigest kahekordne MIC, kuid *Staphylococcus aureus* puhul 50...100 korda kõrgem kui bakteriostaatiline tase. Tiamuliini MIC jaotumine *Brachyspira hyodysenteriae* suhtes on bimodaalne, andes põhjuse oletada teatud tüvede vähenenud tundlikkust tiamuliini suhtes. Tehniliste vahendite piiratuse tõttu on *Lawsonia intracellularis* e tundlikkust *in vitro* raske uurida.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Sead

Tiamuliinvesinikfumaraat imendub sigadel pärast suukaudset manustamist hästi (üle 90%) ja jaotub laialdaselt kogu kehas. Pärast tiamuliinvesinikfumaraadi ühekordset suukaudset manustamist 10 mg ja 25 mg annusena/kg kehamassi kohta, oli $C_{\max}$ seerumis vastavalt 1,03 µg/ml ja 1,82 µg/ml mikrobioloogilistes analüüsides ning $T_{\max}$ oli mõlema jaoks 2 tundi. Aine kontsentreerumist on näidatud kopsudes, polümorfonukleaarsetes leukotsüütides ja samuti maksas, kus see metaboliseeritakse ja eritatakse (70-85%) sapiga ning ülejäänud osa eritatakse neerude kaudu (15-30%). Seerumi valgu seondumise määr on ligikaudu 30%. Tiamuliin, mis ei imendu või mida ei metaboliseerita, liigub soolestiku kaudu käärsoolde. Käärsoolde sisu tiamuliini kontsentratsioonid on pärast tiamuliinvesinikfumaraadi manustamist annusel 8,8 mg/kg kehamassi kohta hinnanguliselt 3,41 µg/ml.

Kanad

Tiamuliinvesinikfumaraat imendub kanadel suukaudse manustamise järgselt hästi (70-95%) ning saavutab tippkontsentratsioonid 2-4 tunni jooksul ($T_{\max}$ 2,85 tundi). Pärast 50 mg tiamuliinvesinikfumaraadi/kg kehamassi kohta manustamist ühekordse annusena oli mikrobioloogilise analüüsi kohaselt $C_{\max}$ 4,02 µg/ml seerumis ja pärast 25 mg/kg annuse manustamist 1,86 µg/ml. 250 ppm (0,025%) tiamuliinvesinikfumaraadi kontsentratsioon joogivees tagas 48-tunnise raviperioodi jooksul püsiva seerumi taseme 0,78 µg/ml (vahemikus 1,4-0,45 µg/ml) ja 125 ppm (0,0125%) 0,38 µg/ml (vahemikus 0,65-0,2 µg/ml) 8-nädalastel kanadel. Seerumivalkudega seondumise määr oli ligikaudu 45%. Tiamuliinvesinikfumaraat jaotub laialdaselt kogu kehas, on näidatud selle kontsentreerumist maksas ja neerudes (ekskretsioonikohad) ning kopsudes (30 korda kõrgem kui seerumi tase). Eritumine toimub peamiselt sapi (55-65%) ja neerude (15-30%) kaudu, peamiselt mikrobioloogiliselt inaktiivsete metaboliitidena ning on suhteliselt kiire: 99% annusest 48 tunni jooksul.

Kalkunid

Kalkunitel on tiamuliinvesinikfumaraadi seerumitasemed madalamad, kus 50 mg tiamuliinvesinikfumaraadi/kg kehamassi kohta annab seerumis $C_{\max}$ 3,02 µg/ml ja 25 mg/kg annab 1,46 µg/ml. Need tasemed saavutati ligikaudu 2-4 tundi pärast annustamist. Sugulindudel oli 0,025% tiamuliinvesinikfumaraadi annuse korral keskmine seerumitase 0,36 µg/ml (vahemikus 0,22-0,5 µg/ml). Seerumivalkudega seondumise määr oli ligikaudu 50%.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Laktoos

6.2. Sobimatus

Ei ole teada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: 3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 3 kuud

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist või manustamiskõlblikuks muutmist vastavalt juhendile: Lahus jääb stabiilseks 24 tunniks.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Alumiiniumfooliumkotikesed suurusega 55,6 g ja 111,2 g.

Eelvormitud fooliumkott suurusega 1112 g ja 5000 g.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täitmiseks riiklikult.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täitmiseks riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täitmiseks riiklikult.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täitmiseks riiklikult.

MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Ei rakendata.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. KOMBINEERITUD MÄRGISTUS-INFOLEHT

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED –KOMBINEERITUD
MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT**

ALUMIINIUMIST LAMINEERITUD KOTT

1. Müügiloa hoidja ning, kui need ei kattu, ravimipartii vabastamise eest vastutava tootmisloa hoidja nimi ja aadress

Müügiloa hoidja:

Täidetakse riiklikult.

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

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

2. Veterinaarravimi nimetus

Denagard 450 mg/g graanulid joogivees manustamiseks sigadele, kanadele ja kalkunitele
Tiamuliinvesinikfumaraat

3. Toimeainete ja abiainete sisaldus

Iga g sisaldab:
tiamuliinvesinikfumaraati 450 mg

4. Ravimvorm

Graanulid joogivees manustamiseks
Valged kuni kahvatukollased graanulid

5. Pakendi suurus

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

6. Näidustus(ed)

Sead

- Tiamuliini suhtes tundliku *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi
- Tiamuliini suhtes tundliku *Brachyspira pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliit) ravi

- Tiamuliini suhtes tundliku *Lawsonia intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) ravi
- Tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia kaasa arvatud tiamuliini suhtes tundliku *Pasteurella multocida* poolt komplitseeritud nakkuste ravi ja metafülaktika.
- Tiamuliini suhtes tundliku *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia ravi

Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

Kanad

- Tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma gallisepticum* põhjustatud kroonilise kopsuhaiguse ja tiamuliini suhtes tundliku *Mycoplasma synoviae* põhjustatud õhukoti põletiku ja nakkusliku sünoviidi ravi ja metafülaktika.

Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

Kalkunid

- Tiamuliini suhtes tundlike *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* põhjustatud nakkusliku sinusiidi ja õhukoti põletiku ravi ja metafülaktika.

Haiguse olemasolu karjas tuleb kindlaks teha enne ravimi kasutamist.

7. Vastunäidustus(ed)

Mitte kasutada sigadel ja lindudel, kellele võidakse manustada monensiini, narasiini või salinomütsiini sisaldavaid tooted tiamuliinravi ajal või vähemalt seitse päeva enne või pärast seda. See võib põhjustada tõsist kasvupeetust või surma.

Mitte kasutada juhul, kui esineb ülitundlikkust toimeaine või abiainete suhtes.

8. Kõrvaltoimed

Sigadel võib pärast tiamuliini kasutamist väga harvadel juhtudel esineda punetust või kerget nahaturset.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt:

- Väga sage (kõrvaltoime(d) ilmnes(id) kõrvaltoime(d) rohkem kui 1-l loomal 10-st ravitud loomas)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st ravitud loomast)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 1 000-st ravitud loomast)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10-l loomal 10 000-st ravitud loomast);
- Väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st ravitud loomast, kaasaarvatud üksikjuhud).

Kui täheldate ükskõik milliseid kõrvaltoimeid, isegi neid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, või arvate, et veterinaarravim ei toimi, teavitage palun sellest oma veterinaararsti.

9. LOOMALIIGID

Sead

Kanad

Kalkunid

10. Annustamine loomaliigiti, manustamisviis(id) ja –meetod

Manustamiseks joogivees.

Juhis ravilahuse valmistamiseks:

Suurte, ravimit sisaldavate veekoguste valmistamisel, teha esmalt valmis kontsentreeritud lahus ning seejärel lahjendada nõutava lõppkontsentratsiooni saamiseni.

Iga päev tuleb valmistada värske lahus tiamuliini sisaldavat joogivett.

Õige annuse tagamiseks tuleb kehamass võimalikult täpselt kindlaks määrata, et vältida alaannustamist. Ravimit sisaldava vee tarbimine sõltub loomade kliinilisest seisundist. Õige annuse saamiseks tuleb vastavalt kohandada tiamuliini kontsentratsiooni.

Lisatava ravimi annus tuleb kindlaks määrata vastavalt järgmisele valemile:

$$\frac{\text{Annus (mg ravimit ühe kg kehamassi kohta päevas)}}{\text{Keskmine päevane veetarbimine (liitrit) ühe looma kohta päevas}} \times \frac{\text{Ravitavate loomade keskmine kehamass (kg)}}{\text{joogivee kohta}} = \text{mg ravimit ühe liitri kohta}$$

Sead

i) *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria raviks.

Annus on 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 19,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt sigade joogivees 3-5 järjestikusel päeval sõltuvalt nakkuse raskusastmest ja/või haiguse kestusest.

ii) *Brachyspira pilosicoli* põhjustatud sigade käärsoole spirohetoosi (koliit) raviks.

Annus on 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 19,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt sigade joogivees 3-5 järjestikusel päeval sõltuvalt nakkuse raskusastmest ja/või haiguse kestusest.

iii) *Lawsonia intracellularis*'e põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) raviks.

Annus on 8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 19,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt sigade joogivees 5 järjestikusel päeval.

iv) tiamuliinile tundlike *Mycoplasma hyopneumoniae* põhjustatud ensootilise pneumoonia kaasa arvatud *Pasteurella multocida* poolt komplitseeritud infektsioonide raviks ja metafülaktikaks.

Annus on 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 44,4 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 5 järjestikusel päeval.

v) *Actinobacillus pleuropneumoniae* põhjustatud pleuropneumoonia raviks.

Annus on 20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 44,4 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 5 järjestikusel päeval.

Kanad

Mycoplasma gallisepticum põhjustatud kroonilise kopsuhaiguse ja *Mycoplasma synoviae* põhjustatud õhukoti põletiku ja nakkusliku sünoviidi raviks ja metafülaktikaks.

Annus on 25 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 55,6 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 3 kuni 5 päeva.

Kalkunid

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* põhjustatud nakkusliku sinusiidi ja õhukoti põletiku raviks ja metafülaktikaks.

Annus on 40 mg tiamuliinvesinikfumaraati (võrdväärne annusega 88,9 mg ravimit)/kg kehamassi kohta manustatuna igapäevaselt 3 kuni 5 päeva.

11. Soovitused õige manustamise osas

Ionofooride ja tiamuliini vahelise koostoime vältimiseks peavad loomaarst ja farmer kontrollima, et söödamärgistus ei sisalda kinnitust salinomütsiini, monensiini ja narasiini sisaldamise kohta. Kanade ja kalkunite puhul tuleb kokkusobimatute ionofooride monensiini, narasiini ja salinomütsiini ning tiamuliini vahelise koostoime ärahoidmiseks linnusöödaga varustavat söödatehast teavitada tiamuliini kasutamisest ja, et neid koktsidiostaatikume ei tohi söödale lisada ega nendega sööta saastada.

Sööta tuleb enne kasutamist kontrollida ionofooride suhtes kui esineb kahtlust, et sööt võib olla saastunud.

Koostoime tekkimisel, peatada tiamuliinravi koheselt ja asendada värske joogiveega. Eemaldada saastunud sööt võimalikult kiiresti ja asendada söödaga, mis ei sisalda tiamuliiniga kokkusobimatuid ionofoore.

12. KEELUAEG

Sead

Lihale ja söödavatele kudedele: ravimile)/kg kehamassi kohta)	2 päeva (8,8 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 19,6 mg
Lihale ja söödavatele kudedele: ravimile)/kg kehamassi kohta)	4 päeva (20 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 44,4 mg

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele:	2 päeva
Munadele:	0 päeva

Kalkunid

Lihale ja söödavatele kudedele:	6 päeva
---------------------------------	---------

13. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Ärge kasutage veterinaarravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast EXP.

14. Erihoiatus(ed)

Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Vähenenud veetarbimise ja/või nõrgestatud seisundiga loomi tuleks ravida parenteraalselt.

Lindude veetarbimine võib tiamuliini manustamise ajal väheneda. See näib sõltuvat kontsentratsioonist, kusjuures 500 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 1,11 g ravimile) 4 liitris vees vähendab kanadel veetarbimist umbes 10% võrra ja 500 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 1,11 g ravimile) 2 liitris vees 15% võrra. Sellel ei näi olevat muid kõrvaltoimeid lindude üldisele jõudlusele või veterinaarravimi tõhususele, kuid veetarbimist tuleks tihedate intervallide järel jälgida, eelkõige kuuma ilmaga. Kalkunite puhul on vähenemine märgatavam, ligikaudu 20%, ja seetõttu ei ole soovitatav ületada 2 liitris joogivees tiamuliinvesinikfumaraadi sisaldust 500 mg.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Toote kasutamine peab põhinema tundlikkuse testimisel loomalt isoleeritud bakterite suhtes. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlik, farmi tasand) epidemioloogilisel teabel tundlikkuse kohta sihtbakterite suhtes.

Veterinaarravimi väärkasutamise korral võib suurendada tiamuliini suhtes resistentsete bakterite levimust.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Veterinaarravimi käsitlemisel tuleb kasutada kaitseprillidest ja -kinnastest koosnevat isikukaitsevahendite komplekti, et vältida ainete sattumist silma ja paikset kokkupuudet nahaga. Ärritavate omaduste tõttu on samuti soovituslik kanda kaitsemaski, et minimeerida inhaleerimisel tekkivat kokkupuudet.

Nahaga kokkupuutumise või sellele juhuslikult sattumise korral tuleb kokkupuutepiirkonda pesta seebi ja veega. Juhuslikul ravimi silma sattumisel tuleb avatud silma veega loputada.

Juhuslikul ravimi allaneelamisel pöörduda viivitamatult arsti poole ja näidata pakendi etiketti.

Inimesed, kes on tiamuliini suhtes ülitundlikud, peaksid manustama veterinaarravimit ettevaatlikult.

Tiinus ja laktatsioon

Lubatud kasutada sigadel tiinuse ja laktatsiooni ajal.

Munemisperiood

Lubatud kasutada munevatel kanadel ja sugukanadel ning -kalkunitel.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tiamuliini puhul on näidatud koostoimeid ionofooridega, nagu monensiin, salinomütsiin ja narasiin ning see võib põhjustada sümptomeid, mida ei ole võimalik eristada ionofoori toksikoosist. Loomadele ei tohi anda tiamuliinravi ajal ega vähemalt 7 päeva enne ja pärast seda tooteid, mis sisaldavad monensiini, salinomütsiini või narasiini. See võib põhjustada tõsist kasvupeetust, ataksiat, paralüüsi või surma.

Kui esineb märke koostoimetest, tuleb tiamuliini sisaldava joogivee ja ionofooridega saastunud sööda manustamine kohe lõpetada. Sööt tuleks eemaldada ja asendada värske söödaga, mis ei sisalda koktsidiostaatikume monensiini, salinomütsiini või narasiini.

Tiamuliini ja divalentsete ionofoorkoktsidiostaatikumide lasalotsiidi ja semduramitsiini samaaegne kasutamine ei näi põhjustavat mis tahes koostoimeid, samas võib maduramitsiini samaaegne kasutamine põhjustada kanadel kerget kuni mõõdukat kasvupeetust. Seisund on mööduv ja paranemine toimub tavaliselt 3-5 päeva jooksul pärast tiamuliinravi lõpetamist.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Ühekordsed suukaudsed annused 100 mg tiamuliinvesinikfumaraati/kg kehamassi kohta põhjustasid sigadel hingeldamist ja ebamugavustunnet alakõhus. Annuse korral 150 mg tiamuliinvesinikfumaraati/kg kehamassi kohta ei täheldatud toimeid kesknärvisüsteemi suhtes v.a rahustav toime. 14 päeva jooksul 55 mg tiamuliinvesinikfumaraati/kg kehamassi kohta igapäevase manustamise korral esines mööduvat süljeeritust ja kerget maoärritust. Tiamuliinvesinikfumaraadi puhul on leitud piisav raviindeks sigadel ning minimaalset surmavat annust ei ole kindlaks määratud. Tiamuliinvesinikfumaraadi raviindeks kodulindude puhul on suhteliselt kõrge ja üleannuse tõenäosust peetakse vähetõenäoliseks, eriti kuna veetarbimine ja seega tiamuliinvesinikfumaraadi manustamine väheneb ebatavaliselt kõrgete kontsentratsioonide manustamise korral. LD₅₀ on 1090 mg/kg kehamassi kohta kanadel ja 840 mg/kg kehamassi kohta kalkunitel.

Akuutse toksilisuse kliinilised sümptomid kanadel on vokalisatsioon, kloonilised krambid ja külgmises asendis lebamine ja kalkunitel kloonilised krambid, külgmine või selgmine asend, süljeeritus ja ülalauvaje.

Kui esineb mürgistuse märke, eemaldage viivitamatult ravimit sisaldav vesi ja asendage see värske veega.

Sobimatus
Ei ole teada.

15. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud preparaadi või jäätmete hävitamisel, kui need on kehtestatud

Jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

16. Pakendi mürgistuse viimase kooskõlastamise kuupäev

Täidetakse riiklikult.

17. Lisainfo

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lisaküsimuste tekkimisel veterinaarravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

18. Märge „ainult veterinaarseks kasutamiseks” ning tingimused või piirangud tarnimise ja kasutamise osas, kui need on kohaldatavad
--

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

19. Märge „hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

20. Kõlblikkusaeg

EXP {kuu/aasta}

Kõlblikkusaeg pärast vahetu pakendi esmast avamist: 3 kuud

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist või manustamiskõlblikuks muutmist vastavalt juhendile: Lahus jääb stabiilseks 24 tunniks.

21. Müügiloo number (numbrid)

Täidetakse riiklikult.

22. Tootjapoolne partii number

<Partii nr:> <Lot> {number}