

Prilog I

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko medicinskog proizvoda, vrsta životinja, puteva primjene, nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU/EEA	Nositelji odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Austrija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule	Svinje, kokoši, pure	Kroz usta
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za uporabu u vodi za piće	Svinje	Kroz usta
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za uporabu u vodi za piće	Kokoši, pure	Kroz usta
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za uporabu u vodi za piće	Svinje, kokoši, pure	Kroz usta
Češka Republika	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za uporabu u vodi za piće	Svinje, kokoši (brojleri, pilenke, nesilice i rasplodne životinje), pure (za tov i rasplod)	Kroz usta
Finska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule	Svinje	Kroz usta, u vodi za piće

Država članica EU/EEA	Nositelji odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Njemačka	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulinfumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granule	Svinje, kokoši, pure	U vodi za piće
Njemačka	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulinfumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granule	Svinje	U vodi za piće ili u hrani
Grčka	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za oralnu otopinu	Svinje, kokoši, pure	Kroz usta
Mađarska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za uporabu u vodi za piće	Svinje, kokoši, pure	U vodi za piće
Italija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Prašak za uporabu u vodi za piće	Svinje, kokoši	Kroz usta
Latvija	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Vodotopljive granule	Svinje, kokoši, pure	U vodi za piće

Država članica EU/EEA	Nositelji odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Litva	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Tiamulinfumarat	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Vodotopljive granule	Svinje, kokoši (brojleri, uzgojne pilenke, nesilice/rasplodne životinje), pure (za uzgoj i rasplod)	Kroz usta
Nizozemska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granulat za uporabu u vodi za piće	Svinje, kokoši	Kroz usta
Poljska	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule	Svinje, kokoši, pure	Kroz usta
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	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Oralne granule	Svinje, kokoši (brojleri, uzgoj brojlera, nesilice/rasplodne životinje), pure (za tov i rasplod)	Kroz usta, za primjenu u vodi za piće
Rumunjska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulinfumarat	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granule za uporabu u vodi za piće	Svinje, kokoši (brojleri, uzgojne pilenke, nesilice/rasplodne životinje), pure (za uzgoj i rasplod)	U vodi za piće

Država članica EU/EEA	Nositelji odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrste životinja	Put primjene
Slovačka Republika	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za oralnu otopinu	Svinje, kokoši (brojleri, nesilice i kokoši za rasplod), pure	Kroz usta
Španjolska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulinfumarat	450 mg/g	Granule za uporabu u vodi za piće	Svinje, kokoši, pure	Kroz usta

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Cjelokupni sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskog proizvoda Denagard 45 % i povezanih naziva (vidi Prilog I.)

1. Uvod

Denagard 45 % i povezani nazivi jesu veterinarsko-medicinski proizvodi u obliku granula za primjenu u vodi za piće za svinje, piliće i purane koji sadrže 450 mg tiamulin hidrogenfumarata kao djelatnu tvar po gramu VMP-a. Tiamulin hidrogenfumarat bakteriostatski je polusintetički antibiotik koji pripada skupini antibiotika pod nazivom pleuromutilini, a djelovanjem na razini ribosoma inhibira sintezu bakterijskih proteina. Tiamulin je *in vitro* pokazao visoku razinu aktivnosti protiv vrsta bakterija *Mycoplasma* u svinja i ptica, a također i protiv gram-pozitivnih aeroba (streptokoki i stafilokoki), anaeroba (klostridija), gram-negativnih anaeroba (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) i gram-negativnih aeroba (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

Njemačka je 25. kolovoza 2015. u skladu s člankom 34. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ dostavila obavijest o arbitražnom postupku CVMP-u / Europskoj agenciji za lijekove za Denagard 45 % i povezane nazive (dalje u tekstu Denagard 45 %). Njemačka je kao problem navela različite nacionalne odluke država članica EU-a koje su dovele do nedosljednosti u informacijama o veterinarsko-medicinskom proizvodu za Denagard 45 %.

Glavna područja neslaganja u postojećim informacijama o VMP-u odnose se na ciljne vrste životinja, indikacije, doziranje i razdoblja karencije.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Svinje kao ciljne vrste životinja, indikacije i doziranje

Liječenje dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae* osjetljivošću na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u krdu.

- Doziranje: 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a/kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno na svinjama u vodi za piće tijekom 3 do 5 uzastopnih dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti).

Indikacija za liječenje dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* bila je ponovno procijenjena pregledom literature i vlasničkih podataka o osjetljivosti *in vitro* te prijašnjim kliničkim ispitivanjima.

U europskim izolatima prikupljenim između 1990. i 2012., minimalna inhibicijska koncentracija (MIK) kretala se u rasponu od $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ do $>16 \mu\text{g/ml}$, uz MIK_{50} od $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ do $4 \mu\text{g/ml}$ i MIK_{90} od $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ do $>16 \mu\text{g/ml}$. Epidemiološka granična vrijednost ili MIK divljeg tipa iznosio je približno $0,5 \mu\text{g/ml}$ dok rezistencija čini se počinje pri MIK-ovima $>2,0 \mu\text{g/ml}$. Povećani MIK-ovi protiv izolata *B. hyodysenteriae* u različitim državama članicama Europske unije potiču zabrinutost, jer je za liječenje dizenterije svinja preostao samo ograničeni broj antimikrobnih lijekova.

Klinička djelotvornost u liječenju dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* dokazana je u dvama ispitivanjima u kojima je zaraza izazvana umjetno te u nizu od šest ispitivanja na terenu. U ovim ispitivanjima doze su bile izražene kao koncentracije u vodi za piće. Stvarne doze u mg/kg tjelesne težine mogle su se samo procijeniti. Pri 60 ppm tiamulin hidrogenfumarata, što odgovara 8 – 9 mg tiamulin hidrogenfumarata po kg tjelesne težine,

primjenjivanog zaraženim svinjama tri do pet dana, pokazala su se značajna poboljšanja u kliničkim ishodima, patološkim znakovima i eliminaciji bakterije *B. hyodysenteriae*.

Na temelju tih podataka CVMP je zaključio da bi Denagard 45 % u dozi od 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a)/kg tjelesne težine primjenjivan tijekom tri do pet uzastopnih dana, bio djelotvoran za liječenje dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae*.

Liječenje crijevne spirohetoze (kolitis) svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira pilosicoli* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u krdu.

- Doziranje: 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a/kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno na svinjama u vodi za piće tijekom 3 do 5 uzastopnih dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti.

Indikacija crijevne spirohetoze (kolitis) svinja prouzročene bakterijom *B. pilosicoli* potkrijepljena je podacima za osjetljivost *in vitro* i ispitivanjima na terenu.

Osjetljivost bakterije *B. pilosicoli* na tiamulin ispitana je u trima ispitivanjima.

Testirano je 93 izolata *B. pilosicoli* prikupljena u Švedskoj (Pringle *et al.* 2006¹), 33 izolata prikupljena u Velikoj Britaniji, Španjolskoj i Njemačkoj (vlasnički podaci nositelja odobrenja iz 2008.) te 324 izolata prikupljena u Švedskoj između 2002. i 2010. (Pringle *et al.* 2012²). U tim ispitivanjima MIK-ovi su bili u rasponu od $\leq 0,008 - 64 \mu\text{g/ml}$, s $\text{MIK}_{50\text{s}}$ od $\leq 0,062 \mu\text{g/ml}$ do $0,125 \mu\text{g/ml}$ i $\text{MIK}_{90\text{s}}$ od $0,25 \mu\text{g/ml}$ do $8 \mu\text{g/ml}$. Epidemiološka granična vrijednost ili MIK divljeg tipa iznosio je približno $\leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ dok rezistencija na MIK-ove čini se počinje pri $0,5 \mu\text{g/ml}$ (mutacija prvog koraka) i $4,0 \mu\text{g/ml}$ (mutacija drugog koraka) (vlasnički podaci nositelja odobrenja 2008).

Klinička djelotvornost za liječenje crijevne spirohetoze (kolitis) svinja prouzročene bakterijom *B. pilosicoli* dokazana je u trima ispitivanjima na terenu. Tiamulin u stopama prisutnosti od 100 ppm (ekvivalent 5 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine) i dozama od 8 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine bio je primjenjivan pet do deset dana. Liječene životinje pokazale su značajna poboljšanja u kliničkim ishodima kao što su rezultat za proljev, djelotvornost pretvaranja hrane, prosječno dnevno dobivanje na težini, a širenje bakterija potpuno je zaustavljeno (nije bilo ispitano u svim ispitivanjima). Specifična ispitivanja umjetno izazvanih zaraza nisu bila dostupna.

Na temelju tih podataka CVMP je zaključio da bi Denagard 45 % u dozi od 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primjenjivan tijekom tri do pet uzastopnih dana bio djelotvoran za liječenje crijevne spirohetoze (kolitis) svinja prouzročene bakterijom *B. pilosicoli*.

Liječenje proliferativne enteropatije (ileitis) svinja prouzročene bakterijom *Lawsonia intracellularis* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u krdu.

- Doziranje: 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno na svinjama u vodi za piće tijekom 5 uzastopnih dana.

Liječenje proliferativne enteropatije (ileitis) svinja prouzročene bakterijom *L. intracellularis* potkrijepljeno je podacima osjetljivosti iz *in vitro*, ispitivanja, ispitivanjima umjetno izazvane zaraze te u ispitivanju na terenu.

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.

Testiranje osjetljivosti za *L. intracellularis* zahtjevno je jer je to organizam koji živi samo unutar stanice. Dostupni su samo ograničeni podaci za osjetljivost *in vitro* koji bi potkrijepili indikaciju. McOrist *et al.* (1995.)³ ispitivali su tri soja bakterije *L. intracellularis* i ustanovili da su unutarstanični MIK (iMIK) i izvanstanični MIK (eMIK) tiamulina iznosili 4 µg/ml. McOrist i Gebhart (1995.)⁴ ustanovili su u jednom drugom soju da najmanja unutarstanična baktericidna koncentracija (iMBK) iznosi <2 µg/ml. Wattanaphansak *et al.* (2009.)⁵ testirali su 10 izolata *L. intracellularis* (šest iz SAD-a, četiri iz Europe). iMIK₅₀ je bio 0,125 µg/ml, iMIK₉₀ 0,125 µg/ml s rasponom vrijednosti iMIK-a od 0,125 – 0,5 µg/ml. Vrijednost eMIK₅₀ bila je 4,0 µg/ml, eMIK₉₀ 8,0 µg/ml s rasponom vrijednosti eMIK-a od 1,0-32 µg/ml. Uzimajući u obzir sve raspoložive podatke, činilo se da je epidemiološka granična vrijednost 0,5 µg/ml, dok su manje osjetljivi sojevi grupirani na ≥ 2,0 µg/ml. Dosad su testirani dodatni izolati iz Koreje (Yeh *et al.*, 2011.)⁶, Brazila i Tajlanda (vlasnički podaci nositelja odobrenja, 2016.). Nekoliko izolata iz Koreje i s Tajlanda možda ima više vrijednosti iMIK-a nego što su to za EU i SAD prethodno zabilježili Wattanaphansak *et al.* (2009.). To ukazuje da se u pojedinim sojeva bakterije *Lawsonia* može pojaviti smanjena osjetljivost, ali kako u EU-u nisu zabilježeni štetni događaji s obzirom na neuspjela liječenja ileitisa, čini se da se takva smanjena osjetljivost nije naširoko razvila u EU-u. Podaci za MIK tiamulina određeni za dostupne EU sojeve *Lawsonia* ispod su procijenjenog sadržaja tiamulina u tankom crijevu od 0,63 µg/ml.

Klinička djelotvornost u liječenju proliferativne enteropatije (ileitis) svinja prouzročene bakterijom *L. intracellularis* dokazana je u trima ispitivanjima umjetno izazvane zaraze i jednom ispitivanju na terenu. U tim ispitivanjima doze su bile izražene kao koncentracije u vodi za piće. Stvarne doze u mg/kg tjelesne težine procijenjene su pri 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine. Te doze, primjenjivane tijekom pet dana, dovele su do značajnih poboljšanja u kliničkim ishodima (npr. djelotvornost pretvaranja hrane, prosječni dnevni prirast, rezultat za proljev) i patološkim znakovima, iako se potpuna eliminacija bakterije *L. intracellularis* nije mogla postići.

Na temelju tih podataka CVMP je zaključio da bi Denagard 45 % u dozi od 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a) po kg tjelesne težine primjenjivan tijekom pet uzastopnih dana bio djelotvoran za liječenje proliferativne enteropatije (ileitis) svinja prouzročene bakterijom *L. intracellularis*.

Liječenje i metafilaksa enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *Mycoplasma hyopneumoniae*, uključujući infekcije koje su komplicirane zbog bakterije *Pasteurella multocida* osjetljive na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u krdu.

- Doziranje: 20 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 44,4 mg VMP-a)/kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno tijekom 5 uzastopnih dana.

Indikacija za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *M. hyopneumoniae*, uključujući infekcije koje su komplicirane zbog bakterije *P. multocida* potkrijepljena je *in vitro* podacima osjetljivosti dobivenim u europskom projektu MycoPath I, vlasničkim kliničkim ispitivanjima i iz literature.

U europskim izolatima tiamulin je bio vrlo aktivan protiv *M. hyopneumoniae*, s vrijednošću MIK₅₀ od 0,016 µg/ml, MIK₉₀ od 0,062 µg/ml i rasponom vrijednosti MIK-a od 0,002 – 0,125 µg/ml

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.

(projekt MycoPath I, 2014.). Slični podaci zabilježeni su u drugim ispitivanjima u razdoblju od 1997. do 2014., s vrijednostima MIK₅₀ u rasponu od ≤0,015 µg/ml – 0,06 µg/ml, MIK₉₀ u rasponu od 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml i MIK u rasponu od 0,002 – 0,125 µg/ml. Obrasci osjetljivosti ustanovljeni u tim ispitivanjima bili su obrasci divljeg tipa koji su pokazivali da se tijekom ispitivanog razdoblja nije razvila rezistencija.

Liječenje enzooske pneumonije prouzročene bakterijom *M. hyopneumoniae* ispitivano je u dvama ispitivanjima s umjetno izazvanom zarazom i u nizu od osam ispitivanja na terenu. Primjenjivane doze bile su u rasponu 8,8 – 20 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine tijekom 5 dana. Smatralo se da se nižim dozama od 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine postiže inhibitorni/bakteriostatski učinak na razini MIK₉₀. Višim dozama primjenjivanim u vodi za piće postignut je mikoplazmacidni učinak kod MIK₉₀, smanjene su lezije pluća i uklonjen je uzročnik u nekim slučajevima.

Na temelju tih podataka CVMP je zaključio da bi Denagard 45 % u dozi od 20 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 44,4 mg VMP-a)/kg tjelesne težine primjenjivan tijekom pet uzastopnih dana bio djelotvoran za liječenje i metafilaksu enzooske pneumonije prouzročene bakterijom *M. hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane zbog *P. multocida*.

Liječenje pleuropneumonije prouzročene bakterijom *Actinobacillus pleuropneumoniae* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u krdu.

- Doziranje: 20 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 44,4 mg VMP-a)/kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno tijekom 5 uzastopnih dana.

Indikacija pleuropneumonije prouzročene bakterijom *A. pleuropneumoniae* potkrijepljena je podacima osjetljivosti *in vitro* te ispitivanjima u kojima je infekcija izazvana umjetno.

U europskim izolatima prikupljenim između 2009. i 2012. kao dio projekta VetPath III dobivene su sljedeće vrijednosti MIK-ova za tiamulin: MIK₅₀ od 8,0 µg/ml, MIK₉₀ od 16 µg/ml, raspon vrijednosti MIK-a od 2,0 – 16 µg/ml. MIK₅₀ smatrao se visokim, ali izolati su pokazivali obrazac divljeg tipa osjetljivosti, što je ukazivalo na manjak rezistencije. Podaci zabilježeni u daljnjim ispitivanjima (Felmington, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) potvrđuju ove podatke s vrijednošću MIK₅₀ od 8 µg/ml, MIK₉₀ od 16 µg/ml i rasponima vrijednosti MIK od 0,25-16 µg/ml i 0,5 – 64 µg/ml. MIK-ovi za tiamulin visoki su protiv *A. pleuropneumoniae*. Obrazac s jednim tipom osjetljivosti ukazivao je na to da se do danas osjetljivost malo razvijala. Kao epidemiološka granična vrijednost smatrala se ona od 16 µg/ml, što odgovara sadašnjem standardu Instituta kliničkih i laboratorijskih standarda (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) ($S \leq 16$ µg/ml, $R \geq 32$ µg/ml).

Ispitivanja s umjetno izazvanom infekcijom provedena su primjenom stope prisutnosti tiamulina u vodi za piće u rasponu od 120 do 180 ppm, što odgovara dozama od 20 do 40 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine. Pri nižim dozama (20 mg) opažena su s dozom povezana smanjenja u smrtnosti, prosječnoj površini lezije pluća i ponovnoj izolaciji uzročnika *A. pleuropneumoniae*, ali bez potpunog kliničkog izlječenja. Pri višim dozama (40 mg) opaženo je da nema smrtnosti, rezultati za lezije pluća značajno su se smanjili, a ni bakterija *A. pleuropneumoniae* nije bila ponovno izolirana, što ukazuje na snažan baktericidni učinak.

Na temelju tih podataka CVMP je zaključio da bi Denagard 45 % u dozi od 20 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 44,4 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primjenjivan tijekom pet

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.

uzastopnih dana bio djelotvoran za liječenje pleuropneumonije prouzročene bakterijom *A. pleuropneumoniae*.

Pilići kao ciljne vrste životinja, indikacije i doziranje

Liječenje i metafilaksa kronične respiratorne bolesti prouzročene bakterijom *Mycoplasma gallisepticum* te aerosakulitis i infektivni sinovitis prouzročeni bakterijom *Mycoplasma synoviae* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u jatu.

- Doziranje: 25 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 55,6 mg VMP-a)/kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno tijekom 3 do 5 uzastopnih dana.

Indikacije u pilića potkrijepljene su podacima osjetljivosti *in vitro* iz tri ispitivanja, različitih ispitivanja s umjetno izazvanom zarazom i ispitivanja na terenu.

Osjetljivost *in vitro* za *M. gallisepticum* i *M. synoviae* u pilića i purana testirana je u dvama ispitivanjima s izolatima iz država članica Europske unije prikupljenima između 2005. i 2007. te 2010. i 2013. i u jednom ispitivanju s globalnim izolatima prikupljenima prije 1997. U starijim europskim podacima raspon MIK-ova bio je širi za *M. gallisepticum* ($\leq 0,004$ i > 256 µg/ml) s MIK₅₀ od 0,008 µg/ml i MIK₉₀ od 1 µg/ml. Izolirana su tri različita multirezistentna soja. Za *M. synoviae* MIK-ovi su bili u rasponu od 0,004 do 0,5 µg/ml s MIK₅₀ od 0,125 µg/ml i MIK₉₀ od 0,25 µg/ml.

U novijim europskim sojevima i starijim globalnim izolatima rasponi MIK-a bili su slični za *M. gallisepticum* i to 0,001 – 0,037 µg/ml s MIK_{50s} od 0,001 i 0,008 µg/ml i MIK_{90s} od 0,025 i 0,031 µg/ml. Nisu nađeni rezistentni sojevi. Za *M. synoviae* MIK-ovi su se kretali u rasponu od 0,05 do 0,5 µg/ml s MIK_{50s} od 0,1 µg/ml i MIK₉₀ od 0,25 µg/ml.

Kako bi se potkrijepila indikacija „liječenje i metafilaksa kronične respiratorne bolesti prouzročene bakterijom *M. gallisepticum*” prikazano je devet starijih ispitivanja umjetno izazvane zaraze i tri starija ispitivanja na terenu.

Ispitivanja s umjetno izazvanom infekcijom provedena su primjenom stope prisutnosti tiamulina u vodi za piće u rasponu od 60 do 250 ppm ili procijenjenim dozama od 10 do 64,2 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine. U ispitivanjima provedenim na terenu tiamulin je primjenjivan pri stopi prisutnosti 125 – 250 ppm i procijenjenim dozama 13,3 – 32,5 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine tijekom tri dana. Primjenom niskih doza od samo 10 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine davanog intubacijom postignuti su odlični mikrobiološki rezultati kada su namijenjene za prevenciju/metafilaksu, ali za liječenje su bile potrebne mnogo veće doze. Značajna poboljšanja kliničkih ishoda, patoloških znakova i eliminacije *M. gallisepticum* pokazala su se pri dozi od 250 ppm tiamulin hidrogenfumarata primjenjivanog tijekom tri dana.

Na temelju tih podataka CVMP je zaključio da bi Denagard 45 % u dozi od 25 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 55,6 mg VMP-a)/kg tjelesne težine primjenjivan tijekom tri do pet uzastopnih dana bio djelotvoran za liječenje i metafilaksu kronične respiratorne bolesti prouzročene bakterijom *M. gallisepticum*.

S obzirom na indikaciju „liječenja i metafilaksa aerosakulitisa i infektivnog sinovitisa prouzročenog bakterijom *M. synoviae*”, dva ispitivanja umjetno izazvane zaraze i dva prijašnja ispitivanja te jedno novo ispitivanje na terenu prikazani su kao potpora tom zaključku. Ispitivanja umjetno izazvane zaraze provedena su primjenom stopa prisutnosti tiamulina u vodi za piće u rasponu od 60 do 250 ppm ili procijenjenim dnevnim dozama od 15,4 do 64,2 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine. U ispitivanjima na terenu tiamulin je primjenjivan pri stopi prisutnosti od 125 do 250 ppm ili dnevnim dozama od 12,7 do 59,7 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine tijekom tri dana. Primjenom niskih doza od samo 10 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine davanog intubacijom postignuti su odlični

mikrobiološki rezultati kada su namijenjene za prevenciju/metafilaksu, ali za liječenje su bile potrebne mnogo više doze. U ispitivanjima na terenu, izloženost tiamulinu oko preporučene doze od 25 mg/kg tjelesne težine dovela je do 100%-tnog mikrobiološkog odgovora.

CVMP se složio da, iako su podaci za *M. synoviae* ograničeni u usporedbi s onima za *M. gallisepticum*, dostupne informacije dobivene u ispitivanjima dovoljne su za potvrdu zaključka da bi Denagard 45 % u dozi od 25 mg tiamulin hidrogenfumarata (ekvivalent 55,6 mg VMP-a)/kg tjelesne težine primjenjivan tijekom tri do pet uzastopnih dana bio djelotvoran za liječenje i metafilaksu aerosakulitisa i infektivnog sinovitisa prouzročenih bakterijom *M. synoviae*.

Purani kao ciljne vrste životinja, indikacije i doziranje

Liječenje i metafilaksa infektivnog sinusitisa i aerosakulitisa prouzročenih bakterijama *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* osjetljivih na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u jatuu.

- Doziranje: 40 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 88,9 mg VMP-a) po kg tjelesne težine primjenjivan dnevno tijekom 3 do 5 uzastopnih dana.

Indikacije u purana bile su potkrijepljene podacima osjetljivosti *in vitro* iz tri ista ispitivanja koja su provedena u pilića i ograničenim podacima o osjetljivosti na *M. meleagridis*, ograničenim brojem podataka iz umjetno izazvane zaraze i ispitivanja na terenu te nekoliko studija slučaja objavljenih kasnih 1970-ih i ranih 1980-ih.

Osjetljivost na tiamulin (MIK podaci) za *M. gallisepticum* i *M. synoviae* u purana sažeto su prikazani u prethodnom tekstu, zajedno s podacima osjetljivosti *in vitro* u pilića. Za pet izolata iz Francuske za *M. meleagridis* vrijednosti MIK kretale su se u rasponu od 0,03 do 0,06 µg/ml. Novije izolate za *M. meleagridis* teško je dobiti, jer je iskorijenjena iz većine uzgojnih jata i samo se rijetko javlja na terenu.

Tri već opisana ispitivanja umjetno izazvane zaraze u pilića i dva ispitivanja na terenu podupiru potrebu liječenja i metafilakse infektivnog sinusitisa i aerosakulitisa. Tiamulin je davan intubacijom u dozi 20 – 30 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine ili u vodi za piće. Kada je primjenjivan u vodi za piće u dozi od 125, 250, ili 500 ppm, procijenjene stope doza kretale su se od samo 22 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine do maksimalno 102 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine. Bilo je nekih varijacija u kliničkim rezultatima i zabilježen je manji unos vode za piće kada se u vodi nalazio tiamulin. Smanjeni rezultat za lezije i smanjenje ponovne mikrobiološke izolacije varirali su od 55 % do 100 % za prevenciju/metafilaksu, ali u slučaju liječenja *M. gallisepticum* iznosili su samo od 33 % do 67 %. Daljnja ispitivanja pokazala su smanjenje lezija od 95 % za prevenciju i 74 % tijekom liječenja primjenom približno preporučene doze od 40 mg tiamulin hidrogenfumarata/kg tjelesne težine davane u vodi za piće. Izvješća kliničkih ispitivanja ukazuju na to da je *M. synoviae* učinkovito liječena u francuskom ispitivanju, a ispitivanja u Mađarskoj i Velikoj Britaniji pokazala su da je *M. meleagridis* također učinkovito liječena, dovodeći do smanjenja kliničkih znakova, aerosakulitisa i sinusitisa.

Na temelju tih podataka CVMP je zaključio da bi Denagard 45 % u dozi od 40 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 88,9 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primjenjivan tijekom tri do pet uzastopnih dana bio djelotvoran za liječenje i metafilaksu infektivnog sinusitisa i aerosakulitisa prouzročenih bakterijama *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* osjetljivih na tiamulin.

Razdoblja karencije

Odgovarajućim ispitivanjima u skladu s dobrom laboratorijskom praksom, u svinja su dobiveni podaci na temelju kojih su izračunata razdoblja karencije za jestiva tkiva za dva različita režima doziranja. Za nižu dozu (8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata po kg tjelesne težine primjenjivanog do

pet dana) provedeno je ispitivanje u 20 svinja liječenih putem vode za piće u terenskim uvjetima. Nakon što je od posljednje terapije prošlo 0, 24, 36 i 48 sati, životinje su podvrgnute obdukciji i analizirana im je cijela jetra na 8- α -hidroksimutilin pomoću analitičke metode plinske kromatografije. Podaci za rezidue u jetri podvrgnuti su log-linearnoj regresiji primjenom programa za izračun WT1.4, a posljedično razdoblje karencije iznosilo je 42 sata, zaokruženo na do dva dana.

Za više doze (20 mg tiamulin hidrogenfumarata po kg tjelesne težine primjenjivanog do pet dana) provedeno je ispitivanje deplecije rezidua prema dobroj laboratorijskoj praksi, primjenom bioekvivalentnog lijeka koji je sadržavao 125 mg tiamulin hidrogenfumarata po ml (Tiamutin 12,5 % otopina). Svinje su liječene namjeravanom dozom i žrtvovane 24 sata te 3, 4, 5 i 6 dana nakon posljednje primjene. Za svaku pojedinu svinju prikupljeni su uzorci jetre i mišića i analizirani na 8- α -hidroksimutilin primjenom validirane LCMS-MS analitičke metode. Razdoblje karencije od 4 dana izračunato je na temelju koncentracija rezidua u tkivu jetre pomoću programa WT1.4 te određivanjem vrijednosti ispod granice kvantifikacije (eng. *limit of quantification*, LOQ) pri $\frac{1}{2}$ LOQ, prema napomeni CVMP-a za smjernice za usklađivanje razdoblja karencije "Approach towards harmonisation of withdrawal periods" („Pristup prema usklađivanju razdoblja karencije" (EMA/CVMP/036/95)⁹.

U pilića je ispitivanje deplecije rezidua provedeno u skladu s dobrom laboratorijskom praksom u kokoši nesilica. Životinje su primale prosječnu dozu od 29 mg tiamulin hidrogenfumarata / kg tjelesne težine tijekom pet dana u vodi za piće; ta je doza bila viša od indicirane doze (25 mg tiamulin hidrogenfumarata). Jaja su uzorkovana dvaput na dan. Skupine ptica bile su žrtvovane 0 sati, 8 sati, 1 dan, 2 dana, 3 dana i 5 dana poslije prestanka liječenja, a uzorci mišića (miješani uzorci uzeti iz prsiju i noge), jetre, kože i potkožnog masnog tkiva uzeti su za analizu rezidua. Za jestiva tkiva te na temelju koncentracije rezidua u jetri izračunato je razdoblje karencije od 26,2 sata pomoću programa WT1.4, što je zaokruženo na do dva dana. Rezidui u jajima bili su prilično ispod MRL-a u svim vremenskim točkama. Iako smjernica VICH GL48 o ispitivanjima za procjenu metabolizma i rezidualne kinetike veterinarskih lijekova u životinja koje služe za proizvodnju hrane: ispitivanja markera deplecije rezidua kako bi se ustanovila razdoblja karencije lijeka (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) preporučuje da se jaja ne uzorkuju do najmanje 12 dana poslije završetka liječenja, podaci dvaju drugih ispitivanja (od kojih je jedno pomoću mikrobiološke metode izmjerilo aktivnost poput tiamulina, a drugo je mjerilo ukupne rezidue radioaktivnosti) pokazuju da razina tiamulina u jajima postiže vršnu vrijednost neposredno nakon završetka liječenja. Stoga ne postoji zabrinutost da će se povišene razine tiamulina u jajima pojaviti u drugim vremenskim točkama osim onih izmjerenih u ključnom ispitivanju deplecije rezidua. Posljedično tome, prihvaćeno je razdoblje karencije za jaja od nula dana.

Za meso i iznutrice purana provedeno je ispitivanje deplecije rezidua u skladu s dobrom laboratorijskom praksom. Životinje su primale namjeravanu dozu (40 mg tiamulin hidrogenfumarata / kg tjelesne težine primjenjivane svakodnevno 5 dana) i žrtvovane su nakon 0 sati, 8 sati, 1 dan, 2 dana i 3 dana poslije liječenja, a uzeti su uzorci mišića kostiju, kože i potkožnog masnog tkiva te jetre. Razdoblja karencije izračunata su na temelju koncentracija rezidua u jetri te primjenom intervala tolerancije od 99/95 kao objašnjenje za jednu koncentraciju rezidua iznad MRL-a 3 dana poslije liječenja, što je rezultiralo razdobljem karencije od 6 dana prema izračunu pomoću programa WT1.4.

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. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Denagard 45% je veterinarsko-medicinski proizvod u obliku granula za primjenu u vodi za piće za svinje, piliće i purane koji sadrže 450 mg tiamulin hidrogenfumarata po gramu VMP-a. Odobren je u 16 država članica Europske unije.

Uočeno je da Denagard 45 % i povezani nazivi nemaju jednake informacije o veterinarsko-medicinskom proizvodu u svim državama članicama s obzirom na npr. ciljne vrste životinja, indikacije, doziranje i razdoblja karencije.

Procjena koristi

Tijekom ovog arbitražnog postupka dostavljeni su odgovarajući podaci koji potkrepljuju sljedeće indikacije:

Svinje

Liječenje dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* osjetljivom na tiamulin.

Liječenje crijevne spirohetoze (kolitis) svinja prouzročene bakterijom *B. pilosicoli* osjetljivom na tiamulin.

Liječenje proliferativne enteropatije (ileitis) svinja prouzročene bakterijom *L. intracellularis* osjetljivom na tiamulin.

Liječenje i metafilaksa enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *M. hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane zbog *P. multocida* osjetljive na tiamulin.

Liječenje pleuropneumonije prouzročene bakterijom *A. pleuropneumoniae* osjetljivom na tiamulin.

Pilići

Liječenje i metafilaksa kronične respiratorne bolesti prouzročene bakterijom *Mycoplasma gallisepticum* i aerosakulitis i infektivni sinovitis prouzročeni bakterijom *Mycoplasma synoviae* osjetljivom na tiamulin.

Purani

Liječenje i metafilaksa infektivnog sinusitisa i aerosakulitisa prouzročenih bakterijama *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i *M. meleagridis* osjetljivim na tiamulin.

Procjena rizika

Tijekom ovog arbitražnog postupka te razmatrajući opseg postupka, odgovarajući podaci dostavljeni su kako bi potkrijepili sljedeće doziranje:

Svinje

Dizenterija svinja prouzročena bakterijom *B. hyodysenteriae* ili crijevna spirohetoza (kolitis) svinja prouzročena bakterijom *B. pilosicoli*: 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a/kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno na svinjama u vodi za piće tijekom 3 do 5 uzastopnih dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti).

Povećani MIK-ovi protiv izolata *B. hyodysenteriae* u različitim državama članicama Europske unije potiču zabrinutost jer je preostao samo ograničeni broj antimikrobnih lijekova za liječenje dizenterije svinja. Proliferativna enteropatija (ileitis) prouzročena bakterijom *L. intracellularis*: 8,8

mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno na svinjama u vodi za piće tijekom 5 uzastopnih dana.

Enzootska pneumonija koju uzrokuje *M. hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane zbog bakterije *Pasteurella multocida* ili pleuropneumonije prouzročene bakterijom *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 44,4 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primjenjivanog dnevno tijekom 5 uzastopnih dana.

Pilići

Kronična respiratorna bolest koju uzrokuje bakterija *M. gallisepticum* i aerosakulitis i infektivni sinovitis koju uzrokuje *M. synoviae*: 25 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 55,6 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primijenjeno dnevno tijekom 3 do 5 uzastopnih dana.

Purani

Infektivni sinusitis i aerosakulitis prouzročeni bakterijama *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i *M. meleagridis*: 40 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 88,9 mg VMP-a) / kg tjelesne težine primijenjeno dnevno tijekom 3 do 5 uzastopnih dana.

Preporučene harmonizirane indikacije i režimi doziranja nisu bili proširivani pa, posljedično tome primjena lijeka kako se preporučuje u ne bi trebala dovoditi do povećanog izlaganja okoliša.

Ciljne vrste životinja uglavnom dobro podnose Denagard 45 %, a odgovarajuće informacije uključene su u informacije o VMP-u. Sigurnost primjene ciljnih životinja može biti ugrožena u slučaju nehotične istovremene primjene ionofora kao što su monenzin, salinomycin i narazin. U informacije o VMP-u dodan je odgovarajući tekst.

Rizik za korisnike odnosi se na mogućnost kontaminacije očiju i topikalne izloženosti kože kada se veterinarsko-medicinski proizvod priprema za primjenu. Kako bi se taj rizik smanjio, u informacije o VMP-u uključen je odgovarajući vodič.

Na temelju dostupnih podataka o depleciji rezidua preporučuju se sljedeća razdoblja karencije:

Svinje

Meso i iznutrice: dva dana (kada je primijenjena doza bila 8,8 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 19,6 mg VMP-a) / kg tjelesne težine).

Meso i iznutrice: četiri dana (kada je primijenjena doza bila 20 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 44,4 mg VMP-a) / kg tjelesne težine).

Pilići

Meso i iznutrice: dva dana

Jaja: Nula dana

Purani

Meso i iznutrice: šest dana

Mjere za upravljanje rizikom ili smanjivanje rizika

Usklađene informacije o VMP-u za Denagard 45 % sadrže informacije koje su potrebne da se osigura njegova sigurna i učinkovita primjena. To uključuje specifikaciju ciljnih patogena, zamjenu potrebe za prevencijom onom za metafilaksu i jasnim preporukama za doziranje na temelju mg tiamulin hidrogenfumarata / kg tjelesne težine za svaku ciljnu vrstu i indikacije, a također i razboritu primjenu preporuka danih za antimikrobne veterinarsko-medicinske lijekove odobrene u Europskoj uniji. Korisnicima se savjetuje da poduzmu odgovarajuće mjere opreza pri rukovanju

VMP-om kako bi se izbjeglo izlaganje. Kontraindikacija za specifične ionofore uključena je u informacije o VMP-u. Razdoblja karenije promijenjena su nakon procjene dostupnih podataka za depleciju rezidua kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Procjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

VMP se pokazao djelotvornim za liječenje dizenterije svinja koju uzrokuje bakterija *B. hyodysenteriae*, crijevne spirohetoze (kolitis) svinja koju uzrokuje *B. pilosicoli* i proliferativne enteropatije svinja (ileitis) koju uzrokuje *L. intracellularis*. Povećani MIK-ovi protiv izolata *B. hyodysenteriae* u različitim državama članicama Europske unije potiču zabrinutost jer je preostao samo ograničeni broj antimikrobnih lijekova za liječenje dizenterije svinja.

Denagard 45 % pokazao se djelotvornim i za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije prouzročene bakterijom *M. hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane bakterijom *Pasteurella multocida*. Za te patogene rezistencija se smatra povoljnom. Denagard 45 % učinkovit je i u liječenju pleuropneumonije prouzročene bakterijom *A. pleuropneumoniae* u svinja.

Malo je dokaza o ozbiljnim nuspojavama, osim kada se primjenjuje s nekompatibilnim ionofornim kokcidistaticima kao što su monenzin, salinomycin i narazin. Sve dok se kombinirana primjena s tim ionoforama izbjegava, osobito u tovnih pilića, dokazano je da je Denagard 45 % siguran i učinkovit za liječenje aerosakulitisa, sinovitisa i sinusitisa prouzročenih bakterijama *M. gallisepticum*, *M. synoviae* i/ili *M. meleagridis* u pilića i purana. Za vrijeme primjene tiamulina u vodi za piće, unos vode može se smanjiti u pilića i purana, a ne smije se premašiti stopa prisutnosti od 250 ppm.

Rizici za korisnike smatraju se malim, a u informacije o VMP-u uključene su odgovarajuće informacije kako bi se osigurala sigurnost primjene za korisnike.

Zadovoljavajuća razdoblja karenije određena su kako bi se osigurala sigurnost potrošača.

Sveukupno gledano, omjer koristi i rizika za Denagard 45 % smatra se povoljnim uz preporučene promjene u informacijama o VMP-u (vidjeti Prilog III).

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Budući da:

CVMP smatra da se opseg arbitražnog postupka odnosi na usklađivanje sažetaka opisa svojstava, označavanje i upute o VMP-u;

CVMP je ocijenio sažetak opisa svojstava, označavanje i uputu o VMP-u koje predlaže nositelj odobrenja i razmotrio sve dostavljene podatke;

CVMP preporučuje izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za Denagard 45 % i povezanih naziva kao što je navedeno u Prilogu I., a za koji su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III

Sažetak opisa **svojstva, označavanje i uputa o VMP**

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

Denagard 450 mg/g, granule za uporabu u vodi za piće, za svinje, kokoši i pure

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: Tiamulinfumarat 450 mg/g
(ekvivalentno 365 mg/g tiamulina)

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za uporabu u vodi za piće.
Bijele do blijedožute granule.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Svinje
Kokoši
Pure

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Svinje

i) Liječenje dizenterije svinja koju uzrokuje bakterija *Brachyspira hyodysenteriae* osjetljiva na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

ii) Liječenje spirohetoze kolona svinja (kolitisa) koju uzrokuje bakterija *Brachyspira pilosicoli* osjetljiva na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

iii) Liječenje proliferativne enteropatije svinja (ileitisa) koju uzrokuje bakterija *Lawsonia intracellularis* osjetljiva na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

iv) Liječenje i metafilaksa enzootske pneumonije koju uzrokuje *Mycoplasma hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane bakterijom *Pasteurella multocida* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

v) Liječenje pleuropneumonije uzrokovane bakterijom *Actinobacillus pleuropneumoniae* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

Kokoši

Liječenje i metafilaksa kronične dišne bolesti koju uzrokuje *Mycoplasma gallisepticum* te upale zračnih vrećica i zaraznog sinovitisa koji uzrokuje bakterija *Mycoplasma synoviae* osjetljiva na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u jatima.

Pure

Liječenje i metafilaksa zaraznog sinovitisa i upale zračnih vrećica koje uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* osjetljive na tiamulin. Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u jatju.

4.3 Kontraindikacije

Ne primjenjivati na svinjama i peradi koja je možda tretirana proizvodima koji sadržavaju monenzin, narazin ili salinomycin tijekom primjene tiamulina ili najmanje sedam dana prije ili poslije primjene tiamulina. Može doći do znatnog zaostajanja u rastu ili uginuća.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na pomoćnu tvar.

Informacije o interakcijama između tiamulina i ionofora nalaze se u odjeljku 4.8.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Životinje koje unose manje vode i/ili su oslabljenog stanja treba liječiti parenteralno.

Unos vode može biti smanjen tijekom primjene tiamulina kod peradi. Čini se da ovisi o koncentraciji pa 500 mg tiamulinfumarata (ekvivalentno 1,11 g proizvoda) u 4 litre vode može smanjiti unos vode kod kokoši za približno 10 %, a 500 mg tiamulinfumarata (ekvivalentno 1,11 g proizvoda) u 2 litre vode za 15 %. Čini se da nema negativnih učinaka na ukupno uspijevanje peradi ili djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda, ali unos vode treba često nadzirati, posebno tijekom vrućina. Kod pura je to izraženije, uz smanjenje za otprilike 20 %, pa se ne preporučuje koncentracija tiamulinfumarata veća od 500 mg u 2 litre vode za piće.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Primjenu proizvoda treba temeljiti na testu osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, terapiju treba temeljiti na lokalnim (regionalna razina, razina farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljne bakterije.

Nepravilna primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda može povećati prevalenciju bakterija otpornih na tiamulin.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Kod rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od zaštitnih naočala i rukavica, kako bi se spriječilo da proizvod dospije u oči ili na kožu. Zbog iritacijskih svojstava preporučuje se nositi i masku za lice kako bi se maksimalno smanjila mogućnost udisanja proizvoda.

U slučaju izloženosti ili prolijevanja proizvoda na kožu zahvaćeno područje treba oprati sapunom i vodom. Ako se proizvod slučajno prolije po očima, otvorene oči treba isprati vodom.

U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražiti pomoć liječnika i pokažite mu etiketu.

Osobe preosjetljive na tiamulin trebaju oprezno primjenjivati veterinarsko-medicinski proizvod.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Vrlo rijetko, kod svinja se nakon primjene tiamulina može pojaviti crvenilo kože ili blagi edem.

Učestalost nuspojava određena je sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Graviditet i laktacija:

Može se primijeniti kod svinja tijekom graviditeta i laktacije.

Nesilice:

Može se primijeniti kod nesilica, rasplodnih kokoši i pura.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Dokazano je da tiamulin reagira s ionoforima, kao što su monenzin, salinomycin i narazin, što može rezultirati simptomima koji se ne mogu razlikovati od toksikoze ionoforima. Životinje ne bi smjele primati proizvode koji sadržavaju monenzin, salinomycin ili narazin tijekom primjene tiamulina ili najmanje 7 dana prije ili poslije primjene tiamulina. To može uzrokovati teško zaostajanje u rastu, ataksiju, paralizu ili uginuće.

Ako primijetite znakove interakcije, odmah prekinite primjenu vode za piće s tiamulinom i hrane kontaminirane ionoforima. Hranu treba ukloniti i zamijeniti svježom, koja ne sadržava kokcidostatike monenzin, salinomycin ili narazin.

Čini se da istodobna primjena tiamulina i dvovalentnih ionoformnih kokcidostatika lasalocida i semduramicina ne uzrokuje interakcije, međutim, istodobna primjena maduramicina može uzrokovati blago do umjereno zaostajanje u rastu kod kokoši. Ta situacija je prolazna i do oporavka obično dolazi 3 – 5 dana nakon prestanka primjene tiamulina.

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Smjernice za pripremu otopine:

Kad proizvod stavljate u veliku količinu vode, najprije pripremite koncentriranu otopinu, a zatim je razrijedite na potrebnu konačnu koncentraciju.

Svaki dan treba pripremiti svježu otopinu vode za piće i tiamulina.

Kako bi osigurali primjenu odgovarajuće doze, treba što je točnije moguće odrediti tjelesnu težinu životinja da bi se izbjegla primjena premale doze. Unos medicinske vode ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi osigurali odgovarajuću dozu, treba prilagoditi koncentraciju tiamulina.

Kako bi izbjegli interakcije između ionofora i tiamulina veterinar i poljoprivrednik moraju provjeriti je li na etiketi navedeno da sadrži salinomycin, monenzin i narazin.

Kako biste izbjegli interakcije između nekompatibilnih ionofora monenzina, narazina i salinomicina te tiamulina kod kokoši i pura, tvornicu koja dostavlja hranu za perad potrebno je obavijestiti da namjeravate primijeniti tiamulin i da hrana ne smije sadržavati kokcidostatike, odnosno da hrana njima ne smije biti kontaminirana.

Ako postoji sumnja da je došlo do kontaminacije hrane, morate hranu prije uporabe testirati na prisustvo ionofora.

Ako dođe do interakcije, odmah prekinite primjenu tiamulina i vodu s tiamulinom zamijenite svježom vodom za piće. Kontaminiranu hranu što prije uklonite i zamijenite hranom koja ne sadrži ionofore koji su nespojivi s tiamulinom.

Dozu proizvoda za primjenu treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg proizvoda po kilogramu t.m. na dan)} \times \text{Srednja vrijednost t.m. (kg) životinje koja se liječi}}{\text{Srednja vrijednost potrošnje vode (litara) po životinji na dan}} = \text{mg proizvoda po litri vode za piće}$$

Svinje

i) Za liječenje dizenterije svinja koju uzrokuje *Brachyspira hyodysenteriae*.

Doza je 8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se na svinjama dnevno, putem vode za piće, uzastopno tijekom 3 do 5 dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti.

ii) Za liječenje spirohetoze kolona svinja (kolitisa) koju uzrokuje *Brachyspira pilosicoli*.

Doza je 8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se na svinjama dnevno, putem vode za piće, uzastopno tijekom 3 do 5 dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti.

iii) Za liječenje proliferativne enteropatije svinja (ileitisa) koju uzrokuje *Lawsonia intracellularis*.

Doza je 8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se na svinjama dnevno, putem vode za piće, uzastopno tijekom 5 dana.

iv) Za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije koju uzrokuje *Mycoplasma hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane bakterijom *Pasteurella multocida* osjetljivom na tiamulin.

Doza je 20 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 44,4 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 5 dana.

v) Za liječenje pleuropneumonije koju uzrokuje *Actinobacillus pleuropneumoniae*, osjetljiva na tiamulin.

Doza je 20 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 44,4 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 5 dana.

Kokoši

Za liječenje i metafilaksu kronične dišne bolesti koju uzrokuje *Mycoplasma gallisepticum* te upale zračnih vrećica i zaraznog sinovitisa koje uzrokuje *Mycoplasma synoviae*.

Doza je 25 mg tiamulinafumarata (ekvivalent 55,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 3 do 5 dana.

Pure

Za liječenje i metafilaksu zaraznog sinusitisa i upale zračnih vrećica koje uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis*.

Doza je 40 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 88,9 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 3 do 5 dana.

4.10 Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

Jednokratna doza od 100 mg tiamulinfumarata/kg t.m. kod svinja primijenjena oralno uzrokuje hiperpneju i nelagodu u trbuhu. Pri dozi od 150 mg tiamulinfumarata po kilogramu tjelesne mase nisu primijećeni drugi učinci na središnji živčani sustav osim smirenja. Pri dozi od 55 mg tiamulinfumarata po kilogramu tjelesne mase primjenjivane dnevno tijekom 14 dana dolazi do povremenog slinjenja i blagog nadražaja želuca. Tiamulinfumarat ima odgovarajući terapijski indeks u svinja, a minimalna smrtonosna doza nije određena.

Kod peradi terapijski indeks tiamulinfumarata relativno je visok, a mogućnost predoziranja niska je, posebice zato što se unos vode, a time i unos tiamulinfumarata, smanjuje ako se primijene neuobičajeno visoke koncentracije. LD₅ je 1090 mg/kg t.m., za kokoši te 840 mg/kg t.m. za pure.

Klinički znakovi akutne toksičnosti kod kokoši su neprirodno glasanje, klonički grčevi i postrano ležanje, a kod pura klonički grčevi, ležanje postrance ili na leđima, slinjenje i spuštene kapci.

Ako se pojave simptomi intoksikacije, mediciranu vodu treba odmah ukloniti i zamijeniti je svježom vodom.

4.11 Karencija(e)

Svinje

Meso i jestive iznutrice: 2 dana (8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m.).

Meso i jestive iznutrice: 4 dana (20 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 44,4 mg proizvoda)/kg t.m.)

.

Kokoši

Meso i jestive iznutrice: 2 dana.

Jaja: nula dana.

Pure

Meso i jestive iznutrice: 6 dana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska grupa: antibakterijski pripravak za sustavne infekcije/pleuromutilini/tiamulin
ATCvet kod: QJ 01 XQ 01

Tiamulin je bakteriostatski polusintetički antibiotik iz skupine pleuromutilina te djeluje na ribosomskoj razini i koči sintezu bakterijskih bjelančevina.

5.1 Farmakodinamička svojstva

Tiamulin je pokazao visoku razinu *in vitro* aktivnosti protiv svinjskih i ptičjih vrsta mikoplazmi te protiv gram-pozitivnih aeroba (streptokoka i stafilokoka), anaeroba (klostridija), gram-negativnih anaeroba (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) te gram-negativnih aeroba (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

Dokazano je da tiamulin djeluje na razini podjedinice ribosoma 70S, a primarne su točke vezivanja na podjedinici 50S. Tiamulin koči proizvodnju mikrobnih bjelančevina tako da proizvodi biokemijski neaktivne inicijacijske komplekse koji sprječavaju produljivanje polipeptidnog lanca.

Baktericidne koncentracije mogu se postići, ali variraju ovisno o mikroorganizmu. Mogu biti do dvaput veće od vrijednosti MIK za *Brachyspira hyodysenteriae* i *Actinobacillus pleuropneumoniae* te 50 – 100 puta veće od bakteriostatske razine za *Staphylococcus aureus*. Distribucija MIK za tiamulin protiv *Brachyspira hyodysenteriae* bimodalna je, što upućuje na smanjenu osjetljivost nekih sojeva na tiamulin. Zbog tehničkih ograničenja osjetljivost bakterije *Lawsonia intracellularis* teško je testirati *in vitro*.

5.2 Farmakokinetički podaci

Svinje

Nakon primjene kroz usta tiamulinfumarat dobro se resorbira u svinji (više od 90 %) i raspodjeljuje po čitavom tijelu. Nakon jednokratnog unosa kroz usta 10 mg i 25 mg tiamulinfumarata/kg t.m. C_{max} bila

je 1,03 µg/ml odnosno 1,82 µg/ml u serumu, utvrđeno mikrobiološkom metodom, a T_{max} bila je 2 sata za obje doze. Koncentrira se u plućima, polimorfonuklearnim leukocitima te jetri, gdje se metabolizira i izlučuje (70 – 85 %) u žuči, a ostatak se izlučuje putem bubrega (15 – 30 %). Vezivanje serumskih bjelančevina približno je 30 %. Tiamulin koji nije resorbiran ili metaboliziran prolazi tankim crijevom u kolon. Koncentracija tiamulina u kolonu procjenjuje se na 3,41 µg/ml nakon primjene 8,8 mg/kg t.m.

Kokoši

Nakon primjene kroz usta tiamulinfumarat dobro se resorbira kod kokoši (70 – 95 %), a najviše koncentracije postiže nakon 2 – 4 sata (T_{max} 2,85 sati). Nakon primjene jednokratne doze od 50 mg tiamulinfumarata/kg t.m., C_{max} bila je 4,02 µg/ml u serumu, utvrđeno mikrobiološkom metodom, a nakon 25 mg/kg bila je 1,86 µg/ml. Koncentracija od 250 ppm (0,025 %) tiamulinfumarata u vodi za piće tijekom razdoblja od 48 sati primjene osigurava razinu u serumu od 0,78 µg/ml (raspon od 1,4 do 0,45 µg/ml), a koncentracija od 125 ppm (0,0125 %) razinu od 0,38 µg/ml (raspon od 0,65 do 0,2 µg/ml) u pilića starih osam tjedana. Vezivanje serumskih bjelančevina približno je 45 %. Opsežno se raspodjeljuje u organizmu te se koncentrira u jetri i bubrezima (mjestu izlučivanja) te u plućima (30 puta veća razina nego u serumu). Izlučuje se pretežno putem žuči (55 – 65 %) i bubrega (15 – 30 %) u obliku uglavnom mikrobiološki neaktivnih metabolita. Izlučivanje je prilično brzo, 99 % doze unutar 48 sati.

Pure

Kod pura su razine tiamulinfumarata u serumu niže pa jednokratna doza od 50 mg tiamulinfumarata/kg t.m. postiže C_{max} od 3,02 µg/ml u serumu, a doza od 25 mg/kg razinu od 1,46 µg/ml. To se postiže nakon otprilike 2 – 4 sata nakon doziranja. Kod rasplodnih pura na 0,025 % tiamulinfumarata prosječna razina u serumu bila je 0,36 µg/ml (raspon od 0,22 do 0,5 µg/ml). Vezivanje serumskih bjelančevina približno je 50 %.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Laktoza

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: 3 godine.
Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 3 mjeseca.
Rok valjanosti poslije razrjeđenja ili rekonstitucije prema uputi: otopina je stabilna 24 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Nemojte čuvati pri temperaturi iznad 25 °C.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Vrećice od aluminijske folije od 55,6 g i 111,2 g.

Vrećice od oblikovane folije od 1112 i 5000 g.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Dopuniti na nacionalnoj razini.

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

Dopuniti na nacionalnoj razini.

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

Dopuniti na nacionalnoj razini.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Dopuniti na nacionalnoj razini.

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

Nije primjenjivo.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. KOMBINIRANO OZNAČAVANJE-UPUTA O VMP

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKOVANJU
– KOMBINIRANO OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP**

ALUMINIJSKA LAMINIRANA VREĆICA

1. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet i nositelja odobrenja za proizvodnju odgovornog za puštanje serije u promet, ako je različito

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:

Dopuniti na nacionalnoj razini.

Proizvođač odgovoran za puštanje serije u promet:

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

2. Naziv veterinarsko-medicinskog proizvoda

Denagard 450 mg/g, granule za uporabu u vodi za piće za svinje, kokoši i pure
Tiamulinfumarat

3. Kvalitativni i kvantitativni sastav djelatne(ih) tvari i drugih sastojaka

Svaki gram sadržava:
Tiamulinfumarat 450 mg

4. Farmaceutski oblik

Granule za uporabu u vodi za piće
Bijele do blijedožute granule

5. Veličina pakovanja

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

6. Indikacija(e)

Svinje

- Liječenje dizenterije svinja koju uzrokuje bakterija *Brachyspira hyodysenteriae* osjetljiva na tiamulin.
- Liječenje spirohetoze kolona svinja (kolitisa) koju uzrokuje bakterija *Brachyspira pilosicoli* osjetljiva na tiamulin.

- Liječenje proliferativne enteropatije svinja (ileitisa) koju uzrokuje bakterija *Lawsonia intracellularis* osjetljiva na tiamulin.
- Liječenje i metafilaksa enzootske pneumonije koju uzrokuje *Mycoplasma hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane bakterijom *Pasteurella multocida* osjetljivom na tiamulin.
- Liječenje pleuropneumonije uzrokovane bakterijom *Actinobacillus pleuropneumoniae* osjetljivom na tiamulin.

Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u uzgoju.

Kokoši

- Liječenje i metafilaksa kronične dišne bolesti koju uzrokuje *Mycoplasma gallisepticum* te upale zračnih vrećica i zaraznog sinovitisa koji uzrokuje bakterija *Mycoplasma synoviae* osjetljiva na tiamulin.

Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u jatu.

Pure

- Liječenje i metafilaksa zaraznog sinusitisa i upale zračnih vrećica koje uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis* osjetljive na tiamulin.

Prije primjene proizvoda mora se ustanoviti prisutnost bolesti u jatu.

7. Kontraindikacije

Ne primjenjivati na svinjama i peradi koja je možda tretirana proizvodima koji sadržavaju monenzin, narazin ili salinomycin tijekom primjene tiamulina ili najmanje sedam dana prije ili poslije primjene tiamulina. Može doći do znatnog zaostajanja u rastu ili uginuća.

Ne primjenjivati u slučajevima preosjetljivosti na djelatnu tvar ili na pomoćnu tvar.

8. Nuspojave

Vrlo rijetko kod svinja se nakon primjene tiamulina može pojaviti crvenilo kože ili blagi edem.

Učestalost nuspojava određena je sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 tretiranih životinja pokazuju nuspojavu(e))
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 tretiranih životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1.000 tretiranih životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10.000 tretiranih životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinje na 10.000 tretiranih životinja, uključujući izolirane slučajeve).

Ako zamijetite bilo koju nuspojavu, čak i one koje nisu navedene u ovoj uputi o VMP ili mislite da veterinarsko-medicinski proizvod ne djeluje, molimo obavijestite svog veterinara.

9. Ciljne vrste životinja

Svinje
Kokoši
Pure

10. Doziranje za svaku ciljnu vrstu životinja, način i put(evi) primjene

U vodi za piće.

Smjernice za pripremu otopine:

Kad proizvod stavljate u veliku količinu vode, najprije pripremite koncentriranu otopinu, a zatim je razrijedite na potrebnu koncentraciju.

Svaki dan treba pripremiti svježju otopinu vode za piće i tiamulina.

Kako bi se osigurala primjena odgovarajuće doze, treba što je točnije moguće odrediti tjelesnu težinu životinja da bi se izbjegla primjena premale doze. Unos medicinirane vode ovisi o kliničkom stanju životinja. Kako bi se osigurala odgovarajuća doza, treba prilagoditi koncentraciju tiamulina.

Dozu proizvoda za primjenu treba izračunati prema sljedećoj formuli:

$$\frac{\text{Doza (mg proizvoda po kilogramu t.m. na dan)} \times \text{Srednja vrijednost t.m. (kg) životinje koja se liječi}}{\text{Srednja vrijednost potrošnje vode (litara) po životinji na dan}} = \text{mg proizvoda po litri vode za piće}$$

Svinje

i) Za liječenje dizenterije svinja koju uzrokuje *Brachyspira hyodysenteriae*.

Doza je 8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se na svinjama dnevno putem vode za piće, uzastopno tijekom 3 do 5 dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti.

ii) Za liječenje spirohetoze kolona svinja (kolitisa) koju uzrokuje *Brachyspira pilosicoli*.

Doza je 8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se na svinjama dnevno putem vode za piće, uzastopno tijekom 3 do 5 dana, ovisno o težini infekcije i/ili trajanju bolesti.

iii) Za liječenje proliferativne enteropatije svinja (ileitisa) koju uzrokuje *Lawsonia intracellularis*.

Doza je 8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se na svinjama dnevno putem vode za piće, uzastopno tijekom 5 dana.

iv) Za liječenje i metafilaksu enzootske pneumonije koju uzrokuje *Mycoplasma hyopneumoniae*, uključujući infekcije komplicirane bakterijom *Pasteurella multocida* osjetljivom na tiamulin.

Doza je 20 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 44,4 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 5 dana.

v) Za liječenje pleuropneumonije koju uzrokuje *Actinobacillus pleuropneumoniae*, osjetljiva na tiamulin.

Doza je 20 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 44,4 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 5 dana.

Kokoši

Za liječenje i metafilaksu kronične dišne bolesti koju uzrokuje *Mycoplasma gallisepticum* te upale zračnih vrećica i zaraznog sinovitisa koje uzrokuje *Mycoplasma synoviae*.

Doza je 25 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 55,6 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 3 do 5 dana.

Pure

Za liječenje i metafilaksu zaraznog sinusitisa i upale zračnih vrećica koje uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* i *Mycoplasma meleagridis*.

Doza je 40 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 88,9 mg proizvoda)/kg t.m., a primjenjuje se svaki dan, uzastopno tijekom 3 do 5 dana.

11. Savjeti za ispravnu primjenu

Kako bi izbjegli interakcije između ionofora i tiamulina veterinar i poljoprivrednik moraju provjeriti je li na etiketi navedeno da sadrži salinomycin, monenzin i narazin.

Kako biste izbjegli interakcije između nekompatibilnih ionofora monenzina, narazina i salinomicina te tiamulina kod kokoši i pura tvornicu koja dostavlja hranu za perad potrebno je obavijestiti da namjeravate primijeniti tiamulin i da hrana ne smije sadržavati kokcidiostatike, odnosno da hrana njima ne smije biti kontaminirana.

Ako postoji sumnja da je došlo do kontaminacije hrane, morate hranu prije uporabe testirati na prisustvo ionofora.

Ako dođe do interakcije, odmah prekinite primjenu tiamulina i vodu s tiamulinom zamijenite svježom pitkom vodom. Kontaminiranu hranu što prije uklonite i zamijenite hranom koja ne sadrži ionofore koji su nespojivi s tiamulinom.

12. Karencija(e)

Svinje

Meso i jestive iznutrice: 2 dana (8,8 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 19,6 mg proizvoda)/kg t.m.)

Meso i jestive iznutrice: 4 dana (20 mg tiamulinfumarata (ekvivalent 44,4 mg proizvoda)/kg t.m.)

Kokoši

Meso i jestive iznutrice: 2 dana

Jaja: nula dana

Pure

Meso i jestive iznutrice: 6 dana

13. Posebne mjere pri čuvanju

Nemojte čuvati pri temperaturi iznad 25 °C.

Ne koristite veterinarsko-medicinski proizvod poslije isteka roka valjanosti naznačenog na etiketi poslije EXP.

14. Posebno(a) upozorenje(a)

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Životinje koje unose manje vode i/ili su oslabljenog stanja treba liječiti parenteralno.

Unos vode može biti smanjen tijekom primjene tiamulina kod peradi. Čini se da ovisi o koncentraciji pa 500 mg tiamulinfumarata (ekvivalentno 1,11 g proizvoda) u 4 litre vode može smanjiti unos vode kod kokoši za približno 10 %, a 500 mg tiamulinfumarata (ekvivalentno 1,11 g proizvoda) u 2 litre vode za 15 %. Čini se da nema negativnih učinaka na ukupno uspijevanje peradi ili djelotvornost veterinarsko-medicinskog proizvoda, ali unos vode treba često nadzirati, posebno tijekom vrućina. Kod pura je to izraženije, uz smanjenje za otprilike 20 %, pa se ne preporučuje koncentracija tiamulinfumarata veća od 500 mg u 2 litre vode za piće.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjena proizvoda treba se temeljiti na testu osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinje. Ako to nije moguće, terapija se treba temeljiti na lokalnim (regionalna razina, razina farme) epidemiološkim informacijama o osjetljivosti ciljne bakterije.

Nepravilna primjena veterinarsko-medicinskog proizvoda može povećati prevalenciju bakterija otpornih na tiamulin.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Kod rukovanja veterinarsko-medicinskim proizvodom treba nositi osobnu zaštitnu opremu koja se sastoji od zaštitnih naočala i rukavica kako bi se spriječilo da proizvod dospije u oči ili na kožu. Zbog iritacijskih svojstava preporučuje se nositi i masku za lice kako bi se maksimalno smanjila mogućnost udisanja proizvoda.

U slučaju izloženosti ili prolijevanja proizvoda na kožu zahvaćeno područje treba oprati sapunom i vodom. Ako se proizvod slučajno prolije po očima, otvoreno oko treba isprati vodom.

U slučaju nehotičnog gutanja odmah potražiti pomoć liječnika i pokažite mu etiketu.

Osobe preosjetljive na tiamulin trebaju oprezno primjenjivati veterinarsko-medicinski proizvod.

Graviditet i laktacija:

Može se primjenjivati kod svinja tijekom graviditeta i laktacije.

Nesenje:

Može se primjenjivati kod nesilica, rasplodnih kokoši i pura.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Pokazalo se da tiamulin reagira s ionoforima kao što su monenzin, salinomycin i narazin, što može rezultirati simptomima koji se ne mogu razlikovati od toksikoze ionosforima. Životinje ne bi smjele primati proizvode koji sadržavaju monenzin, salinomycin ili narazin tijekom primjene tiamulina ili najmanje 7 dana prije ili poslije primjene tiamulina. To može uzrokovati teško zaostajanje u rastu, ataksiju, paralizu ili uginuće.

Ako primijetite znakove interakcije, odmah prekinite primjenu vode za piće s tiamulinom i hrane kontaminirane ionoforima. Hranu treba ukloniti i zamijeniti svježom, koja ne sadržava kokcidostatike monenzin, salinomycin ili narazin.

Čini se da istodobna primjena tiamulina i dvovalentnih ionofornih kokcidostatika lasalocida i semduramicina ne uzrokuje interakcije, međutim, istodobna primjena maduramicina može uzrokovati blago do umjereno zaostajanje u rastu kod kokoši. Ta situacija je prolazna i do oporavka obično dolazi 3 – 5 dana nakon prestanka primjene tiamulina.

Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti):

Jednokratna doza od 100 mg tiamulinfumarata/kg t.m. kod svinja primijenjena oralno uzrokuje hiperpneju i nelagodu u trbuhu. Pri dozi od 150 mg tiamulinfumarata po kilogramu tjelesne mase nisu primijećeni drugi učinci na središnji živčani sustav osim smirenja. Pri dozi od 55 mg tiamulinfumarata po kilogramu tjelesne mase primijenjene dnevno tijekom 14 dana dolazi do povremenog slinjenja i blagog nadražaja želuca. Tiamulinfumarat ima odgovarajući terapijski indeks u svinja, a minimalna smrtonosna doza nije određena.

Kod peradi terapijski indeks tiamulinfumarata relativno je visok, a mogućnost predoziranja niska je, posebice zato što se unos vode, a time i unos tiamulinfumarata, smanjuje ako se primijene neuobičajeno visoke koncentracije. LD₅ je 1090 mg/kg t.m. za kokoši te 840 mg/kg t.m. za pura.

Klinički su znakovi akutne toksičnosti kod kokoši neprirodno glasanje, klonički grčevi i postrano ležanje, a kod pura klonički grčevi, ležanje postrance ili na leđima, slinjenje i spuštene kapci.

Ako se pojave simptomi intoksikacije, mediciranu vodu treba odmah ukloniti i zamijeniti je svježom vodom.

Inkompatibilnosti:

Nisu poznate.

15. Posebne mjere opreza pri odlaganju neupotrebljenih proizvoda ili otpadnih materijala, ako ih ima

Odlaganje otpadnih materijala u skladu s lokalnim propisima.

16. Datum kada je uputa o VMP zadnji puta odobrena

Dopuniti na nacionalnoj razini.

17. Ostale informacije

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu molimo kontaktirajte nositelja odobrenja za stavljanje u promet.

18. Riječi „Samo za primjenu na životinjama“ i uvjeti ili ograničenja u pogledu opskrbe i primjene, ako je primjenjivo

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

19. Riječi „Čuvati izvan pogleda i dosega djece“

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

20. Rok valjanosti

EXP {mjesec/godina}

Rok valjanosti poslije prvog otvaranja unutarnjeg pakovanja: 3 mjeseca.

Rok valjanosti poslije otapanja ili rekonstitucije prema uputama: otopina je stabilna 24 sata.

21. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje u promet

Dopuniti na nacionalnoj razini.

22. Broj proizvodne serije proizvođača

<Serija> <Lot> {broj}