

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, erősségeinek listája, állatfajok, az
alkalmazás módja, a forgalomba hozatali engedély birtokosai
a tagállamokban**

Tagállamok EU/EEA	A forgalomba hozatali engedély birtokosa	Név	Hatóanyag	Erősség	Gyógyszerforma	Állatfajok	Alkalmazás módja
Ausztria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum	Sertés, házityúk, pulyka	Szájon át
Belgium	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum ivóvízbe keveréshez	Sertés	Szájon át
Belgium	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken-Turkey	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum ivóvízbe keveréshez	Házityúk, pulyka	Szájon át
Belgium	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum ivóvízbe keveréshez	Sertés, házityúk, pulyka	Szájon át
Csehország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum ivóvízbe keveréshez	Sertés, házityúk, (broiler, jérce, tojó és tenyész), pulyka (hízó és tenyész madár)	Szájon át
Finnország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard vet 450 mg/g rakeet	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum	Sertés	Szájon át ivóvízben alkalmazva

Tagállamok EU/EEA	A forgalomba hozatali engedély birtokosa	Név	Hatóanyag	Erősség	Gyógyszerforma	Állatfajok	Alkalmazás módja
Németország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 45% Granulat	tiamulin hidrogén fumarát	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulátum	Sertés, házityúk, pulyka	Ivóvízben
Németország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 45% oral	tiamulin hidrogén fumarát	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulátum	Sertés	Ivóvízben vagy takarmányban alkalmazva
Görögország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum belsőleges oldhatoz	Sertés, házityúk, pulyka	Szájon át
Magyarország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum ivóvízbe keveréshez	Sertés, házityúk, pulyka	Ivóvízben alkalmazva
Olaszország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	DENAGARD 45%	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Por ivóvízbe keveréshez	Sertés, házityúk	Szájon át
Lettország	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Szlovénia	Denagard 45% WSG	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Vízoldékony granulátum	Sertés, házityúk, pulyka	Ivóvízben alkalmazva

Tagállamok EU/EEA	A forgalomba hozatali engedély birtokosa	Név	Hatóanyag	Erősség	Gyógyszerforma	Állatfajok	Alkalmazás módja
Litvánia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Szlovénia	DENAGARD 45 %, vandenyeje tirpios granulės	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	Vízoldékony granulátum	Sertés, házityúk (broiler, tojó jérce, tojó/tenyészt), pulyka (hízó és tenyész)	Szájon át
Hollandia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum ivóvízbe történő alkalmazáshoz	Sertés, házityúk	Szájon át
Lengyelország	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Szlovénia	Denagard 45% granulát dla świń, kur i indyków	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum	Sertés, házityúk, pulyka	Szájon át alkalmazva
Portugália	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum szájon át	Sertés, házityúk (broiler, broiler és tojónevelés/tenyész), pulyka hízó és tenyész	Szájon át, ivóvízben alkalmazva
Románia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 45%	tiamulin hidrogén fumarát	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granulátum ivóvízbe keveréshez	Sertés, házityúk (broiler, jérce, tojó/tenyész), pulyka (hízó és tenyész)	Ivóvízben
Szlovákia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum belsőleges oldható	Sertés, házityúk (broiler, tojó és tenyész tyúkok), pulyka	Szájon át

Tagállamok EU/EEA	A forgalomba hozatali engedély birtokosa	Név	Hatóanyag	Erősség	Gyógyszerforma	Állatfajok	Alkalmazás módja
Spanyolország	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Egyesült Királyság	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	tiamulin hidrogén fumarát	450 mg/g	Granulátum ivóvízbe keveréshez	Sertés, házityúk, pulyka	Szájon át

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

A Denagard 45 % és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A Denagard 45% és kapcsolódó nevek sertések, házityúk és pulykák számára az ivóvízben alkalmazandó granulátum formájában forgalmazott, hatóanyagként termékgrammonként 450 mg tiamulin-hidrogén-fumarátot tartalmazó állatgyógyászati készítmények. A tiamulin-hidrogén-fumarát egy bakteriosztatikus, félszintetikus antibiotikum, amely az antibiotikumok pleuromutilin csoportjába tartozik és riboszómális szinten gátolja a bakteriális fehérjeszintézist. A tiamulin magas szintű *in vitro* aktivitást mutatott a sertés és madár *Mycoplasma* fajok, valamint a Gram-pozitív aerobok (*Streptococcusok* és *Staphylococcusok*), anaerobok (*Clostridiumok*), Gram-negatív anaerobok (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), és Gram-negatív aerobok (*Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Pasteurella multocida*) ellen.

2015. augusztus 25-én Németország a 2001/82/EK irányelv 34. cikkének (1) bekezdése szerinti betérjesztést nyújtott be a CVMP-hez/Európai Gyógyszerügynökséghez a Denagard 45% és kapcsolódó nevek (a továbbiakban Denagard 45%) vonatkozásában. Németország azért terjesztette be az ügyet, mert az uniós tagállamok eltérő nemzeti döntéseket hoztak, ami eltéréseket eredményezett a Denagard 45% terméktájékoztatójában.

A terméktájékoztatóban szereplő főbb ellentmondásos pontok a célállatfajokra, az indikációkra, az adagolásra és az élelmezés-egészségügyi várakozási időkre vonatkoztak.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Sertés célállatfaj, javallatok és adagolás

Tiamulinra érzékeny *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria kezelése Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.

- Adagolás: 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta az ivóvízben adagolva a sertések számára 3-5 egymást követő napon keresztül a fertőzés érzékenysége és/vagy a betegség időtartamának függvényében.

A *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria kezelésének javallatát felülvizsgálták a szakirodalom és a védett *in vitro* érzékenységi adatok, valamint korábbi klinikai vizsgálatok áttekintése által.

Az 1990-2012 között begyűjtött európai izolátumokban a minimális inhibitor koncentráció (MIC) $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ és $> 16 \mu\text{g/ml}$, a MIC₅₀ $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ és $4 \mu\text{g/ml}$, a MIC₉₀ pedig $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ és $> 16 \mu\text{g/ml}$ között mozgott. Az epidemiológiai határérték vagy vad típusú MIC körülbelül $0,5 \mu\text{g/ml}$ volt, a rezisztencia MIC értékek pedig látszólag $> 2,0 \mu\text{g/ml}$ -nél kezdődtek. A különböző tagállamokban *B. hyodysenteriae* izolátumok elleni, megnövekedett MIC értékek aggályokat vetnek fel, mivel csupán korlátozott antimikrobiális szerek állnak rendelkezésre a sertés dizentéria kezelésére.

A *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria kezelésében a klinikai hatásosságot két mesterséges fertőzéses vizsgálatban és egy, hat terepvizsgálatból álló sorozatban igazolták. Ezekben a vizsgálatokban az adagokat az ivóvíz koncentrációjában adták meg. A tényleges mg/testtömeg-kg adagok csupán becsülhetők voltak. A 8-9 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg-nak megfelelő, három-öt napon keresztül adagolt 60 ppm tiamulin-hidrogén fumarát esetében a fertőzött

sértések szignifikáns javulást mutattak a klinikai végpontokban, a patológiai jelekben és a *B. hyodysenteriae* eliminációjában.

Ezen adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Denagard 45% 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kg adagban három-öt egymást követő napig adva hatásos a *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria kezelésében.

Tiamulinra érzékeny *Brachyspira pilosicoli* által okozott sertés vastagbél spirochetózis (kólitisz) kezelése Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.

- Adagolás: 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta az ivóvízben adagolva a sertések számára 3-5 egymást követő napon keresztül a fertőzés érzékenységének és/vagy a betegség időtartamának függvényében.

A *B. pilosicoli* által okozott sertés vastagbél spirochetózis (kólitisz) javallatát *in vitro* érzékenységi adatok és terepvizsgálatok támasztották alá.

A *B. pilosicoli* érzékenységét a tiamulinnal szemben három vizsgálatban tanulmányozták.

A *B. pilosicoli* Svédországban gyűjtött 99 izolátumát (Pringle *et al.* 2006¹), az Egyesült Királyságban, Spanyolországban és Németországban gyűjtött 33 izolátumot (forgalombahozatali engedély jogosultja védett adatok 2008), valamint a Svédországban 2002-2010 között gyűjtött 324 izolátumot (Pringle *et al.* 2012²) vizsgálták. Ezekben a vizsgálatokban a MIC értékek $\leq 0,008$ -64 $\mu\text{g/ml}$ között mozogtak, a MIC_{50s} $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ és 0,125 $\mu\text{g/ml}$, a MIC_{90s} pedig 0,25 $\mu\text{g/ml}$ és 8 $\mu\text{g/ml}$ között volt. Az epidemiológiai határérték vagy vad típusú MIC körülbelül $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, a rezisztencia MIC pedig látszólag 0,5 $\mu\text{g/ml}$ -nél (első lépcsős mutáns) és 4,0 $\mu\text{g/ml}$ -nél (második lépcsős mutáns) kezdődött (forgalombahozatali engedély jogosultja védett adatok 2008).

A *B. pilosicoli* által okozott sertés vastagbél spirochetózis (kólitisz) kezelésében a klinikai hatásosságot három terepvizsgálatban igazolták. Három-öt napig 100 ppm gyógyszerkoncentrációjú tiamulint (5 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg-nak felel meg) és 8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg adagokat alkalmaztak. A kezelt állatok szignifikáns javulást mutattak a klinikai végpontok, például a hasmenés pontszám, a takarmányhasznosítás hatékonysága és az átlagos napi gyarapodás tekintetében, és a baktériumürítés teljes mértékben megállt (nem értékelték minden vizsgálatban). Specifikus mesterséges provokációs vizsgálatok nem álltak rendelkezésre.

Ezen adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Denagard 45% 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kg adagban három-öt egymást követő napig hatásos a *B. pilosicoli* által okozott sertés vastagbél spirochetózis (kólitisz) kezelésében.

Tiamulinra érzékeny *Lawsonia intracellularis* által okozott sertés proliferatív enteropátia (ileitisz) kezelése Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.

- Adagolás: 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta az ivóvízben adagolva a sertések számára 5 egymást követő napon keresztül.

A *L. intracellularis* által okozott sertés proliferatív enteropátia (ileitisz) kezelésének javallatát *in vitro* érzékenységi adatok, mesterséges fertőzőes vizsgálatok és egy terepvizsgálat támasztotta alá.

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.

A *L. intracellularis* érzékenysége vizsgálatára kihívást jelent, mivel ez egy obligát intracelluláris organizmus. A javallat alátámasztására rendelkezésre álló, *in vitro* érzékenységi adatok korlátozottak. McOrist *et al.* (1995)³ három *L. intracellularis* törzset tanulmányoztak, és a tiamulin intracelluláris MIC (iMIC) és extracelluláris MIC (eMIC) értékét 4 µg/ml-ben határozták meg. McOrist és Gebhart (1995)⁴ <2 µg/ml értékű intracelluláris minimális baktericid koncentrációt (iMBC) talált egy másik törzsben. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ 10 *L. intracellularis* törzset (hatot az Egyesült Államokból, négyet Európából) teszteltek. Az iMIC₅₀ 0,125 µg/ml, az iMIC₉₀ 0,125 µg/ml, az iMIC tartomány pedig 0,125-0,5 µg/ml volt. Az eMIC₅₀ 4,0 µg/ml, az eMIC₉₀ 8,0 µg/ml, az eMIC tartomány pedig 1,0-32 µg/ml volt. A rendelkezésre álló adatokat figyelembe véve úgy tűnt, hogy az epidemiológiai határérték 0,5 µg/ml volt, a kevésbé érzékeny törzsek pedig ≥2,0 µg/ml értéknél csoportosultak. Jelenleg további izolátumokat teszteltek Koreából (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brazíliából és Tájföldről (forgalombahozatali engedély jogosultja védett adatok, 2016). Számos koreai és tájféldi izolátumnak magasabb lehet az iMIC értéke, mint amelyenről korábban Wattanaphansak *et al.* (2009) az EU-ban és az Egyesült Államokban beszámoltak. Ez arra utal, hogy egyes *Lawsonia* törzsek érzékenysége alacsonyabb lehet, azonban mivel az EU-ban nem számoltak be nemkívánatos eseményekről az ileitisz kezelésének sikertelenségével kapcsolatban, ez arra utal, hogy ilyen csökkent érzékenység nem alakult ki nagymértékben az EU-ban. A rendelkezésre álló *Lawsonia* törzsek vonatkozásában meghatározott tiamulin MIC adatok mind az ileum becsült tiamulinkoncentrációja, 0,63 µg/ml alatt vannak.

A *L. intracellularis* által okozott sertés proliferatív enteropátia (ileitisz) kezelésében a klinikai hatásosságot három mesterséges fertőzőes vizsgálatban és egy terepvizsgálatban igazolták. Ezekben a vizsgálatokban az adagokat az ivóvíz koncentrációjában adták meg. Az aktuális adagot mg/testtömeg-kg-ban 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg-ra becsülték. Öt napig alkalmazva ez a dózis jelentős javulást eredményezett a klinikai végpontokban (például takarmányhasznosítási hatékonyság, átlagos napi gyarapodás, hasmenés pontszám) és a patológiai tünetekben, bár a *L. intracellularis* teljes eliminációját nem lehetett elérni.

Ezen adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Denagard 45% 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kg adagban öt egymást követő napig alkalmazva hatásos a *L. intracellularis* által okozott sertés proliferatív enteropátia (ileitisz) kezelésében.

Mycoplasma hyopneumoniae által okozott enzootiás pneumónia kezelése és metafilaxisa, beleértve a tiamulinra érzékeny *Pasteurella multocida* által komplikált fertőzéseket Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.

- Adagolás: 20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (44,4 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta 5 egymást követő napon keresztül.

A *M. hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelésének és metafilaxisának javallatát, beleértve a *P. multocida* által komplikált fertőzéseket, az Európai MycoPath I projektből, védett klinikai vizsgálatokból és a szakirodalomból származó, *in vitro* érzékenységi adatok támasztották alá.

Az európai izolátumokban a tiamulin rendkívül aktív volt a *M. hyopneumoniae* ellen, a MIC₅₀ 0,016 µg/ml, a MIC₉₀ 0,062 µg/ml, a MIC tartomány pedig 0,002-0,125 µg/ml volt (MycoPath I projekt,

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 55:4451-4453.⁷ Felmingham, D. (May 2009) Report 'Determination of the antimicrobial susceptibility of the VetPath II (2004-2006) collection of bacterial pathogens'.

2014). Hasonló eredményekről számoltak be más, 1997 és 2014 közötti vizsgálatokban, a MIC₅₀ ≤0,015 µg/ml – 0,06 µg/ml között, a MIC₉₀ 0,031 µg/ml – 0,125 µg/ml között, a MIC tartomány pedig 0,002-0,125 µg/ml volt. Az ezekben a vizsgálatokban meghatározott érzékenységi mintázatok vad típusú mintázatok voltak, ami arra utal, hogy a vizsgálat időszakban nem alakult ki rezisztencia.

A *M. hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelését két mesterséges fertőzéses vizsgálatban és egy nyolc terepvizsgálatból álló sorozatban tanulmányozták. Az alkalmazott adagok 8,8-20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg között voltak 5 napig. Úgy vélték, hogy az alacsonyabb, 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg adag inhibitoros/bakteriosztatikus hatást fejt ki a MIC₉₀ szinten. Az ivóvízben alkalmazott, magasabb adagok mikoplazmacid hatással bírtak a MIC₉₀ értéknél, csökkentették a tüdőelváltozásokat és egyes esetekben eliminálták a kórokozót.

Ezen adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Denagard 45% 20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (44,4 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kg adagban öt egymást követő napig alkalmazva hatásos a *M. hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelésében és metafilaxisában, beleértve a *P. multocida* által komplikált fertőzéseket.

Tiamulinra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumónia kezelése Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.

- Adagolás: 20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (44,4 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta 5 egymást követő napon keresztül.

Az *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumónia javallatát *in vitro* érzékenységi adatok és mesterséges fertőzéses vizsgálatok támasztották alá.

A VetPath III projekt részeként 2009 és 2012 között begyűjtött európai izolátumok esetében a tiamulinra vonatkozóan az alábbi MIC értékeket nyerték: MIC₅₀ 8,0 µg/ml, MIC₉₀ 16 µg/ml, MIC tartomány 2,0-16 µg/ml. A MIC₅₀ értéket magasnak tartották, azonban az izolátumok vad típusú érzékenységi mintázatot mutattak, ami a rezisztencia hiányára utal. A további vizsgálatokból (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) jelentett adatok megerősítik ezeket az eredményeket, a MIC₅₀ 8 µg/ml, a MIC₉₀ 16 µg/ml, a MIC tartomány pedig 0,25-16 µg/ml és 0,5-64 µg/ml volt. A tiamulin MIC értékek magasak az *A. pleuropneumoniae* ellen. Az egymódusú érzékenységi mintázat arra utalt, hogy eddig kis mértékben alakult ki rezisztencia. Az epidemiológiai határértéket 16 µg/ml-ben állapították meg, ami megfelel a jelenlegi Klinikai és Laboratóriumi Minősítő Intézet (Clinical and Laboratory Standards Institute; CLSI) standardnak (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Mesterséges provokációs vizsgálatokat végeztek az ivóvízben 120-180 ppm gyógyszerkoncentrációjú tiamulin alkalmazásával, amely 20-40 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg dózisnak felel meg. Az alacsonyabb dózisoknál (20 mg) dózisfüggő csökkenést figyeltek meg a mortalitásban, az átlagos tüdőelváltozásokban és az *A. pleuropneumoniae* reizolációban, azonban nem mutattak ki teljes mértékű gyógyulást. A magasabb dózisoknál (40 mg) nem figyeltek meg elhullást és *A. pleuropneumoniae* reizolációt, jelentősen csökkent a tüdőelváltozásokra vonatkozó pontszám, ami erős baktericid hatásra utal.

Ezen adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Denagard 45% 20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (44,4 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kg adagban öt egymást követő napig alkalmazva hatásos az *A. pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumónia kezelésében.

⁷ Felmingham, D. (May 2009) Report 'Determination of the antimicrobial susceptibility of the VetPath II (2004-2006) collection of bacterial pathogens'.

⁸ Kucerova, Z., Hradecka, H., Nechvatalova, K. & Nedbalcova, K. (2011) Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates from clinical outbreaks of porcine respiratory diseases. *Veterinary Microbiology*, 150, 1/2, 203-206.

Házityúk célállatfaj, javallatok és adagolás

Mycoplasma gallisepticum által okozott krónikus légzőszervi betegség és a tiamulinra érzékeny *Mycoplasma synoviae* által okozott légzsákgulladás és fertőző szinovitisz kezelése és metafilaxisa. Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.

- Adagolás: 25 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (55,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta 3-5 egymást követő napon keresztül.

A házityúkoknál a javallatokat három vizsgálatból származó *in vitro* érzékenységi adatok, valamint különböző mesterséges fertőzéses és terepvizsgálatok támasztották alá.

A házityúkokból és pulykákból származó *M. gallisepticum* és *M. synoviae* *in vitro* érzékenységét két vizsgálatban tesztelték 2005-2007 és 2010-2013 között az európai tagállamokban begyűjtött izolátumokkal, valamint egy vizsgálatban 1997 előtt gyűjtött, globális izolátumokkal. A régebbi európai adatokban a *M. gallisepticum* MIC tartománya szélesebb volt ($\leq 0,004$ és > 256 $\mu\text{g/ml}$), a MIC₅₀ 0,008 $\mu\text{g/ml}$, a MIC₉₀ pedig 1 $\mu\text{g/ml}$ volt. Három különböző multirezisztens törzset izoláltak. A *M. synoviae* esetében a MIC értékek 0,004-0,5 $\mu\text{g/ml}$ között mozogtak, a MIC₅₀ 0,125 $\mu\text{g/ml}$, a MIC₉₀ pedig 0,25 $\mu\text{g/ml}$ volt.

Az újabb európai törzsek és a globális izolátumok esetében a MIC tartomány hasonló volt a *M. gallisepticum* vonatkozásában, 0,001-0,037 $\mu\text{g/ml}$, a MIC_{50s} 0,001 és 0,008 $\mu\text{g/ml}$, a MIC_{90s} pedig 0,025 és 0,031 $\mu\text{g/ml}$ volt. Rezisztens törzseket nem találtak. A *M. synoviae* esetében a MIC értékek 0,05-0,5 $\mu\text{g/ml}$ között mozogtak, a MIC_{50s} 0,1 $\mu\text{g/ml}$, a MIC₉₀ pedig 0,25 $\mu\text{g/ml}$ volt.

Kilenc korábbi mesterséges fertőzéses vizsgálatot és három régi terepvizsgálatot mutattak be a „*M. gallisepticum* által okozott krónikus légzőszervi betegség kezelése és metafilaxisa” javallat alátámasztására.

Mesterséges provokációs vizsgálatokat végeztek az ivóvízben 60-250 ppm gyógyszerkoncentrációjú tiamulin, illetve 10-64,2 mg mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg becsült dózis alkalmazásával. A terepvizsgálatokban a tiamulint 125-250 ppm gyógyszerkoncentrációban, illetve 13,3-32,5 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg becsült dózisban alkalmazták három napig. A szondán át adott 10 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg adag kiváló mikrobiológiai eredményeket produkált megelőzés/metafilaxis céljára alkalmazva, azonban jóval magasabb dózisokra volt szükség a kezeléshez. A három napig alkalmazott 250 ppm tiamulin-hidrogén-fumarát esetében jelentős javulás mutatkozott a klinikai végpontokban, a patológiai jelekben és a *M. gallisepticum* eliminációjában.

Ezen adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Denagard 45% 25 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (55,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kg adagban három-öt egymást követő napig alkalmazva hatásos a *M. gallisepticum* által okozott krónikus légzőszervi betegség kezelésében és metafilaxisában.

A „*M. synoviae* által okozott légzsákgulladás és fertőző szinovitisz kezelése és metafilaxisa” javallatot illetően két mesterséges fertőzéses vizsgálatot, valamint két régebbi és egy újabb terepvizsgálatot mutattak be az állítás alátámasztására. A mesterséges fertőzéses vizsgálatokat az ivóvízben 60-250 ppm gyógyszerkoncentrációjú tiamulin, illetve 15,4-64,2 mg mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg becsült napi dózis alkalmazásával végezték. A terepvizsgálatokban a tiamulint 125-250 ppm gyógyszerkoncentrációban, illetve 12,7-59,7 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg napi dózisban alkalmazták három napig. A szondán át adott 10 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg adag kiváló mikrobiológiai eredményeket produkált megelőzés/metafilaxis céljára alkalmazva, azonban jóval magasabb dózisokra volt szükség a kezeléshez. A tiamulin terepexpozíciója a javasolt, 25 mg/testtömeg-kg dózisarány körül 100%-os mikrobiológiai választ eredményezett.

A CVMP egyetértett abban, hogy bár a *M. gallisepticum*hoz képest korlátozottak az adatok a *M. synoviae* vonatkozásában, a benyújtott vizsgálatokból rendelkezésre álló információk elégségesek annak a következtetésnek az alátámasztásához, hogy a Denagard 45% 25 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 55,6 mg készítménynek)/testtömeg-kg adagban három-öt egymást követő napig alkalmazva hatásos a *M. synoviae* által okozott légzsákgyulladás és fertőző szinovitisz kezelésében és metafilaxisában.

Pulyka célállatfaj, javallatok és adagolás

Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* és *Mycoplasma meleagridis* által okozott fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás kezelése és metafilaxisa Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.

- Adagolás: 40 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (88,9 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta 3-5 egymást követő napon keresztül.

Pulykáknál a javallatot ugyanabból a három vizsgálatból származó *in vitro* érzékenységi adatok támasztják alá, mint a házityúkok esetében, továbbá a *M. meleagridis*re vonatkozó, korlátozott érzékenységi adatok, korlátozott számú mesterséges fertőzéses és terepvizsgálat, valamint néhány, az 1970-es évek végén és az 1980-as évek elején közzétett esettanulmány.

A pulykákból származó *M. gallisepticum* és a *M. synoviae* érzékenységét (MIC adatok) a tiamulinnal szemben a fentiekben a házityúkokra vonatkozó *in vitro* érzékenységi adatokkal együtt foglaltuk össze. Öt franciaországi *M. meleagridis* izolátum esetében a MIC 0,03-0,06 µg/ml között mozgott. Friss *M. meleagridis* izolátumokat nehéz nyerni, mivel a legtöbb tenyészállományból eradikálták, és csupán ritkán fordul elő terepen.

A házityúkok esetében már tárgyalt három mesterséges fertőzéses vizsgálat és két terepvizsgálat támasztotta alá a fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás kezelése és metafilaxisa állítást. A tiamulint három napig alkalmazták szondán át 20-30 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg dózisban vagy az ivóvízben. Az ivóvízben 125, 250, illetve 500 ppm koncentrációban alkalmazva a becsült dózisarány 22 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg-tól maximálisan 102 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg-ig terjedt. A klinikai eredményekben némi variáció mutatkozott, és a tiamulin jelenléte az ivóvízben csökkentette a vízfogyasztást. Az elváltozások pontszámának csökkenése és a mikrobiológiai reizoláció csökkenése 55%-100% között volt a megelőzés/metafilaxis esetében, azonban 33%-67% a *M. gallisepticum* kezelésében. A további vizsgálatok az elváltozások 95%-os csökkenését mutatta a megelőzés vonatkozásában és 74%-os csökkenést a kezelés során hozzávetőleg a javasolt 40 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg dózisban az ivóvízben alkalmazva. A klinikai esettanulmányok azt jelezték, hogy a *M. synoviae*-t hatékonyan kezelték egy francia vizsgálatban, a magyar és brit vizsgálatok pedig azt igazolták, hogy a *M. meleagridis* szintén hatékonyan kezelték, ami csökkenést eredményezett a klinikai jelekben, a légzsákgyulladásban és a szinusztiszben.

Ezen adatok alapján a CVMP arra a következtetésre jutott, hogy a Denagard 45% 40 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (88,9 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kg adagban három-öt egymást követő napig alkalmazva hatásos a tiamulinra érzékeny *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* és *Mycoplasma meleagridis* által okozott fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás kezelésében és metafilaxisában.

Élelmezés-egészségügyi várakozási idők

Sertéseknél megfelelő, a helyes laboratóriumi gyakorlat szerinti vizsgálati adatokat nyújtottak be az ehető szövetekre vonatkozó élelmezés-egészségügyi várakozási idők meghatározására két különböző adagolási rend esetén. Az alacsonyabb dózis (8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg legfeljebb öt napig) tekintetében egy vizsgálatot végeztek 20 sertéssel, amelyeket az ivóvíz útján kezelték terepkörülmények között. Az utolsó kezelés után 0, 24, 36 és 48

órával az állatokat felboncolták, és az egész májat megvizsgálták 8- α -hidroximutilin irányában egy gázkromatográfiás analitikai módszer alapján. A máj maradékanyag-adatokon log-lineáris regresszió számítást végeztek a WT1.4 kalkulációs program használatával, és az ebből eredő élelmezés-egészségügyi várakozási idő 42 óra volt, amelyet két napra kerekítettek fel.

A magasabb dózis (20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg legfeljebb öt napig) tekintetében egy helyes laboratóriumi gyakorlat szerinti maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtottak be egy biológiailag egyenértékű készítmény alkalmazásával, amely 125 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/ml-t tartalmaz (Tiamutin 12,5 % oldat). A sertéseket a tervezett adaggal kezelték, majd az utolsó alkalmazást követően 24 órával, 3, 4, 5 és 6 nappal levágták. Minden egyes sertésből mintákat vettek a májból és az izomból, amelyeket egy validált LCMS-MS analitikai módszer segítségével elemeztek 8- α -hidroximutilin irányában. A májszövetben mért maradékanyag-koncentráció alapján 4 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt számoltak ki a WT1.4 kalkulációs program segítségével, valamint a mérhetőségi határ (LOQ) alatt, $\frac{1}{2}$ LOQ értéknél beállítva az értékeket a CVMP-nek „Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő harmonizációjára irányuló megközelítés” című iránymutatásával összhangban (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Házityúkok esetében egy helyes laboratóriumi gyakorlat szerinti maradékanyag-kiürülési vizsgálatot végeztek tojógyúkoknál. Az állatok 29 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg átlagos dózist kaptak öt napig az ivóvízben. Ez az adag meghaladta a javallott dózist (25 mg tiamulin-hidrogén-fumarát). A tojásokból naponta kétszer vettek mintát. A kezelés befejezését követően 0 órával, 8 órával, 1 nappal, 2 nappal és 5 nappal madársoportokat vágtak le, és mintákat vettek az izomból (kevert minták a mellből és a combból), a májból, a bőrből és az alatta lévő szubkután zsírból maradékanyag-elemzés céljára. Az ehető szövetek vonatkozásában és a májban található maradékanyag-koncentrációk alapján 26,2 órás élelmezés-egészségügyi várakozási időt számítottak ki a WT1.4 kalkulációs program segítségével, amelyet 2 napra kerekítettek fel. A tojásban a maradékanyagok minden időpontban a maradékanyag-határérték alá estek. Bár a „Vizsgálatok állatgyógyászati készítmények metabolizmusának és maradékanyag-kinetikájának értékelésére élelmiszertermelő állatoknál: a jelző maradékanyag kiürülésének vizsgálata az élelmezés-egészségügyi várakozási idő meghatározása céljából” című VICH GL48 iránymutatás (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) azt javasolja, hogy a tojásokból a kezelést követően legalább 12 napig vegyenek mintát, két másik vizsgálatból származó adatok (egyikük egy mikrobiológiai módszerrel mérte a tiamulinszerű aktivitást, a másik pedig a teljes radioaktív maradékanyagokat mérte) arra utalnak, hogy a tojásokban a tiamulinszint közvetlenül a kezelés befejezése után éri el a csúcst, és ennek megfelelően nem merül fel aggály azzal kapcsolatban, hogy a tojásokban emelkedett tiamulinszint fordulna elő a pivotális maradékanyag-kiürülési vizsgálatban mért időpontokon túl. Ennek megfelelően a tojásokra vonatkozó nulla napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt elfogadták.

A pulykákból származó hús és belsőség tekintetében egy helyes laboratóriumi gyakorlat szerinti maradékanyag-kiürülési vizsgálatot nyújtottak be. Az állatokat a tervezett adaggal (40 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg naponta 5 napig) kezelték és a kezelés után 0 órával, 8 órával, 1 nappal, 2 nappal és 3 nappal vágták le, és mintákat vettek a vázizomzatból, a bőrből, az alatta lévő zsírból, valamint a májból. Az élelmezés-egészségügyi várakozási időket a májban mért maradékanyag-koncentrációk alapján és 99/95 tolerancia intervallum használatával számították ki, hogy figyelembe vegyék a maradékanyag-határérték feletti egyetlen maradékanyag-koncentrációt a kezelés utáni 3. napon, ami a WT1.4 kalkulációs program segítségével 6 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt eredményezett.

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. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A Denagard 45% sertések, házityúk és pulykák számára az ivóvízben alkalmazandó granulátum formájában forgalmazott, termékgrammonként 450 mg tiamulin-hidrogén-fumarátot tartalmazó állatgyógyászati készítmény. A készítményt 16 uniós tagállamban engedélyezték.

Megállapították, hogy a Denagard 45% és kapcsolódó nevek terméktájékoztatói eltérőek az egyes tagállamokban a célállatfajok, a javallatok, az adagolás és az élelmezés-egészségügyi várakozási idők tekintetében.

Az előnyök értékelése

A betérjesztés során megfelelő adatokat nyújtottak be az alábbi javallatok alátámasztására:

Sertés

- Tiamulinra érzékeny *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria kezelése.
- Tiamulinra érzékeny *B. pilosicoli* által okozott sertés vastagbél spirochetózis (kólitisz) kezelése.
- Tiamulinra érzékeny *L. intracellularis* által okozott sertés proliferatív enteropátia (ileitisz) kezelése.
- *M. hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelése és metafilaxisa, beleértve a tiamulinra érzékeny *P. multocida* által komplikált fertőzéseket.
- Tiamulinra érzékeny *A. pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumónia kezelése.

Házityúk

- *M. gallisepticum* által okozott krónikus légzőszervi betegség és tiamulinra érzékeny *M. synoviae* által okozott légzsákgyulladás és fertőző szinovitisz kezelése és metafilaxisa.

Pulyka

- Tiamulinra érzékeny *M. gallisepticum*, *M. synoviae* és *M. meleagridis* által okozott fertőző szinuszitisz és légzsákgyulladás kezelése és metafilaxisa.

Kockázatértékelés

Jelen betérjesztés során, valamint az eljárás hatályát illetően elégséges adatokat nyújtottak be az alábbi adagolás alátámasztására:

Sertés

- *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria, illetve *B. pilosicoli* által okozott sertés vastagbél spirochetózis (kólitisz): 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta az ivóvízben adagolva a sertések számára 3-5 egymást követő napon keresztül a fertőzés érzékenysége és/vagy a betegség időtartamának függvényében.
- A különböző tagállamokban *B. hyodysenteriae* izolátumok elleni, megnövekedett MIC értékek aggályokat vetnek fel, mivel csupán korlátozott antimikrobiális szerek állnak rendelkezésre a sertés dizentéria kezelésére. *L. intracellularis* által okozott sertés proliferatív enteropátia (ileitisz): 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta az ivóvízben adagolva a sertések számára 5 egymást követő napon keresztül.
- *M. hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelése és metafilaxisa, beleértve a tiamulinra érzékeny *Pasteurella multocida* által komplikált fertőzéseket, illetve *A.*

pleuropneumoniae által okozott pleuropneumónia: 20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (44,4 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta 5 egymást követő napon keresztül.

Házityúk

- *M. gallisepticum* által okozott krónikus légzőszervi betegség és *M. synoviae* által okozott légzsákgyulladás és fertőző szinovitisz: 25 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (55,6 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta 3-5 egymást követő napon keresztül.

Pulyka

- *M. gallisepticum*, *M. synoviae* és *M. meleagridis* által okozott fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás: 40 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (88,9 mg készítménynek felel meg)/testtömeg-kilogramm naponta 3-5 egymást követő napon keresztül.

A javasolt harmonizált javallatokat és adagolási rendeket nem terjesztették ki, és ennek megfelelőek a készítmény alkalmazása a terméktájékoztató ajánlása szerint nem vezet fokozott környezeti expozícióhoz.

A Denagard 45% készítményt a célállatfajok általában jól tolerálják, és megfelelő információk szerepelnek a terméktájékoztatóban. Veszélybe kerülhet a célállatfajok biztonsága ionofórok, például monenzin, szalinomicin és narazin véletlen egyidejű alkalmazása esetében. Ennek megfelelő szöveget illesztettek bele a terméktájékoztatóba.

A felhasználók kockázata a készítmény beadásra való előkészítése során a felhasználó szeme szennyeződésének és a bőr helyi expozíciójának lehetőségével kapcsolatos. A kockázat csökkentése érdekében megfelelő iránymutatást foglaltak bele a terméktájékoztatóba.

A rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok alapján az alábbi élelmezés-egészségügyi várakozási időket javasolják:

Sertés

- Hús és belsőség: 2 nap (amennyiben a beadott adag 8,8 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (19,6 mg készítménynek felel meg) / testtömeg-kg)
- Hús és belsőség: 4 nap (amennyiben a beadott adag 20 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (44,4 mg készítménynek felel meg) / testtömeg-kg)

Házityúk

- Hús és belsőség: 2 nap
- Tojás: Nulla nap

Pulyka

- Hús és belsőség: 6 nap

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A Denagard 45% harmonizált terméktájékoztatója tartalmazza a szükséges tájékoztatást a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása érdekében. Ide tartozik a célkórokozók meghatározása, a megelőzés állítás lecserélése metafilaxisra, a világos adagolási javaslatok mg tiamulin-hidrogén-fumarát/testtömeg-kg alapon az egyes célállatfajok és javallatok vonatkozásában, valamint az EU-ban engedélyezett állatgyógyászati antimikrobiális készítmények körülmények közötti alkalmazására vonatkozó ajánlások. A felhasználóknak felhívják a figyelmét, hogy megfelelő óvintézkedéseket tegyenek a készítmény használatakor az expozíció elkerülése érdekében. A terméktájékoztatót bizonyos ionofórokra vonatkozó ellenjavallattal egészítették ki. A rendelkezésre álló maradékanyag-kiürülési adatok értékelését követően a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében felülvizsgálták az élelmezés-egészségügyi várakozási időket.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

A készítmény hatásosnak bizonyult a *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dizentéria, a *B. pilosicoli* által okozott sertés vastagbél spirochetózis (kólitisz) és a *L. intracellularis* által okozott sertés proliferatív enteropátia (ileitisz) kezelésében. A különböző tagállamokban *B. hyodysenteriae* izolátumok elleni, megnövekedett MIC értékek aggályokat vetnek fel, mivel csupán korlátozott antimikrobiális szerek állnak rendelkezésre a sertés dizentéria kezelésére.

A Denagard 45% hatásosnak mutatkozott a *M. hyopneumoniae* által okozott enzootiás pneumónia kezelésében is, beleértve a *Pasteurella multocida* által komplikált fertőzéseket. A rezisztenciahelyzet ezen kórokozók esetében kedvező. A Denagard 45% hatékony továbbá sertéseknél az *A. pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumónia kezelésében is.

Kevés bizonyíték van a súlyos mellékhatásokat illetően, kivéve, ha inkompatibilis kokcidiosztatikus ionofórokkal, monenzinnel, szalinomicinnel és narazinnal együtt alkalmazzák. Amíg elkerülik az ilyen ionofórokkal történő együttes alkalmazást, különösen brojlerek esetében, a Denagard 45% biztonságosnak és hatékonynak bizonyult a *M. gallisepticum*, *M. synoviae* és/vagy *M. meleagridis* által okozott légzsákgyulladás, szinovitisz és szinusztisz kezelésében házityúkoknál és pulykáknál. A tiamulin ivóvízben való alkalmazása során házityúk és pulykák esetében csökkenhet a vízfogyasztás, és a 250 ppm gyógyszer-koncentrációt nem szabad meghaladni.

A fogyasztókra gyakorolt kockázatok kismértékűek, és megfelelő információk szerepelnek a terméktájékoztatóban a fogyasztók biztonságának szavatolása érdekében.

Kielégítő élelmezés-egészségügyi várakozási időket határoztak meg a fogyasztók biztonságának garantálása céljából.

Összességében a készítmény előny-kockázat profilja pozitív a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett (lásd III. melléklet).

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a CVMP megvizsgálta a betérjesztés hatályát, amely az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalására, a címkeszöveg és a használati utasítás harmonizációjára terjedt ki;
- a CVMP áttekintette az állatgyógyászati készítmény forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt jellemzőinek összefoglalását, címkeszövegét és használati utasításokat, és megvizsgálta a benyújtott adatok összességét;

a CVMP javasolta az I. mellékletben felsorolt Denagard 45% és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a vonatkozó állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepelnek.

III. melléklet

A készítmény jellemzőinek összefoglalója, címkeszöveg és használati utasítás

I. sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

Denagard 450 mg/g granulátum ivóvízbe keveréshez sertések, házityúkok és pulykák részére

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Hatóanyag: Tiamulin-hidrogén-fumarát 450 mg/g
(365 mg/g tiamulinnal egyenértékű)

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum ivóvízbe keveréshez.
Fehér vagy halványsárga granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Sertés, házityúk, pulyka.

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Sertés

i) Tiamulinra érzékeny *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertésdizentéria kezelésére. A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

ii) Tiamulinra érzékeny *Brachyspira pilosicoli* által okozott vastagbélgyulladás (colitisz) kezelésére. A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

iii) Tiamulinra érzékeny *Lawsonia intracellularis* által okozott sertések proliferatív enteropátiájának (ileitisz) kezelésére. A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

iv) Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzoociás pneumonia kezelésére és metafilaxisára, beleértve a *Pasteurella multocida* által súlyosbított fertőzéseket. A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

v) Tiamulinra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia kezelésére. A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

Házityúk

Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma gallisepticum* okozta krónikus légzőszervi betegség (CRD), légzsákgyulladás és *Mycoplasma synoviae* okozta fertőző synovitisz kezelésére és metafilaxisára. A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

Pulyka

Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* és *Mycoplasma meleagridis* okozta fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás kezelésére és metafilaxisára. A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható olyan sertéseknél és madaraknál, amelyek monenzint, narazint vagy szalinomicint tartalmazó készítményt kaphatnak a tiamulin kezelés ideje alatt, illetve a tiamulin kezelés megkezdése előtt vagy befejezése után legalább 7 nappal. Súlyos növekedésembeli visszamaradás vagy elhullás fordulhat elő.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

A tiamulin és az ionofórok közötti interakciókra vonatkozó információkért lásd a 4.8 szakaszt.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

A csökkent vízfogyasztás, illetve legyengült állapot esetén az állatokat parenterálisan kell kezelni.

Madaraknál a tiamulin adagolásának ideje alatt csökkenhet a vízfogyasztás. A csökkenés mértéke a koncentrációtól függ: 500 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 1,11 g készítménynek) 4 l vízben történő feloldása körülbelül 10 %-kal, 500 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 1,11 g készítménynek) 2 l vízben történő feloldása körülbelül 15 %-kal csökkenti a vízfelvételt a házityúkknál. Bár ez a madarak általános teljesítményét, illetve az állatgyógyászati készítmény hatékonyságát nem befolyásolja, a vízfogyasztást gyakran kell ellenőrizni, különösen meleg időjárás esetén. Pulykák esetében ez sokkal jelentősebben, körülbelül 20 %-os vízfogyasztás csökkenés formájában jelentkezik, ezért nem ajánlott túllépni az 500 mg tiamulin-hidrogén-fumarát 2 l ivóvízben koncentrációt.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A készítmény alkalmazását az állományból izolált baktériumok érzékenységi vizsgálatának eredményeire alapozva kell megkezdni. Amennyiben ez nem lehetséges, a kezelést a célbaktériumok érzékenységére vonatkozó helyi (regionális, telep szintű) járványügyi információkra kell alapozni.

Az állatgyógyászati készítmény nem megfelelő alkalmazása növelheti a tiamulinnal szemben rezisztens baktériumok előfordulásának gyakoriságát.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

Védőszemüvegből vagy zárt védőszemüvegből és védőkesztyűből álló egyéni védőfelszerelést kell viselni az állatgyógyászati készítmény kezelésekor a készítménynek a felhasználó szemébe jutásának és a bőrrel való érintkezés elkerülése érdekében. Irritatív tulajdonságai miatt a belégzéses expozíció minimálisra csökkentése érdekében pormaszk viselése javasolt.

Bőrré kerülés vagy véletlen bőrré fröccsenés esetén az érintett bőrfelületet szappanos vízzel kell lemosni. Véletlen szembe jutás esetén, a nyitott szemet vízzel kell kiöblíteni.

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény címkéjét.

Tiamulin iránti ismert túlérzékenység esetén az állatgyógyászati készítmény alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

Nagyon ritka esetben a tiamulin alkalmazását követően bőrpír és enyhe ödéma jelentkezhet sertéseknél.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is)

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Vemhesség és laktáció:

Sertéseknél vemhesség és laktáció ideje alatt alkalmazható.

Tojásrakás:

Tojásrakás ideje alatt, továbbá tenyészttyúkoknál és pulykáknál alkalmazható.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A tiamulin kölcsönhatásba lép ionofórokkal, mint például a monenzin, a szalinomicin és a narazin, és az ionofór toxikózistól nem elkülöníthető tüneteket okozhat. Az állatok nem kaphatnak monenzint, szalinomicint vagy narazint tartalmazó készítményeket a tiamulinnal történő kezelés ideje alatt valamint az azt megelőző és követő 7 napon keresztül. Súlyos növekedéssbeli visszamaradás, ataxia, paralízis vagy elhullás fordulhat elő.

Amennyiben interakció jelei tapasztalhatók, mind a gyógyszeres ivóvíz itatását, mind az ionofórral kontaminálódott takarmány adását haladéktalanul be kell szüntetni. A takarmányt el kell távolítani az etetőkből, majd friss takarmánnyal kell feltölteni azokat, amely nem tartalmaz antikokcídiumokat, így monenzint, szalinomicint vagy narazint.

A tiamulin és a divalens ionofór antikokcídiumok, mint a lazalocid és a szemduramicin, egyidejű adása valószínűleg nem vált ki interakciót, azonban a maduramicin egyidejű alkalmazása csirkéknél a növekedés való enyhe vagy közepes depresszióját okozhatja. Ez az állapot azonban átmeneti, és a javulás a tiamulin kezelés beszüntetését követő 3–5 napon belül általában bekövetkezik.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Útmutató a gyógyszeres ivóvíz elkészítéséhez:

Nagy mennyiségű gyógyszeres ivóvíz készítése esetén először egy koncentrált oldatot kell készíteni és ezt kell felhígítani a végső koncentrációra.

Minden nap friss tiamulin oldat készítendő.

A helyes dózis megállapításához a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az aluladagolás elkerülése érdekében. A gyógyszerezett ivóvíz fogyasztása az állatok klinikai állapotától függ. A helyes adagolás érdekében a tiamulin koncentrációt ennek megfelelően kell beállítani.

Az ionofórok és a tiamulin közötti kölcsönhatás elkerülése érdekében az állatorvos és a telepvezető ellenőrizze, hogy a takarmány címkéjén nem szerepel a szalinomicin, monenzin és narazin. Csirkék és pulykák esetében az összeférhetelen ionofórok, úgymint a monenzin, a narazin, és a szalinomicin valamint a tiamulin közti kölcsönhatás elkerülése érdekében a madarakat ellátó keverőüzemet figyelmeztetni kell, hogy tiamulint kevernek majd a takarmányba és hogy az említett antikokcídiumokat nem szabad bekeverni a takarmányba és nem szennyezhetik ezekkel a takarmányt.

A takarmányt felhasználás előtt ellenőrizni kell ionofór tartalomra, ha a legkisebb gyanú felmerül, hogy szennyeződés történhetett.

Amennyiben interakció jelei tapasztalhatók, a tiamulinnal való kezelést azonnal be kell szüntetni, és friss ivóvizet kell biztosítani.

A kontaminált takarmányt a lehető leggyorsabban el kell távolítani az etetőkből, majd friss takarmánnyal kell feltölteni azokat, amely nem tartalmaz tiamulinnal inkompatibilis ionofórokat.

Az ivóvízbe keverendő készítmény adagolását a következő képlet alapján kell meghatározni:

$$\frac{\text{Dózis (mg készítmény/ttkg/nap)} \times \text{Kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás (liter)/állat/nap}} = \text{___ mg készítmény/liter ivóvíz}$$

Sertés

i) *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertésdizentéria kezelésére.

8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek) naponta a sertések ivóvizébe keverve 3–5 egymást követő napon át a fertőzés súlyosságától és/vagy a betegség időtartamától függően.

ii) *Brachyspira pilosicoli* által okozott vastagbélgyulladás (colitisz) kezelésére.

8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek) naponta a sertések ivóvizébe keverve 3–5 egymást követő napon át a fertőzés súlyosságától és/vagy a betegség időtartamától függően.

iii) *Lawsonia intracellularis* által okozott sertések proliferatív enteropathia (ileitisz) kezelésére.

8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek) naponta a sertések ivóvizébe keverve 5 egymást követő napon át.

iv) Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzoociás pneumonia kezelésére és metafilaxisára, beleértve a *Pasteurella multocida* által súlyosbított fertőzéseket.

20 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 44,4 mg/ttkg készítménynek) naponta, 5 egymást követő napon át.

v) Tiamulinra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia kezelésére.

20 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 44,4 mg/ttkg készítménynek) naponta, 5 egymást követő napon át.

Házityúk

Mycoplasma gallisepticum okozta krónikus légzőszervi betegség (CRD), légzsákgyulladás és

Mycoplasma synoviae okozta fertőző synovitisz kezelésére és metafilaxisára.

25 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 55,6 mg/ttkg készítménynek) naponta, 3–5 egymást követő napon át.

Pulyka

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* és *Mycoplasma meleagridis* okozta fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás kezelésére és metafilaxisára.

40 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 88,9 mg/ttkg készítménynek) naponta, 3–5 egymást követő napon át.

4.10 Túlادagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

100 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát egyszeri szájon át történő adagolása sertéseknél hiperpnoét és hasi diszkomfortérzést váltott ki. 150 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát alkalmazása esetén a levertségen kívül központi idegrendszeri hatása nem volt megfigyelhető. 55 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát 14 napon át történő adása átmenetileg fokozta a nyálzást és enyhe gyomorirritációt okozott. Sertések esetében viszonylag magas a tiamulin-hidrogén-fumarát terápiás indexe, minimális letális dózist nem állapítottak meg.

A baromfiféléket illetően a tiamulin-hidrogén-fumarát viszonylag magas terápiás indexe mellett a túladagolás kockázatát az is csökkenti, hogy az állatok a szélsőségesen magas gyógyszerkoncentrációjú vízből kevesebbet fogyasztanak, így kevesebb tiamulin-hidrogén-fumarát vesznek fel. Az LD₅₀ 1090 mg/ttkg házityúk, és 840 mg/ttkg pulyka esetében.

Az akut toxicitás klinikai jelei házityúkoknál: hangadás, klónusos görcsök, oldalfekvés; pulykáknál: klónusos görcsök, elfekvés oldalra vagy hanyatt, nyálzás és ptózis.

Amennyiben mérgezés tünetei jelentkeznek, a gyógyszerezett vizet azonnal el kell távolítani, és friss vízzel kell helyettesíteni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Sertés

Hús és egyéb ehető szövetek: 2 nap (8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát esetén (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek).

Hús és egyéb ehető szövetek: 4 nap (20 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát esetén (megfelel 44,4 mg/ttkg készítménynek).

Házityúk

Hús és egyéb ehető szövetek: 2 nap.

Tojás: Nulla nap.

Pulyka

Hús és egyéb ehető szövetek: 6 nap.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: antibakteriális szer szisztémás alkalmazásra/pleuromutilinek/tiamulin
Állatgyógyászati ATC kód: QJ01XQ01

A tiamulin bakteriosztatikus hatású félszintetikus antibiotikum, amely a pleuromutilinek csoportjába tartozik. Riboszómális szinten gátolja a bakteriális fehérjeszintézist.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

A tiamulin *in vitro* aktivitást mutat sertés és madár *Mycoplasma* fajokkal, Gram-pozitív aerobokkal (staphylococcus-ok és a streptococcus-ok), anaerobokkal (clostridiumok), Gram-negatív anaerobokkal (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) és Gram-negatív aerobokkal (*Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Pasteurella multocida*) szemben.

A tiamulin a 70S riboszóma szintjén fejti ki hatását, az elsődleges kötőhely az 50S alegységen van. A mikrobiális fehérjetermelést biokémiailag inaktív iniciáló komplexek termelése révén akadályozza, ami meggátolja a polipeptid láncok meghosszabodását.

A baktericid koncentrációk elérése lehetséges, de baktériumfüggő. Lehet alacsony, mint a minimális gátló koncentráció kétszerese (MIC) *Brachyspira hyodysenteriae* és *Actinobacillus pleuropneumoniae* esetében, de magas is, mint a bakteriosztatikus szint 50–100-szorosa a *Staphylococcus aureus* esetében. A tiamulin MIC eloszlása *Brachyspira hyodysenteriae* esetében bimodális, mely magyarázza bizonyos törzsek csökkent érzékenységét tiamulinnal szemben. Technikai korlátok miatt a *Lawsonia intracellularis* érzékenységét nehéz *in vitro* vizsgálni.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Sertés

Sertésben a tiamulin szájon át történő beadás esetén jól felszívódik (90 % felett), és a szervezetben jól megoszlik. Egyszeri 10 mg, illetve 25 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/ttkg dózis szájon át történő beadását követően a mikrobiológiai tesztek alapján a $C_{\max}$ 1,03 µg/ml, illetve 1,82 µg/ml volt, valamint a $T_{\max}$ 2 óra volt mindkét esetben. Kimutatták, hogy a tiamulin a tüdőben, a polimorf magvú leukocitákban és a májban koncentrálódik, ahol metabolizálódik, majd kiválasztódik (70–85 %) az epével. A maradék 15–30 % a vesén át választódik ki. A szérumfehérje-kötődés mértéke hozzávetőlegesen 30 %. A fel nem szívódott, illetve nem metabolizált tiamulin a beleken át a vastagbélbe jut. 8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát beadását követően a vastagbél tartalma tiamulin koncentrációját 3,41 µg/ml-re becsülték.

Házityúk

Házityúkokban a tiamulin-hidrogén-fumarát szájon át történő beadás esetén jól felszívódik (70–95 %), csúcskoncentrációját 2–4 órán belül éri el ($T_{\max}$ 2,85 óra). 50 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/ttkg egyszeri dózis beadása esetén a $C_{\max}$ mikrobiológiai vizsgálattal megállapítva 4,02 µg/ml volt a szérumban 25 mg/kg dózis beadása esetén pedig 1,86 µg/ml. Ivóvízben a 250 ppm (0,025 %-os) tiamulin-hidrogén-fumarát koncentráció 48 órás gyógyszerelési időszakban 0,78 µg/ml (1,4–0,45 µg/ml tartomány) és az 125 ppm (0,0125 %-os) koncentráció 0,38 µg/ml (0,65–0,2 µg/ml tartomány) folyamatos szérumszintet eredményezett 8 hetes házityúkok esetében. A szérumfehérje kötődés mértéke hozzávetőlegesen 45 % volt. Jól eloszlik az egész testben. Kimutatták, hogy a májban és a vesében (kiválasztás helyei), valamint a tüdőben (a szérum szintjének 30-szorosa) koncentrálódott. A kiválasztás főként az epe útján (55–65 %) és a vesén át (15–30 %) mikrobiológiailag inaktív metabolitok formájában történik, és viszonylag gyorsan: a dózis 99 %-a 48 órán belül kiválasztódik.

Pulyka

Pulykákban a tiamulin-hidrogén-fumarát szérum szintjei alacsonyabbak, 50 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/ttkg egyszeri dózis 3,02 µg/ml, a 25 mg/ttkg pedig 1,46 µg/ml $C_{\max}$ értéket eredményezett. Ezek a szintek a beadást követő 2–4 óra elteltével már megállapíthatók. Tenyészállatoknál 0,025 % tiamulin-hidrogén-fumarát esetén a szérum szintje 0,36 µg/ml volt (0,22–0,5 µg/ml között). A szérumfehérje kötődés mértéke hozzávetőlegesen 50 % volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Laktóz

6.2 Főbb inkompatibilitások

Nem ismert.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: 3 év.

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 3 hónap.

Az előírás szerinti hígítás, illetve feloldás után felhasználható: az elkészített oldat 24 órán keresztül stabil marad.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

55,6 g és 111,2 g alumínium bevonatú fólia tasak.

1112 g és 5000 g előformázott fólia zsák.

Előfordulhat, hogy nem minden kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

A tagállam tölti ki.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

A tagállam tölti ki.

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki.

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

A tagállam tölti ki.

A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ TILALMAK

Nem értelmezhető.

III. sz. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG/HASZNÁLATI UTASÍTÁS

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK - HASZNÁLATI
UTASÍTÁS EGYBEN CÍMKE**

ALUMÍNÍUM FÓLIÁVAL BEVONT TASAK

**1. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának, továbbá amennyiben ettől eltér, a gyártási
tételek felszabadításáért felelős gyártónak a neve és címe**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

A tagállam tölti ki.

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:

Elanco France SAS
26 Rue de la Chapelle
68330 Huningue
Franciaország

2. Az állatgyógyászati készítmény neve

Denagard 450 mg/g granulátum ivóvízbe keveréshez sertések, házityúk és pulykák részére
Tiamulin-hidrogén-fumarát

3. A hatóanyagok és egyéb összetevők megnevezése

Minden g tartalmaz:
Tiamulin-hidrogén-fumarát 450 mg

4. Gyógyszerforma

Granulátum ivóvízbe keveréshez.
Fehér vagy halványsárga granulátum.

5. Kiszerezési egység

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

6. Javallat(ok)

Sertés

- Tiamulinra érzékeny *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertésdizentéria kezelésére.
- Tiamulinra érzékeny *Brachyspira pilosicoli* által okozott vastagbélgyulladás (colitisz) kezelésére.
- Tiamulinra érzékeny *Lawsonia intracellularis* által okozott sertések proliferatív enteropátiájának (ileitisz) kezelésére.

- Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzoociás pneumonia kezelésére és metafilaxisára, beleértve a *Pasteurella multocida* által súlyosbított fertőzéseket.
- Tiamulinra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia kezelésére.

A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

Házityúk

- Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma gallisepticum* okozta krónikus légzőszervi betegség (CRD), légzsákgyulladás és *Mycoplasma synoviae* okozta fertőző synovitisz kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

Pulyka

- Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* és *Mycoplasma meleagridis* okozta fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás kezelésére és metafilaxisára.

A készítmény alkalmazása előtt a betegség jelenlétét az állományban meg kell állapítani.

7. Ellenjavallatok

Nem alkalmazható olyan sertéseknél és madaraknál, amelyek monenzint, narazint vagy szalinomicint tartalmazó készítményt kaphatnak a tiamulin kezelés ideje alatt, illetve a tiamulin kezelés megkezdése előtt vagy befejezése után legalább 7 nappal. Súlyos növekedéskésztési visszamaradás vagy elhullás fordulhat elő.

Nem alkalmazható a hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.

8. Mellékhatások

Nagyon ritka esetben a tiamulin alkalmazását követően bőrpír és enyhe ödéma jelentkezhet sertéseknél.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 kezelt állatból több mint 1-nél jelentkezik)
- gyakori (100 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 kezelt állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 kezelt állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is)

Ha bármilyen mellékhatást észlel, még ha az nem is szerepel ebben a használati utasításban, vagy úgy gondolja, hogy a készítmény nem hatott, értesítse erről a kezelő állatorvost!

9. Céllát faj(ok)

Sertés, házityúk, pulyka.

10. Adagolás és alkalmazási mód(ok) céllát fajoként

Ivóvízben történő alkalmazásra.

Útmutató a gyógyszeres ivóvíz elkészítéséhez:

Nagy mennyiségű gyógyszeres ivóvíz készítése esetén először egy koncentrált oldatot kell készíteni és ezt kell felhígítani a végső koncentrációra.

Minden nap friss tiamulin oldat készítendő.

A helyes dózis megállapításához a testtömeget a lehető legpontosabban kell meghatározni, az aluladagolás elkerülése érdekében. A gyógyszerezett ivóvíz fogyasztása az állatok klinikai állapotától függ. A helyes adagolás érdekében a tiamulin koncentrációt ennek megfelelően kell beállítani.

Az ivóvízbe keverendő készítmény adagolását a következő képlet alapján kell meghatározni:

$$\frac{\text{Dózis (mg készítmény/ttkg/nap)} \times \text{Kezelendő állatok átlagos testtömege (kg)}}{\text{Átlagos napi vízfogyasztás (liter)/állat/nap}} = \text{___ mg készítmény/liter ivóvíz}$$

Sertés

i) *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertésdizentéria kezelésére.

8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek) naponta a sertések ivóvizébe keverve 3–5 egymást követő napon át a fertőzés súlyosságától és/vagy a betegség időtartamától függően.

ii) *Brachyspira pilosicoli* által okozott vastagbélgyulladás (colitisz) kezelésére.

8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek) naponta a sertések ivóvizébe keverve 3–5 egymást követő napon át a fertőzés súlyosságától és/vagy a betegség időtartamától függően.

iii) *Lawsonia intracellularis* által okozott sertések proliferatív enteropátiája (ileitisz) kezelésére.

8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek) naponta a sertések ivóvizébe keverve 5 egymást követő napon át.

iv) Tiamulinra érzékeny *Mycoplasma hyopneumoniae* által okozott enzoociás pneumonia kezelésére és metafilaxisára, beleértve a *Pasteurella multocida* által súlyosbított fertőzéseket.

20 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 44,4 mg/ttkg készítménynek) naponta, 5 egymást követő napon át.

v) Tiamulinra érzékeny *Actinobacillus pleuropneumoniae* által okozott pleuropneumonia kezelésére.

20 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 44,4 mg/ttkg készítménynek) naponta, 5 egymást követő napon át.

Házityúk

Mycoplasma gallisepticum okozta krónikus légzőszervi betegség (CRD), légzsákgyulladás és

Mycoplasma synoviae okozta fertőző synovitisz kezelésére és metafilaxisára.

25 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 55,6 mg/ttkg készítménynek) naponta, 3–5 egymást követő napon át.

Pulyka

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* és *Mycoplasma meleagridis* okozta fertőző szinusztisz és légzsákgyulladás kezelésére és metafilaxisára.

40 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 88,9 mg/ttkg készítménynek) naponta, 3–5 egymást követő napon át.

11. A helyes alkalmazásra vonatkozó javaslat

Az ionofórok és a tiamulin közötti kölcsönhatás elkerülése érdekében az állatorvos és a telepvezető ellenőrizze, hogy a takarmány címkéjén nem szerepel a szalinomicin, monenzin és narazin. Csirkék és pulykák esetében az összeférhetelen ionofórok, úgymint a monenzin, a narazin, és a szalinomicin valamint a tiamulin közti kölcsönhatás elkerülése érdekében a madarakat ellátó keverőüzemet figyelmeztetni kell, hogy tiamulint kevernek majd a takarmányba és hogy az említett antikokcidiumokat nem szabad bekeverni a takarmányba és nem szennyezhetik ezekkel a takarmányt.

A takarmányt felhasználás előtt ellenőrizni kell ionofór tartalomra, ha a legkisebb gyanú felmerül, hogy szennyeződés történt.

Amennyiben interakció jelei tapasztalhatók, a tiamulinnal való kezelést azonnal be kell szüntetni, és friss ivóvizet kell biztosítani.

A kontaminált takarmányt a lehető leggyorsabban el kell távolítani az etetőkből, majd friss takarmánnyal kell feltölteni azokat, amely nem tartalmaz tiamulinnal inkompatibilis ionofórokat.

12. Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Sertés

Hús és egyéb ehető szövetek: 2 nap (8,8 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát esetén (megfelel 19,6 mg/ttkg készítménynek).

Hús és egyéb ehető szövetek: 4 nap (20 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát esetén (megfelel 44,4 mg/ttkg készítménynek).

Házityúk

Hús és egyéb ehető szövetek: 2 nap.

Tojás: Nulla nap.

Pulyka

Hús és egyéb ehető szövetek: 6 nap.

13. Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a címkén a „Felhasználható” után feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni!

14. Különleges figyelmeztetés(ek)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A csökkent vízfogyasztás, illetve legyengült állapot esetén az állatokat parenterálisan kell kezelni.

Madaraknál a tiamulin adagolásának ideje alatt csökkenhet a vízfogyasztás. A csökkenés mértéke a koncentrációtól függ: 500 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 1,11 g készítménynek) 4 l vízben történő feloldása körülbelül 10 %-kal, 500 mg tiamulin-hidrogén-fumarát (megfelel 1,11 g készítménynek) 2 l vízben történő feloldása körülbelül 15 %-kal csökkenti a vízfelvételt a házityúkoknál. Bár ez a madarak általános teljesítményét, illetve az állatgyógyászati készítmény hatékonyságát nem befolyásolja, a vízfogyasztást gyakran kell ellenőrizni, különösen meleg időjárás esetén. Pulykák esetében ez sokkal jelentősebben, körülbelül 20 %-os vízfogyasztás csökkenés

formájában jelentkezik, ezért nem ajánlott túllépni az 500 mg tiamulin-hidrogén-fumarát 2 l ivóvízben koncentrációt.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A készítmény alkalmazását az állományból izolált baktériumok érzékenységi vizsgálatának eredményeire alapozva kell megkezdeni. Amennyiben ez nem lehetséges, a kezelést a célbaktériumok érzékenységére vonatkozó helyi (regionális, telep szintű) járványügyi információkra kell alapozni.

Az állatgyógyászati készítmény nem megfelelő alkalmazása növelheti a tiamulinnal szemben rezisztens baktériumok előfordulásának gyakoriságát.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

Védőszemüvegből vagy zárt védőszemüvegből és védőkesztyűből álló egyéni védőfelszerelést kell viselni az állatgyógyászati készítmény kezelésekor a készítménynek a felhasználó szemébe jutásának és a bőrrel való érintkezés elkerülése érdekében. Irritatív tulajdonságai miatt a belégzéses expozíció minimálisra csökkentése érdekében pormaszk viselése javasolt.

Bőrré kerülés vagy véletlen bőrré fröccsenés esetén az érintett bőrfelületet szappanos vízzel kell lemosni. Véletlen szembe jutása esetén, a nyitott szemet vízzel kell kiöblíteni.

Véletlen lenyelés esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény címkéjét.

Tiamulin iránti ismert túlérzékenység esetén az állatgyógyászati készítmény alkalmazásakor óvatosan kell eljárni.

Vemhesség és laktáció:

Sertéseknél vemhesség és laktáció ideje alatt alkalmazható.

Tojásrakás:

Tojásrakás ideje alatt, továbbá tenyészttyúkoknál és pulykáknál alkalmazható.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:

A tiamulin kölsönhatásba lép ionofórokka, mint például a monenzin, a szalinomicin és a narazin, és az ionofór toxikózistól nem elkölöníthető tüneteket okozhat. Az állatok nem kaphatnak monenzint, szalinomicint vagy narazint tartalmazó készítményeket a tiamulinnal történő kezelés ideje alatt valamint az azt megelőző és követő 7 napon keresztül. Súlyos növekedésbeli visszamaradás, ataxia, paralízis vagy elhullás fordulhat elő.

Amennyiben interakció jelei tapasztalhatók, mind a gyógyszeres ivóvíz itatását, mind az ionofórral kontaminálódott takarmány adását haladéktalanul be kell szüntetni. A takarmányt el kell távolítani az etetőkből, majd friss takarmánnyal kell feltölteni azokat, amely nem tartalmaz antikokcidiumokat, így monenzint, szalinomicint vagy narazint.

A tiamulin és a divalens ionofór antikokcidiumok, mint a lazalocid és a szemduramicin, egyidejű adása valószínűleg nem vált ki interakciót, azonban a maduramicin egyidejű alkalmazása csirkéknél a növekedés való enyhe vagy közepes depresszióját okozhatja. Ez az állapot azonban átmeneti, és a javulás a tiamulin kezelés beszüntetését követő 3–5 napon belül általában bekövetkezik.

Túladosolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

100 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát egyszeri szájon át történő adadosása sertéseknél hiperpnoét és hasi diszkomfortérzést váltott ki. 150 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát alkalmazása esetén a levertségen kívül központi idegrendszeri hatása nem volt megfigyelhető. 55 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát 14 napon át történő adása átmenetileg fokozta a nyálzást és enyhe gyomorirritációt okozott. Sertések esetében viszonylag magas a tiamulin-hidrogén-fumarát terápiás indexe, minimális letális dózist nem állapítottak meg.

A baromfiféléket illetően a tiamulin-hidrogén-fumarát viszonylag magas terápiás indexe mellett a túladagolás kockázatát az is csökkenti, hogy az állatok a szélsőségesen magas gyógyszerkoncentrációjú vízből kevesebbet fogyasztanak, így kevesebb tiamulin-hidrogén-fumarátot vesznek fel. Az LD₅₀ 1090 mg/ttkg házityúk, és 840 mg/ttkg pulyka esetében.

Az akut toxicitás klinikai jelei házityúkoknál: hangadás, klónusos görcsök, oldalfekvés; pulykáknál: klónusos görcsök, elfekvés oldalra vagy hanyatt, nyálzás és ptózis.

Amennyiben mérgezés tünetei jelentkeznek, a gyógyszerrel szennyezett vizet azonnal el kell távolítani, és friss vízzel kell helyettesíteni.

Inkompatibilitások:

Nem ismert.

15. Különleges óvintézkedések a fel nem használt készítmények vagy hulladékaik ártalmatlanná tételére (ha szükséges)

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

16. A címke utolsó jóváhagyásának időpontja

A tagállam tölti ki.

17. További információk

Előfordulhat, hogy nem minden kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjához.

18. „Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra” szavak és a kiadhatóságra és felhasználásra vonatkozó feltételek és korlátozások, amennyiben alkalmazható
--

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi vényre adható ki.

19. „Gyermekek elől gondosan el kell zárni!” szavak
--

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

20. Lejáratí idő

Felhasználható: {hónap/év}

A közvetlen csomagolás első felbontása után felhasználható: 3 hónap.

Az előírás szerinti hígítás, illetve feloldás után felhasználható: az elkészített oldat 24 órán keresztül stabil marad.

21. A forgalomba hozatali engedély száma(i)
--

A tagállam tölti ki.

22. A gyártási tétel száma

Gyártási szám: {szám}