

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato Membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Austria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli	Suini, polli, tacchini	Orale
Belgio	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per uso in acqua da bere	Suini	Orale
Belgio	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per uso in acqua da bere	Polli, tacchini	Orale
Belgio	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per uso in acqua da bere	Suini, polli, tacchini	Orale
Repubblica Ceca	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per uso in acqua da bere	Suini, polli (polli da carne, pollastre, galline ovaiole e riproduttori), tacchini (da ingrasso e riproduttori)	Orale
Finlandia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli	Suini	Orale per somministrazione in acqua da bere

Stato Membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Germania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulina idrogeno fumarato	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granuli	Suini, polli, tacchini	In acqua da bere
Germania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulina idrogeno fumarato	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granuli	Suini	Uso in acqua da bere o nel mangime
Grecia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per soluzione orale	Suini, polli, tacchini	Orale
Ungheria	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per uso in acqua da bere	Suini, polli, tacchini	Uso in acqua da bere
Italia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Lettonia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli idrosolubili	Suini, polli, tacchini	Uso in acqua da bere

Stato Membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Lituania	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g, correspond s to 365 mg tiamulin/g	Granuli idrosolubili	Suini, polli (polli da carne, pollastre, galline ovaiole e riproduttori), tacchini (da ingrasso e riproduttori)	Orale
Paesi Bassi	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per somministrazione e in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Polonia	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli	Suini, polli, tacchini	Uso orale
Portogallo	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli orali	Suini, polli (polli da carne, pollastre, galline ovaiole e riproduttori), tacchini (da ingrasso e riproduttori)	Orale, somministrato in acqua da bere

Stato Membro UE / SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome del medicinale	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animali	Via di somministrazione
Romania	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulina idrogeno fumarato	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granuli per uso in acqua da bere	Suini, polli (polli da carne, pollastre, galline ovaiole e riproduttori), tacchini (da ingrasso e riproduttori)	In acqua da bere
Slovacchia	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per soluzione orale	Suini, polli (polli da carne, galline ovaiole e riproduttori), tacchini	Orale
Spagna	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulina idrogeno fumarato	450 mg/g	Granuli per uso in acqua da bere	Suini, polli, tacchini	Orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Sintesi generale della valutazione scientifica di Denagard 45 % e denominazioni associate (vedere Allegato I)

1. Introduzione

Denagard 45% e denominazioni associate sono medicinali veterinari presentati sotto forma di granuli per uso nell'acqua da bere per suini, polli e tacchini, contenenti 450 mg di tiamulina idrogeno fumarato come principio attivo per grammo di prodotto. La tiamulina idrogeno fumarato è un antibiotico batteriostatico semisintetico appartenente al gruppo di antibiotici delle pleuromutiline e agisce a livello ribosomiale mediante inibizione della sintesi proteica batterica. La tiamulina ha dimostrato un alto livello di attività *in vitro* nei confronti delle specie porcina e aviaria di *Mycoplasma* nonché di aerobi Gram-positivi (streptococchi e stafilococchi), anaerobi (clostridium), anaerobi Gram-negativi (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) e aerobi Gram-negativi (*Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida*).

Il 25 agosto 2015, la Germania ha inviato una notifica di deferimento, ai sensi dell'articolo 34, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE al CVMP/Agenzia europea per i medicinali per Denagard 45% e denominazioni associate (di seguito Denagard 45%). La Germania ha deferito la questione a causa delle divergenze nelle decisioni nazionali adottate dagli Stati membri dell'UE, che hanno prodotto discrepanze nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) per Denagard 45%.

Le principali aree di disarmonia nelle informazioni sul prodotto esistenti si riferiscono a specie di destinazione, indicazioni, posologia e tempi di attesa.

2. Discussione dei dati disponibili

Specie di destinazione suini: indicazioni e posologia

Trattamento della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* sensibile alla tiamulina. La presenza della malattia nel branco deve essere accertata prima di utilizzare il prodotto.

- Posologia: 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente nell'acqua da bere dei suini per 3-5 giorni consecutivi a seconda della gravità dell'infezione e/o della durata della malattia.

L'indicazione per il trattamento della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* era stata rivalutata attraverso una revisione della letteratura e dei dati, riservati e tratti da vecchi studi clinici, sulla sensibilità *in vitro*.

In isolati europei raccolti tra il 1990 e il 2012, la concentrazione minima inibente (MIC) variava da $\leq 0,016$ µg/ml a >16 µg/ml, con MIC₅₀ da $\leq 0,063$ µg/ml a 4 µg/ml e MIC₉₀ da $\leq 0,016$ µg/ml a >16 µg/ml. Il valore soglia epidemiologico o MIC dei ceppi selvatici era di circa 0,5 µg/ml mentre le MIC relative alla resistenza sembravano iniziare a $>2,0$ µg/ml. Le MIC aumentate nei confronti di isolati di *B. hyodysenteriae* in diversi Stati membri europei suscitano preoccupazione poiché sono rimasti solo pochi antimicrobici per il trattamento della dissenteria suina.

L'efficacia clinica nel trattamento della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* è stata dimostrata in due studi in condizione di infezione artificiale e in una serie di sei sperimentazioni sul campo. In questi studi, le dosi sono state espresse sotto forma di concentrazioni nell'acqua da bere. È stato possibile solamente stimare le dosi effettive in mg/kg di peso corporeo. A 60 ppm di tiamulina idrogeno fumarato equivalenti a 8-9 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo

somministrati per 3-5 giorni, i suini infetti hanno mostrato significativi miglioramenti negli endpoint clinici, nei segni patologici e nell'eliminazione di *B. hyodysenteriae*.

In base a questi dati, il CVMP ha concluso che Denagard 45% a un dosaggio di 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per un periodo compreso tra tre e cinque giorni consecutivi è efficace nel trattamento della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae*.

Trattamento della spirochetosi intestinale suina (colite) causata da *Brachyspira pilosicoli* sensibile alla tiamulina. Prima di utilizzare il prodotto deve essere accertata la presenza della malattia nel branco.

- *Posologia: 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente nell'acqua da bere dei suini per 3-5 giorni consecutivi a seconda della gravità dell'infezione e/o della durata della malattia.*

L'indicazione per la spirochetosi intestinale suina (colite) causata da *B. pilosicoli* era supportata da dati di suscettibilità *in vitro* e da studi sul campo.

La suscettibilità di *B. pilosicoli* verso la tiamulina è stata indagata in tre studi.

Sono stati testati novantatré isolati di *B. pilosicoli* raccolti in Svezia (Pringle *et al.* 2006¹), 33 isolati raccolti nel Regno Unito, in Spagna e Germania (dati del 2008 di proprietà del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio) e 324 isolati raccolti in Svezia tra il 2002 e il 2010 (Pringle *et al.* 2012²). In questi studi, le MIC variavano da $\leq 0,008$ a 64 µg/ml, con MIC₅₀ da $\leq 0,062$ µg/ml a 0,125 µg/ml e MIC₉₀ da 0,25 µg/ml a 8 µg/ml. Il valore soglia epidemiologico o MIC dei ceppi selvatici era di circa $\leq 0,25$ µg/ml, mentre le MIC relative alla resistenza sembravano iniziare a 0,5 µg/ml (mutante di primo stadio) e a 4,0 µg/ml (mutante di secondo stadio) (dati del 2008 di proprietà del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio).

L'efficacia clinica nel trattamento della spirochetosi intestinale suina (colite) causata da *B. pilosicoli* è stata dimostrata in tre sperimentazioni sul campo. La tiamulina a tassi di inclusione di 100 ppm (equivalenti a 5 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo) e a dosi di 8 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo è stata somministrata per cinque-dieci giorni. Gli animali trattati hanno mostrato significativi miglioramenti in endpoint clinici quali il punteggio relativo alla diarrea, l'efficienza di conversione alimentare e l'accrescimento giornaliero medio, e la propagazione batterica è stata completamente interrotta (non esaminata in tutti gli studi). Non sono disponibili studi specifici di provocazione artificiale.

In base a questi dati, il CVMP ha concluso che Denagard 45% a un dosaggio di 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per 3-5 giorni consecutivi è efficace nel trattamento della spirochetosi intestinale suina (colite) causata da *B. pilosicoli*.

Trattamento dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis* sensibile alla tiamulina. Prima di utilizzare il prodotto deve essere accertata la presenza della malattia nel branco.

- *Posologia: 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente nell'acqua da bere dei suini per 5 giorni consecutivi.*

L'indicazione per il trattamento dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *L. intracellularis* era supportata da dati di suscettibilità *in vitro*, da studi in condizione di infezione artificiale e da una sperimentazione sul campo.

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.

Il test di suscettibilità di *L. intracellularis* è difficoltoso, poiché si tratta di un organismo intracellulare obbligato. I dati di suscettibilità *in vitro* a disposizione per supportare l'indicazione sono limitati. McOrist *et al.* (1995)³ hanno esaminato tre ceppi di *L. intracellularis* e hanno rilevato che la MIC intracellulare (iMIC) e la MIC extracellulare (eMIC) di tiamulina erano di 4 µg/ml. McOrist e Gebhart (1995)⁴ hanno trovato una concentrazione minima battericida intracellulare (iMBC) di <2 µg/ml in un altro ceppo. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ hanno testato 10 isolati di *L. intracellularis* (sei provenienti dagli USA, quattro dall'Europa). iMIC₅₀ era di 0,125 µg/ml, iMIC₉₀ di 0,125 µg/ml con un intervallo iMIC di 0,125-0,5 µg/ml. eMIC₅₀ era di 4,0 µg/ml, eMIC₉₀ di 8,0 µg/ml con un intervallo eMIC di 1,0-32 µg/ml. Considerando tutti i dati disponibili, il valore soglia epidemiologico si evidenziava pari a 0,5 µg/ml mentre i ceppi meno suscettibili si raggruppavano a ≥2,0 µg/ml. Attualmente, sono stati testati ulteriori isolati da parte di Corea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brasile e Thailandia (dati del 2016 di proprietà del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio). Un certo numero di isolati in Corea e in Thailandia possono presentare numeri di iMIC più elevati rispetto a quanto riportato in precedenza nell'UE e negli USA da Wattanaphansak *et al.* (2009). Ciò suggerisce che si può verificare una ridotta sensibilità dei singoli ceppi di *Lawsonia* ma, poiché non sono stati segnalati eventi avversi nell'UE per quanto riguarda il trattamento degli scompensi dell'ileite, tale sensibilità ridotta non si è sviluppata ampiamente nell'UE. I dati della MIC relativa alla tiamulina determinati per i ceppi europei di *Lawsonia* disponibili sono tutti al di sotto dei valori di tiamulina ileale stimati pari a 0,63 µg/ml.

L'efficacia clinica nel trattamento dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *L. intracellularis* è stata dimostrata in tre studi in condizione di infezione artificiale e in una sperimentazione sul campo. In questi studi, le dosi sono state espresse sotto forma di concentrazioni nell'acqua da bere. Le dosi effettive in mg/kg di peso corporeo sono state calcolate pari a 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo. Somministrate per cinque giorni, queste dosi hanno prodotto significativi miglioramenti degli endpoint clinici (per esempio, efficienza di conversione alimentare, accrescimento giornaliero medio, punteggio relativo alla diarrea) e dei segni patologici, sebbene non si sia potuta ottenere la completa eliminazione di *L. intracellularis*.

In base a questi dati, il CVMP ha concluso che Denagard 45% a un dosaggio di 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per cinque giorni consecutivi è efficace nel trattamento dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *L. intracellularis*.

Trattamento e metafilassi della polmonite enzootica causata da *Mycoplasma hyopneumoniae*, comprese le infezioni complicate da *Pasteurella multocida* sensibile alla tiamulina. Prima di utilizzare il prodotto deve essere accertata la presenza della malattia nel branco.

- *Posologia: 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per 5 giorni consecutivi.*

L'indicazione per il trattamento e la metafilassi della polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae*, comprese le infezioni complicate da *P. multocida* era supportata da dati di suscettibilità *in vitro* del progetto europeo MycoPath I, da studi clinici riservati e dalla letteratura.

Negli isolati europei, la tiamulina era altamente attiva nei confronti di *M. hyopneumoniae*, con MIC₅₀ di 0,016 µg/ml, MIC₉₀ di 0,062 µg/ml e un intervallo MIC di 0,002-0,125 µg/ml (progetto MycoPath I,

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.

2014). Sono stati segnalati risultati simili da altri studi eseguiti tra il 1997 e il 2014 con MIC₅₀ che variava da ≤0,015 µg/ml a 0,06 µg/ml, MIC₉₀ da 0,031 µg/ml a 0,125 µg/ml, e intervalli MIC di 0,002-0,125 µg/ml. I modelli di suscettibilità determinati in questi studi erano di un tipo selvatico, il che indicava che nessuna resistenza si era sviluppata nel periodo in esame.

Il trattamento della polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae* è stato indagato in due studi in condizione di infezione artificiale e in una serie di otto sperimentazioni sul campo. Le dosi somministrate variavano da 8,8 a 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo per 5 giorni. È stato ritenuto che dosi inferiori a 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo producessero un effetto inibitorio/batteriostatico a livello di MIC₉₀. Dosi più elevate somministrate nell'acqua da bere hanno prodotto un effetto letale sul micoplasma a MIC₉₀, hanno ridotto le lesioni polmonari e, in alcuni casi, eliminato l'organismo.

In base a questi dati, il CVMP ha concluso che Denagard 45% a un dosaggio di 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per cinque giorni consecutivi è efficace nel trattamento e nella metafilassi della polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae*, comprese le infezioni complicate da *P. multocida*.

Trattamento della pleuropolmonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibile alla tiamulina. Prima di utilizzare il prodotto deve essere accertata la presenza della malattia nel branco.

- *Posologia: 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per 5 giorni consecutivi.*

L'indicazione per la pleuropolmonite causata da *A. pleuropneumoniae* era supportata da dati di suscettibilità *in vitro* e da studi in condizione di infezione artificiale.

Negli isolati europei raccolti tra il 2009 e il 2012 facenti parte del progetto VetPath III sono state ottenute le seguenti MIC di tiamulina: MIC₅₀ di 8,0 µg/ml, MIC₉₀ di 16 µg/ml, intervallo MIC di 2,0-16 µg/ml. La MIC₅₀ era considerata elevata, ma gli isolati hanno presentato un modello di suscettibilità di tipo selvatico che suggerisce la mancanza di resistenza. I dati segnalati da ulteriori studi (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) confermano questi risultati con MIC₅₀ e MIC₉₀ di 8 µg/ml e 16 µg/ml rispettivamente e intervalli MIC di 0,25-16 µg/ml e 0,5-64 µg/ml. Le MIC di tiamulina sono elevate nei confronti di *A. pleuropneumoniae*. Il modello di suscettibilità a modalità singola ha suggerito che vi è stato un ridotto sviluppo della resistenza fino a oggi. Il valore soglia epidemiologico è stato considerato pari a 16 µg/ml, il che corrisponde all'attuale standard del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Sono stati effettuati studi di provocazione artificiale utilizzando tassi di inclusione di tiamulina nell'acqua da bere che variavano da 120 a 180 ppm equivalenti a dosi da 20 a 40 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo. A dosi inferiori (20 mg), sono state osservate riduzioni della mortalità correlate al dosaggio, dell'area della lesione polmonare media e del reisolamento di *A. pleuropneumoniae*, ma non una guarigione clinica completa. A dosi più elevate (40 mg) sono stati osservati punteggi significativamente ridotti di lesione polmonare e nessun decesso né reisolamento di *A. pleuropneumoniae*, segno di un forte effetto battericida.

In base a questi dati, il CVMP ha concluso che Denagard 45% a un dosaggio di 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per cinque giorni consecutivi è efficace nel trattamento della pleuropolmonite causata da *A. pleuropneumoniae*.

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.

Specie di destinazione polli: indicazioni e posologia

Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria cronica causata da *Mycoplasma gallisepticum* e dell'aerosacculite e della sinovite infettiva causate da *Mycoplasma synoviae* sensibile alla tiamulina.
Prima di utilizzare il prodotto deve essere accertata la presenza della malattia nel branco.

- *Posologia: 25 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 55,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per 3-5 giorni consecutivi.*

Le indicazioni nei polli erano supportate da dati di suscettibilità *in vitro* provenienti da tre studi e da vari studi in condizione di infezione artificiale e sul campo.

La suscettibilità *in vitro* di *M. gallisepticum* e *M. synoviae* in polli e tacchini è stata testata in due studi con isolati provenienti da Stati membri europei raccolti tra il 2005 e il 2007 e tra il 2010 e il 2013 nonché e in uno studio con isolati globali raccolti prima del 1997. Nei dati europei più vecchi era presente un intervallo MIC più ampio per *M. gallisepticum* ($\leq 0,004$ e > 256 µg/ml) con una MIC₅₀ di 0,008 µg/ml e una MIC₉₀ di 1 µg/ml. Sono stati isolati tre diversi ceppi multiresistenti. Per *M. synoviae* le MIC variavano tra 0,004 e 0,5 µg/ml con una MIC₅₀ di 0,125 µg/ml e una MIC₉₀ di 0,25 µg/ml.

Nei ceppi europei più recenti e negli isolati globali più vecchi, gli intervalli MIC erano simili per *M. gallisepticum* variando da 0,001 a 0,037 µg/ml con le MIC₅₀ di 0,001 e di 0,008 µg/ml e le MIC₉₀ di 0,025 e 0,031 µg/ml. Non è stato individuato alcun ceppo resistente. Per *M. synoviae* le MIC variavano tra 0,05 e 0,5 µg/ml con le MIC₅₀ di 0,1 µg/ml e una MIC₉₀ di 0,25 µg/ml.

Sono stati presentati nove studi precedenti in condizione di infezione artificiale e tre studi vecchi sul campo a supporto dell'indicazione "trattamento e metafilassi della malattia respiratoria cronica causata da *M. gallisepticum*".

Sono stati effettuati studi di provocazione artificiale utilizzando tassi di inclusione di tiamulina nell'acqua da bere che variavano da 60 a 250 ppm o dosi calcolate da 10 a 64,2 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo. Nelle sperimentazioni sul campo, la tiamulina è stata somministrata a tassi di inclusione di 125-250 ppm e a dosi calcolate di 13,3-32,5 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo per tre giorni. I dosaggi fino a 10 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo somministrati mediante sonda hanno dato ottimi risultati microbiologici quando utilizzati per la prevenzione/metafilassi, ma sono state necessarie dosi molto più elevate per il trattamento. A 250 ppm di tiamulina idrogeno fumarato somministrati per tre giorni, si sono evidenziati significativi miglioramenti negli endpoint clinici, nei segni patologici e nell'eliminazione di *M. gallisepticum*.

In base a questi dati, il CVMP ha concluso che Denagard 45% a un dosaggio di 25 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 55,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per 3-5 giorni consecutivi è efficace nel trattamento e nella metafilassi della malattia respiratoria cronica causata da *M. gallisepticum*.

Per quanto riguarda l'indicazione "trattamento e metafilassi dell'aerosacculite e della sinovite infettiva causate da *M. synoviae*" sono stati presentati due studi in condizione di infezione artificiale e studi sul campo, di cui due vecchi e uno nuovo, a supporto della richiesta. Sono stati effettuati studi in condizione di infezione artificiale utilizzando tassi di inclusione di tiamulina nell'acqua da bere che variavano da 60 a 250 ppm o dosi giornaliere calcolate da 15,4 a 64,2 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo. Nelle sperimentazioni sul campo, la tiamulina è stata somministrata a tassi di inclusione di 125-250 ppm o a dosi giornaliere da 12,7 a 59,7 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo per tre giorni. I dosaggi fino a 10 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo somministrati mediante sonda hanno dato ottimi risultati microbiologici quando utilizzati per la prevenzione/metafilassi, ma sono state necessarie dosi molto più elevate per il

trattamento. L'esposizione sul campo alla tiamulina a un dosaggio simile a quello proposto di 25 mg/kg di peso corporeo ha prodotto una risposta microbiologica del 100%.

Il CVMP ha convenuto che sebbene vi siano dati limitati per *M. synoviae* rispetto a *M. gallisepticum*, le informazioni disponibili dagli studi forniti sono sufficienti a giustificare la conclusione che Denagard 45% a un dosaggio di 25 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 55,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per tre-cinque giorni consecutivi è efficace nel trattamento e nella metafilassi dell'aerosacculite e della sinovite infettiva causate da *M. synoviae*.

Specie di destinazione tacchini: indicazioni e posologia

Trattamento e metafilassi della sinusite infettiva e dell'aerosacculite causate da *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensibili alla tiamulina. Prima di utilizzare il prodotto deve essere accertata la presenza della malattia nel branco.

- *Posologia: 40 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 88,9 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per 3-5 giorni consecutivi.*

Le indicazioni nei tacchini erano supportate da dati di suscettibilità *in vitro* provenienti dagli stessi tre studi condotti sui polli e da dati di suscettibilità limitati su *M. meleagridis*, da un numero limitato di studi in condizione di infezione artificiale e studi sul campo, oltre a diverse segnalazioni di casi pubblicate alla fine degli anni '70 e all'inizio degli anni '80.

La suscettibilità alla tiamulina (dati MIC) di *M. gallisepticum* e *M. synoviae* nel tacchino sono riassunti in precedenza con i dati di suscettibilità *in vitro* nei polli. Per cinque isolati francesi di *M. meleagridis* la MIC variava da 0,03 a 0,06 µg/ml. Isolati recenti di *M. meleagridis* sono difficili da ottenere poiché è stato eliminato dalla maggior parte dei gruppi di riproduttori e solo raramente si trova sul campo.

Tre studi in condizione di infezione artificiale già esaminati per i polli e due sperimentazioni sul campo hanno supportato le richieste relative al trattamento e alla metafilassi della sinusite infettiva e dell'aerosacculite. La tiamulina è stata somministrata per tre giorni mediante sonda a 20-30 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo o nell'acqua da bere. Quando somministrati nell'acqua da bere a 125, 250 o 500 ppm, i dosaggi stimati variavano da un minimo di 22 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo a un massimo di 102 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo. Si è verificata una variazione di qualche entità nei risultati clinici e vi è stata una segnalazione di riduzione nell'assunzione di acqua con tiamulina nell'acqua da bere. La riduzione del punteggio della lesione e la riduzione del reisolamento microbiologico variavano dal 55% al 100% per la prevenzione/metafilassi, ma si abbassavano a valori compresi tra il 33% e il 67% per il trattamento di *M. gallisepticum*. Ulteriori studi hanno mostrato una riduzione della lesione del 95% per la prevenzione e del 74% durante il trattamento con un dosaggio simile a quello proposto di 40 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo somministrato nell'acqua da bere. Le segnalazioni di casi clinici hanno suggerito che *M. synoviae* sia stato trattato in modo efficace in uno studio francese; studi ungheresi e britannici hanno dimostrato che anche *M. meleagridis* è stato trattato in modo efficace, producendo riduzioni dei segni clinici, di aerosacculite e sinusite.

In base a questi dati, il CVMP ha concluso che Denagard 45% a un dosaggio di 40 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 88,9 mg di prodotto)/kg di peso corporeo per 3-5 giorni consecutivi è efficace nel trattamento e nella metafilassi della sinusite infettiva e dell'aerosacculite causate da *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensibili alla tiamulina.

Tempi di attesa

Nei suini, sono stati forniti adeguati dati di studi conformi alla BPL al fine di derivare tempi di attesa per i tessuti edibili per due diversi regimi posologici. Per la dose più bassa (8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per un massimo di cinque giorni) è stato condotto uno

studio su 20 suini trattati mediante l'acqua da bere in condizioni di campo. A 0, 24, 36 e 48 ore dall'ultimo trattamento, è stata eseguita una necropsia sugli animali e l'intero fegato è stato analizzato per l'8- α -idrossimutilina sulla base di un metodo analitico GC. I dati sui residui epatici sono stati sottoposti a regressione log-lineare utilizzando il programma di calcolo WT1.4 e il tempo di attesa risultante è stato di 42 ore, arrotondato a due giorni.

Per il dosaggio più elevato (20 mg di tiamulina idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per un massimo di cinque giorni) è stato condotto uno studio di deplezione dei residui conforme alla BPL utilizzando un prodotto bioequivalente contenente 125 mg di tiamulina idrogeno fumarato per ml (Tiamutin 12,5% soluzione). I maiali sono stati trattati alla dose prevista e sono stati uccisi 24 ore nonché 3, 4, 5 e 6 giorni dopo l'ultima somministrazione. Da ogni singolo suino sono stati raccolti campioni di fegato e muscolo che sono stati analizzati per accertare la presenza di l'8- α -idrossimutilina usando un metodo analitico LCMS-MS convalidato. È stato calcolato un tempo di attesa di 4 giorni sulla base delle concentrazioni dei residui nei tessuti del fegato utilizzando il programma di calcolo WT1.4 e impostando i valori sotto il limite di quantificazione (LOQ) a $\frac{1}{2}$ LOQ, in base al documento orientativo del CVMP "Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (Approccio all'armonizzazione dei tempi di attesa) (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Nel pollo, è stato condotto uno studio di deplezione dei residui conforme alla BPL su galline ovaiole. Gli animali hanno ricevuto una dose media di 29 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo per cinque giorni tramite l'acqua da bere; questa dose era in eccesso rispetto alla dose indicata (25 mg di tiamulina idrogeno fumarato). Le uova sono state campionate due volte al giorno. Gruppi di volatili sono stati uccisi a 0 ore, 8 ore, 1 giorno, 2 giorni, 3 giorni e 5 giorni dopo la fine del trattamento e sono stati prelevati campioni di muscolo (campioni misti da petto e zampa), fegato, pelle e grasso sottocutaneo sottostante per l'analisi dei residui. Per i tessuti edibili e sulla base delle concentrazioni dei residui nel fegato, è stato calcolato un tempo di attesa di 26,2 ore utilizzando il programma di calcolo WT1.4, arrotondato a 2 giorni. I residui nelle uova erano ben inferiori al MRL in tutti i punti cronologici. Sebbene le linee guida VICH GL48 relative agli studi di valutazione del metabolismo e della cinetica dei residui di farmaci veterinari negli animali destinati alla produzione di alimenti: studi di deplezione dei residui dei marcatori per stabilire i tempi di attesa dei prodotti (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) raccomandino il campionamento delle uova fino ad almeno 12 giorni dopo la fine del trattamento, i dati di altri due studi (uno dei quali misurava l'attività simil-tiamulina utilizzando un metodo microbiologico mentre l'altro misurava i residui radioattivi totali) indicano che i livelli di tiamulina nelle uova raggiungono il picco massimo immediatamente dopo la fine del trattamento e, di conseguenza, non vi è il timore che i livelli di tiamulina nelle uova aumentino in punti cronologici al di là di quelli misurati nello studio cardine di deplezione dei residui. Di conseguenza, nelle uova viene accettato un tempo di attesa di zero giorni.

Per la carne e i visceri provenienti dal tacchino, è stato fornito uno studio di deplezione dei residui conforme alla BPL. Gli animali sono stati trattati alla dose prevista (40 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per 5 giorni) e uccisi a 0 ore, 8 ore, 1 giorno, 2 giorni e 3 giorni dopo il trattamento; a quei punti sono stati prelevati campioni da muscolo scheletrico, pelle, grasso sottostante e fegato. Sono stati calcolati tempi di attesa sulla base delle concentrazioni dei residui nel fegato e utilizzando l'intervallo di tolleranza 99/95 per spiegare una concentrazione dei residui superiore al MRL al giorno 3 dopo il trattamento, con conseguente tempo di attesa di 6 giorni calcolato utilizzando il programma di calcolo 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. Valutazione rischio / beneficio

Introduzione

Denagard 45% è un medicinale veterinario presentato sotto forma di granuli per uso nell'acqua da bere per suini, polli e tacchini, contenente 450 mg di tiamulina idrogeno fumarato per grammo di prodotto. È stato autorizzato in 16 Stati membri dell'UE.

È stato osservato che Denagard 45% e denominazioni associate non presentano le stesse informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) negli Stati membri per quanto riguarda, ad esempio, specie di destinazione, indicazioni, posologia e tempi di attesa

Valutazione del beneficio

Nel corso del deferimento, sono stati presentati dati adeguati a sostegno delle indicazioni riportate di seguito.

Suini

- Trattamento della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* sensibile alla tiamulina
- Trattamento della spirochetosi intestinale suina (colite) causata da *B. pilosicoli* sensibile alla tiamulina
- Trattamento dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *L. intracellularis* sensibile alla tiamulina
- Trattamento e metafilassi della polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae*, comprese le infezioni complicate da *P. multocida* sensibile alla tiamulina
- Trattamento della pleuropolmonite causata da *A. pleuropneumoniae* sensibile alla tiamulina

Polli

- Trattamento e metafilassi della malattia respiratoria cronica causata da *M. gallisepticum* nonché dell'aerosacculite e della sinovite infettiva causate da *M. synoviae* sensibile alla tiamulina

Tacchini

- Trattamento e metafilassi della sinusite infettiva e dell'aerosacculite causate da *M. gallisepticum*, *M. synoviae* e *M. meleagridis* sensibili alla tiamulina

Valutazione del rischio

Nel corso del deferimento, e tenendo conto dell'ambito di applicazione della procedura, sono stati presentati dati adeguati a sostegno della posologia riportata di seguito.

Suini

- Dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* o spirochetosi intestinale suina (colite) causata da *B. pilosicoli*: 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente nell'acqua da bere dei suini per 3-5 giorni consecutivi a seconda della gravità dell'infezione e/o della durata della malattia.
- L'aumento delle MIC nei confronti di isolati di *B. hyodysenteriae* in diversi Stati membri europei suscita preoccupazione poiché sono rimasti solo pochi antimicrobici per il trattamento della dissenteria suina. Enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *L. intracellularis*: 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente nell'acqua da bere dei suini per 5 giorni consecutivi.

- Polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae*, comprese le infezioni complicate da *Pasteurella multocida* o pleuropolmonite causata da *A. pleuropneumoniae*: 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per 5 giorni consecutivi.

Polli

- Malattia respiratoria cronica causata da *M. gallisepticum* e aerosacculite e sinovite infettiva causate da *M. synoviae*: 25 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 55,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per un periodo di 3-5 giorni consecutivi.

Tacchini

- Sinusite infettiva e aerosacculite causate da *M. gallisepticum*, *M. synoviae* e *M. meleagridis*: 40 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 88,9 mg di prodotto)/kg di peso corporeo somministrati giornalmente per un periodo di 3-5 giorni consecutivi.

Le indicazioni armonizzate e i regimi posologici raccomandati non sono stati estesi e, di conseguenza, l'uso del prodotto come raccomandato nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) non dovrebbe portare a una maggiore esposizione dell'ambiente.

Denagard 45% è generalmente ben tollerato nella specie di destinazione e informazioni adeguate sono incluse nelle informazioni sul prodotto. La sicurezza degli animali di destinazione può essere compromessa in caso di involontaria co-somministrazione di ionofori come monensina, salinomycin e narasin. Le formulazioni corrispondenti sono aggiunte nelle informazioni sul prodotto.

Il rischio per gli utilizzatori è correlato alla potenziale contaminazione degli occhi dell'utilizzatore e all'esposizione topica della pelle durante la preparazione del prodotto da somministrare. Indicazioni adeguate sono state incluse nelle informazioni sul prodotto per attenuare il rischio.

Sulla base dei dati relativi alla deplezione dei residui a disposizione vengono raccomandati i tempi di attesa riportati di seguito.

Suini

- Carne e visceri: 2 giorni quando la dose somministrata è 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg di peso corporeo.
- Carne e visceri: 4 giorni quando la dose somministrata è 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg di peso corporeo.

Polli

- Carne e visceri: 2 giorni
- Uova: zero giorni

Tacchini

- Carne e visceri: 6 giorni

Misure di gestione o mitigazione del rischio

Le informazioni sul prodotto armonizzate di Denagard 45% contengono le informazioni necessarie al fine di garantire l'uso sicuro ed efficace dello stesso. Queste includono la specificazione dei patogeni di destinazione, la sostituzione della prevenzione con la metafilassi e chiare raccomandazioni di dosaggio sulla base dei mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso corporeo per ciascuna specie di destinazione e indicazione, nonché raccomandazioni per l'uso prudente di medicinali veterinari antimicrobici autorizzati nell'UE. Si consiglia agli utilizzatori di adottare le opportune precauzioni

durante la manipolazione del prodotto al fine di evitare l'esposizione. Una controindicazione per specifici ionofori è inclusa nelle informazioni sul prodotto. I tempi di attesa sono stati rivisti a seguito della valutazione dei dati disponibili sulla deplezione dei residui al fine di garantire la sicurezza dei consumatori.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischio/beneficio

Il prodotto si è dimostrato efficace nel trattamento della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae*, della spirochetosi intestinale suina (colite) causata da *B. pilosicoli* e della enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *L. intracellularis*. L'aumento delle MIC nei confronti di isolati di *B. hyodysenteriae* in diversi Stati membri europei suscitano preoccupazione poiché sono rimasti solo pochi antimicrobici per il trattamento della dissenteria suina.

Denagard 45% ha inoltre dimostrato di essere efficace per il trattamento della polmonite enzootica causata da *M. hyopneumoniae* comprese le infezioni complicate da *Pasteurella multocida*. La situazione di resistenza per tali patogeni è considerata favorevole. Denagard 45% è anche efficace nel trattamento della pleuropolmonite causata da *A. pleuropneumoniae* nei suini.

Esistono poche prove a riguardo di reazioni avverse gravi, tranne quando viene utilizzato con gli ionofori coccidiostatici incompatibili, monensina, salinomina e narasina. Finché si evita l'uso combinato con questi ionofori, specialmente nei polli giovani, Denagard 45% ha dimostrato di essere sicuro ed efficace nel trattamento di aerosacculite, sinovite e sinusite causate da *M. gallisepticum*, *M. synoviae* e/o *M. meleagridis* nei polli e nei tacchini. L'assunzione di acqua può essere ridotta nei polli e nei tacchini durante la somministrazione di tiamulina nell'acqua da bere e non deve essere superato un tasso di inclusione di 250 ppm.

I rischi per gli utilizzatori sono stati considerati bassi e informazioni adeguate sono incluse nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) al fine di garantire la sicurezza dell'utilizzatore.

Sono stati fissati soddisfacenti tempi di attesa per garantire la sicurezza del consumatore.

Nel complesso, il rapporto rischio/beneficio di Denagard 45% è considerato favorevole, a condizione che siano apportate le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto (vedere Allegato III).

Motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerato che:

- il CVMP ha ritenuto che il campo d'applicazione del deferimento fosse l'armonizzazione del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo;
- il CVMP ha riesaminato il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo proposti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e ha preso in considerazione tutti i dati complessivamente presentati;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Denagard 45% e denominazioni associate, come citato nell'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglietto illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE VETERINARIO

Denagard 450 mg/g granuli per uso in acqua da bere per suini, polli e tacchini

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Tiamulina idrogeno fumarato 450 mg/g
(equivalenti a Tiamulina 365 mg/g)

Eccipienti:

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli per uso in acqua da bere

Granuli di colore da bianco a giallo chiaro

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Specie di destinazione

Suini

Polli

Tacchini

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Suini

- i) Trattamento della Dissenteria Suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* sensibile alla tiamulina. La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.
- ii) Trattamento della Spirochetosi Suina del Colon (colite) causata da *Brachyspira pilosicoli* sensibile alla tiamulina. La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.
- iii) Trattamento della Enteropatia Proliferativa del Suino (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis* sensibile alla tiamulina. La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.
- iv) Trattamento e metafilassi della Polmonite Enzootica da *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluse le infezioni complicate da *Pasteurella multocida* sensibile alla tiamulina. La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.
- v) Trattamento della Pleuropolmonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibile alla tiamulina. La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.

Polli

Trattamento e metafilassi della Malattia Cronica Respiratoria causata da *Mycoplasma gallisepticum* e delle Aerosacculiti e Sinoviti Infettive causate da *Mycoplasma synoviae* sensibili alla tiamulina. La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.

Tacchini

Trattamento e metafilassi delle Sinusiti e Aersacculiti Infettive causate da *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensibile alla tiamulina. La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.

4.3 Controindicazioni

Non usare in suini e avicoli che potrebbero essere stati trattati con prodotti contenenti monensina, narasina o salinomicina durante o almeno 7 giorni prima o dopo il trattamento con tiamulina. Ne possono conseguire grave rallentamento della crescita o morte.

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni riguardanti l'interazione tra tiamulina e ionofori.

4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

Animali con ridotta assunzione di acqua e/o debilitati devono essere trattati per via parenterale.

L'assunzione di acqua può risultare ridotta durante la somministrazione di tiamulina agli avicoli. Questo sembra essere dipendente dalla concentrazione in quanto 500 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 1,11 g di prodotto) in 4 litri di acqua riducono l'assunzione approssimativamente del 10% laddove 500 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 1,11 g di prodotto) in 2 litri di acqua riducono l'assunzione approssimativamente del 15% nei polli. Ciò non sembra avere alcun effetto avverso sulla performance complessiva dell'animale o sull'efficacia del medicinale veterinario tuttavia occorre monitorare l'assunzione di acqua ad intervalli frequenti, soprattutto nella stagione calda.

Questo è ancora più evidente nel tacchino in cui si ha una riduzione del 20% circa, pertanto si raccomanda di non eccedere la concentrazione di 500 mg di tiamulina idrogeno fumarato in 2 litri di acqua da bere.

4.5 Precauzioni speciali per l'impiego

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali

L'uso del prodotto deve essere basato su test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se questo non è possibile, basare la terapia su informazioni epidemiologiche locali (a livello regionale, di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio.

Un utilizzo improprio del medicinale veterinario può condurre ad un aumento della prevalenza dei batteri resistenti alla tiamulina.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali

Nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una speciale attrezzatura protettiva composta da occhiali di sicurezza e guanti al fine di evitare la contaminazione degli occhi e ed il contatto con la pelle dell'utilizzatore. A causa delle proprietà irritanti, si raccomanda inoltre di indossare una maschera antipolvere per ridurre al minimo l'esposizione all'inalazione.

In caso di esposizione o versamento sulla cute accidentali, lavare la parte esposta con acqua e sapone. In caso di versamento accidentale negli occhi, sciacquare gli occhi con acqua tenendoli aperti.

In caso di ingestione, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli l'etichetta.

Le persone con nota ipersensibilità alla tiamulina devono somministrare il medicinale veterinario con cautela.

4.6 Reazioni avverse (frequenza e gravità)

In occasioni molto rare, nei suini, si possono manifestare eritema o un lieve edema della cute in seguito alla somministrazione di tiamulina.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

4.7 Impiego durante la gravidanza, l'allattamento o l'ovodeposizione

Gravidanza ed allattamento:

Può essere usato nei suini durante la gravidanza e l'allattamento.

Ovodeposizione:

Può essere usato in galline ovaiole e polli e tacchini riproduttori.

4.8 Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione

La tiamulina ha dimostrato interazione con gli ionofori quali monensina, salinomicina e narasina da cui possono conseguire sintomi non distinguibili da una intossicazione da ionofori. Gli animali non devono essere trattati con prodotti contenenti monensina, salinomicina o narasina durante o per almeno sette giorni prima o dopo il trattamento con tiamulina. Ne possono conseguire grave rallentamento della crescita, atassia, paralisi o morte.

Nel caso si manifestassero sintomi di interazione, sospendere immediatamente sia la somministrazione dell'acqua medicata con tiamulina che la somministrazione del mangime contaminato con ionoforo. Il mangime va rimosso e sostituito con mangime fresco non contenente gli anticoccidici monensina, salinomicina o narasina.

L'uso concomitante di tiamulina e anticoccidici ionofori divalenti lasalocid e semduramicina non sembra causare alcuna interazione, tuttavia l'uso concomitante di maduramicina può causare rallentamento della crescita da lieve a moderato nei polli. Questa situazione è transitoria ed il recupero avviene normalmente entro 3-5 giorni dalla sospensione del trattamento con tiamulina.

4.9 Posologia e via di somministrazione

Guida alla preparazione di soluzioni del prodotto:

Quando si devono medicare grandi volumi di acqua, preparare prima una soluzione concentrata da diluire poi fino alla concentrazione finale richiesta.

Si devono preparare soluzioni fresche di acqua da bere medicata con tiamulina ogni giorno.

Per assicurare un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato nel modo più accurato possibile per evitare sottodosaggi. L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche dell'animale. Aggiustare di conseguenza la concentrazione di tiamulina al fine di ottenere il corretto dosaggio.

Al fine di evitare interazioni tra ionofori e tiamulina, il veterinario e l'allevatore devono verificare che l'etichetta del mangime non riporti un contenuto di salinomicina, monensina e narasina.

In caso di polli e tacchini, al fine di evitare interazioni tra ionofori non compatibili quali monensina, narasina e salinomicina con tiamulina, occorre informare il mangimificio che rifornisce il mangime destinato a questi animali riguardo il prossimo uso di tiamulina affinché questi anticoccidici non siano

inclusi o contaminino il mangime. Testare il contenuto di ionofori del mangime prima dell'uso se si sospetta questo tipo di contaminazione.

In caso di interazione, sospendere immediatamente la somministrazione dell'acqua medicata con tiamulina e sostituire con acqua da bere fresca. Il mangime contaminato va rimosso e sostituito con mangime non contenente ionofori incompatibili con tiamulina.

La dose di prodotto da incorporare deve essere stabilita con la formula seguente:

$$\frac{\text{Dose (mg di prodotto per kg di peso vivo per giorno)} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Consumo di acqua gioraliero medio (l) per animale per giorno}} = \text{mg di prodotto per litro di acqua da bere}$$

Suini

- i) per il trattamento della Dissenteria Suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.
La dose è 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente nella acqua da bere per 3 - 5 giorni consecutivi in base alla gravità dell'infezione e/o alla durata della patologia.
- ii) per il trattamento della Spirochetosi Suina del Colon (colite) causata da *Brachyspira pilosicoli*.
La dose è 8.8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente nella acqua da bere per 3-5 giorni consecutivi in base alla gravità dell'infezione e/o alla durata della patologia.
- iii) per il trattamento della Enteropatia Proliferativa del Suino (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis*.
La dose è 8.8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente nell'acqua da bere per 5 giorni consecutivi
- iv) per il trattamento e metafilassi della Polmonite Enzootica da *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluse le infezioni complicate da *Pasteurella multocida* sensibile alla tiamulina.
La dose è 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 44,4 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente per 5 giorni consecutivi.
- v) per il trattamento della Pleuropolmonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibile alla tiamulina.
La dose è 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 44,4 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente per 5 giorni consecutivi

Polli

Per il trattamento e metafilassi della Malattia Cronica Respiratoria causata da *Mycoplasma gallisepticum* e delle Aerosacculiti e Sinoviti Infettive causate da *Mycoplasma synoviae*.
Il dosaggio è 25 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 55,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrato giornalmente per un periodo di 3-5 giorni consecutivi.

Tacchini

Per il trattamento e metafilassi delle Sinusiti e Aersacculiti Infettive causate da *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis*.
Il dosaggio è 40 mg tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 88,9 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrato giornalmente per un periodo di 3 - 5 giorni consecutivi.

4.10 Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario

Singole dosi orali di 100 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso vivo nei suini hanno causato iperpnea e dolori addominali. Con 150 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso vivo non si sono osservati effetti sul SNC ad esclusione di sedazione. Con 55 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg peso

vivo somministrati per 14 giorni si sono manifestati salivazione transitoria e leggera irritazione gastrica. Si ritiene che la tiamulina idrogeno fumarato abbia un adeguato indice terapeutico nel suino e non è stata stabilita una dose minima letale.

Negli avicoli, l'indice terapeutico della tiamulina idrogeno fumarato è relativamente elevato e la probabilità di un sovradosaggio è considerata remota, soprattutto per somministrazione in acqua da bere, pertanto l'assunzione di tiamulina idrogeno fumarato viene ridotta solo in caso di somministrazioni di concentrazioni elevate inappropriate. La DL_{50} è di 1090 mg/kg peso vivo e di 840 mg/kg di peso vivo per i tacchini.

I sintomi clinici di tossicità acuta nei polli sono – vocalizzazione, mioclonie e decubito laterale, e nei tacchini – mioclonie, decubito laterale o dorsale, salivazione e ptosi.

In caso di manifestazione di sintomi di intossicazione, rimuovere immediatamente l'acqua medicata e sostituirla con acqua fresca.

4.11 Tempi di attesa

Suini:

Carne e visceri 2 giorni (8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo)

Carne e visceri 4 giorni (20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg peso vivo)

Polli:

Carne e visceri: 2 giorni

Uova: zero giorni

Tacchini:

Carne e visceri: 6 giorni

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

Gruppo farmacoterapeutico: antibatterici per uso sistemico/ Pleuromutiline / tiamulina

Codice ATCvet: QJ 01 XQ 01

La tiamulina è un antibiotico batteriostatico semi-sintetico appartenente al gruppo di antibiotici delle pleuromutiline ed agisce a livello ribosomiale mediante inibizione della sintesi proteica batterica.

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La tiamulina ha dimostrato un alto livello di attività *in-vitro* nei confronti di specie di *Mycoplasma* suinicole e avicole così come di aerobi gram-positivi (streptococchi and stafilococchi), anaerobi (clostridi), anaerobi gram-negativi (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), e aerobi gram-negativi (*Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida*).

È stato dimostrato che la tiamulina agisce a livello del ribosoma 70S ed il sito di legame primario è a livello della subunità 50S. Si ritiene che essa inibisca la produzione di proteine batteriche producendo dei complessi di iniziazione biochimicamente inattivi, che prevengono l'allungamento della catena polipeptidica.

Si possono ottenere concentrazioni battericide, ma variano in base al batterio. Si varia da due volte la Minima Concentrazione Inibente (MIC) per *Brachyspira hyodysenteriae* e *Actinobacillus pleuropneumoniae* fino a 50 -100 volte il livello batteriostatico per lo *Staphylococcus aureus*. La distribuzione delle MIC della tiamulina per la *Brachyspira hyodysenteriae* è bimodale, suggerendo una

ridotta sensibilità di alcuni ceppi alla tiamulina. A causa di difficoltà tecniche, la sensibilità della *Lawsonia intracellularis* è difficile da testare *in vitro*.

5.2 Informazioni farmacocinetiche

Suini

Dopo somministrazione orale la tiamulina idrogeno fumarato è ben assorbita nel suino (oltre il 90%) e si distribuisce largamente in tutto il corpo. Dopo una singola dose orale di 10 mg e 25 mg di tiamulina/kg di peso corporeo la C_{max} nel siero è stata rispettivamente di 1,03 µg/ml e 1,82 µg/ml mediante saggio microbiologico e la T_{max} è stata di 2 ore per entrambi i dosaggi. E' stato dimostrato che la tiamulina si concentra nel polmone, nei leucociti polimorfonucleati e anche nel fegato, dove viene metabolizzata ed escreta (70-85%) con la bile, mentre la parte rimanente viene escreta per via renale (15-30%). Il legame con le proteine sieriche è approssimativamente del 30%. La tiamulina che non è stata né assorbita né metabolizzata, procede nell'intestino fino al colon. È stato stimato che il colon contiene concentrazioni di tiamulina pari a 3,41 µg/ml a seguito di somministrazione di tiamulina idrogeno fumarato a 8,8 mg/kg peso vivo.

Polli

Dopo somministrazione orale la tiamulina idrogeno fumarato è ben assorbita nel pollo (70-95%) e raggiunge picchi di concentrazione in 2-4 ore (T_{max} 2,85 ore).

Dopo somministrazione di una singola dose di 50 mg tiamulina idrogeno fumarato/kg peso vivo, la C_{max} è stata di 4,02 µg/ml nel siero mediante saggio microbiologico e, dopo una dose da 25 mg/kg, è stata di 1,86 µg/ml. Nell'acqua da bere, la concentrazione di 250 ppm (0,025%) di tiamulina idrogeno fumarato ha determinato un livello serico oscillante di 0,78 µg/ml (range 1,4-0,45 µg/ml) nell'arco di un periodo di trattamento di 48 ore e di 0,38 µg/ml (range 0,65-0,2 µg/ml) a 125 ppm (0,0125%) in polli di 8 settimane. Il legame con le proteine sieriche è approssimativamente del 45%.

La tiamulina si distribuisce largamente nel corpo ed è stato dimostrato che si concentra nel fegato e nei reni (siti di escrezione) e nel polmone (30 volte il livello nel siero). L'escrezione avviene principalmente mediante la bile (55-65%) e i reni (15-30%) per la maggior parte sottoforma di metaboliti microbiologicamente inattivi ed è piuttosto rapida, 99% della dose entro 48 ore.

Tacchini

Dopo una dose singola di 50 mg tiamulina idrogeno fumarato/kg peso vivo, i livelli serici di tiamulina idrogeno fumarato nei tacchini sono inferiori e danno una C_{max} di 3,02 µg/ml nel siero, laddove 25 mg/kg peso vivo danno 1,46 µg/ml. Queste sono raggiunte dopo 2-4 ore dalla somministrazione. Nei riproduttori, alla concentrazione di 0,025% di tiamulina idrogeno fumarato, il livello serico medio era 0,36 µg/ml (range 0,22-0,5 µg/ml). Il legame con le proteine sieriche è approssimativamente del 50%.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio

6.2 Incompatibilità principali

Non note.

6.3 Periodo di validità

Periodo di validità del medicinale veterinario confezionato per la vendita: 3 anni.

Periodo di validità dopo prima apertura del confezionamento primario: 3 mesi.

Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: la soluzione rimane stabile per 24 ore.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

6.5 Natura e composizione del confezionamento primario

Bustine in lamina di alluminio da 55,6 g e 111,2 g

Sacchi preformati da 1112 g e 5000 g

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del medicinale veterinario non utilizzato e dei rifiuti derivanti dal suo utilizzo

Il medicinale veterinario non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale veterinario devono essere smaltiti in conformità alle disposizioni di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Da completare a livello nazionale.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Da completare a livello nazionale.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Da completare a livello nazionale.

DIVIETO DI VENDITA, FORNITURA E/O IMPIEGO

Non applicabile.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTA-FOGLIETTO ILLUSTRATIVO COMBINATO

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO - ETICHETTA-
FOGLIETTO ILLUSTRATIVO COMBINATO**

SACCO IN LAMINATO DI ALLUMINIO

- 1. Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e del titolare dell'autorizzazione alla produzione responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione, se diversi**

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Da completare a livello nazionale.

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:

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

- 2. Denominazione del medicinale veterinario**

Denagard 450 mg/g granuli per uso in acqua da bere per suini, polli e tacchini
Tiamulina idrogeno fumarato

- 3. Indicazione del(i)principio(i) attivo(i) e degli altri ingredienti**

Ciascun g contiene:
Tiamulina idrogeno fumarato 450 mg

- 4. Forma farmaceutica**

Granuli per uso in acqua da bere.
Granuli di colore da bianco a giallo chiaro.

- 5. Confezioni**

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

- 6. Indicazioni**

Suini

- Trattamento della Dissenteria Suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* sensibile alla tiamulina.

- Trattamento della Spirochetosi Suina del Colon (colite) causata da *Brachyspira pilosicoli* sensibile alla tiamulina.
- Trattamento della Enteropatia Proliferativa del Suino (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis* sensibile alla tiamulina.
- Trattamento e metafilassi della Polmonite Enzootica da *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluse le infezioni complicate da *Pasteurella multocida* sensibile alla tiamulina.
- Trattamento della Pleuropolmonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibile alla tiamulina.

La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.

Polli

- Trattamento e metafilassi della Malattia Cronica Respiratoria causata da *Mycoplasma gallisepticum* e delle Aersacculiti e Sinoviti Infettive causate da *Mycoplasma synoviae* sensibili alla tiamulina.

La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.

Tacchini

- Trattamento e metafilassi delle Sinusiti e Aersacculiti Infettive causate da *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis* sensibile alla tiamulina.

La presenza della patologia nell'allevamento deve essere accertata prima dell'utilizzo del prodotto.

7. Contrindicazioni

Non usare in suini e avicoli che potrebbero essere stati trattati con prodotti contenenti monensina, narasina o salinomina durante o almeno 7 giorni prima o dopo il trattamento con tiamulina. Ne possono conseguire grave rallentamento della crescita o morte.

Non usare in casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

8. Reazioni avverse

In occasioni molto rare, nei suini, si possono manifestare eritema o un lieve edema della cute in seguito alla somministrazione di tiamulina.

La frequenza delle reazioni avverse è definita usando le seguenti convenzioni:

- molto comuni (più di 1 su 10 animali trattati manifesta reazioni avverse)
- comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 100 animali trattati)
- non comuni (più di 1 ma meno di 10 animali su 1.000 animali trattati)
- rare (più di 1 ma meno di 10 animali su 10.000 animali trattati)
- molto rare (meno di 1 animale su 10.000 animali trattati, incluse le segnalazioni isolate).

Se dovessero manifestarsi effetti collaterali, anche quelli che non sono già menzionati in questa etichetta o si ritiene che il medicinale non abbia funzionato, si prega di informarne il medico veterinario.

9. Specie di destinazione

Suini
Polli
Tacchini

10. Posologia per ciascuna specie, via e modalità di somministrazione

Per uso in acqua da bere.

Guida alla preparazione di soluzioni del prodotto:

Quando si devono medicare grandi volumi di acqua, preparare prima una soluzione concentrata da diluire poi fino alla concentrazione finale richiesta.

Si devono preparare soluzioni fresche di acqua da bere medicata con tiamulina ogni giorno.

Per assicurare un dosaggio corretto, il peso corporeo degli animali deve essere determinato nel modo più accurato possibile per evitare sottodosaggi. L'assunzione di acqua medicata dipende dalle condizioni cliniche dell'animale. Aggiustare di conseguenza la concentrazione di tiamulina al fine di ottenere il corretto dosaggio.

La dose di prodotto da incorporare deve essere stabilita con la formula seguente:

$$\frac{\text{Dose (mg di prodotto per kg di peso vivo per giorno)} \times \text{Peso corporeo medio (kg) degli animali da trattare}}{\text{Consumo di acqua gioraliero medio (l) per animale per giorno}} = \text{___ mg di prodotto per litro di acqua da bere}$$

Suini

- i) per il trattamento della Dissenteria Suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.
La dose è 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente nella acqua da bere per 3 - 5 giorni consecutivi in base alla gravità dell'infezione e/o alla durata della patologia.
- ii) per il trattamento della Spirochetosi Suina del Colon (colite) causata da *Brachyspira pilosicoli*.
La dose è 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente nella acqua da bere per 3-5 giorni consecutivi in base alla gravità dell'infezione e/o alla durata della patologia.
- iii) per il trattamento della Enteropatia Proliferativa del Suino (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis*.
La dose è 8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente nell'acqua da bere per 5 giorni consecutivi
- iv) per il trattamento e metafilassi della Polmonite Enzootica da *Mycoplasma hyopneumoniae*, incluse le infezioni complicate da *Pasteurella multocida* sensibile alla tiamulina.
La dose è 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 44,4 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente per 5 giorni consecutivi.
- v) per il trattamento della Pleuropolmonite causata da *Actinobacillus pleuropneumoniae* sensibile alla tiamulina.
La dose è 20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 44,4 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrata giornalmente per 5 giorni consecutivi

Polli

Per il trattamento e metafilassi della Malattia Cronica Respiratoria causata da *Mycoplasma gallisepticum* e delle Aerosacculiti e Sinoviti Infettive causate da *Mycoplasma synoviae*.

Il dosaggio è 25 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 55,6 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrato giornalmente per un periodo di 3-5 giorni consecutivi.

Tacchini

Per il trattamento e metafilassi delle Sinusiti e Aersacculiti Infettive causate da *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* e *Mycoplasma meleagridis*.

Il dosaggio è 40 mg tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 88,9 mg di prodotto)/kg peso vivo somministrato giornalmente per un periodo di 3 - 5 giorni consecutivi.

11. Avvertenze per una corretta somministrazione

Al fine di evitare interazioni tra ionofori e tiamulina, il veterinario e l'allevatore devono verificare che l'etichetta del mangime non riporti un contenuto di salinomicina, monensina e narasina.

In caso di polli e tacchini, al fine di evitare interazioni tra ionofori non compatibili quali monensina, narasina e salinomicina con tiamulina, occorre informare il mangimificio che rifornisce il mangime destinato a questi animali riguardo il prossimo uso di tiamulina affinché questi anticoccidici non siano inclusi o contaminino il mangime. Testare il contenuto di ionofori del mangime prima dell'uso se si sospetta questo tipo di contaminazione.

In caso di interazione, sospendere immediatamente la somministrazione dell'acqua medicata con tiamulina e sostituire con acqua da bere fresca. Il mangime contaminato va rimosso e sostituito con mangime non contenente ionofori incompatibili con tiamulina.

12. Tempi di attesa

Suini:

Carne e visceri 2 giorni (8,8 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 19,6 mg di prodotto)/kg peso vivo)

Carne e visceri 4 giorni (20 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 44,4 mg di prodotto)/kg peso vivo)

Polli:

Carne e visceri: 2 giorni

Uova: zero giorni

Tacchini:

Carne e visceri: 6 giorni

13. Particolari precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C.

Non usare questo medicinale veterinario dopo la data di scadenza riportata sull'etichetta dopo SCAD.

14. Avvertenze speciali

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

Animali con ridotta assunzione di acqua e/o debilitati devono essere trattati per via parenterale.

L'assunzione di acqua può risultare ridotta durante la somministrazione di tiamulina agli avicoli. Questo sembra essere dipendente dalla concentrazione in quanto 500 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 1,11 g di prodotto) in 4 litri di acqua riducono l'assunzione approssimativamente del 10% laddove 500 mg di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 1,11 g di prodotto) in 2 litri di acqua riducono l'assunzione approssimativamente del 15% nei polli. Ciò non sembra avere alcun effetto avverso sulla performance complessiva dell'animale o sull'efficacia del medicinale veterinario tuttavia occorre monitorare l'assunzione di acqua ad intervalli frequenti, soprattutto nella stagione calda.

Questo è ancora più evidente nel tacchino in cui si ha una riduzione del 20% circa, pertanto si raccomanda di non eccedere la concentrazione di 500 mg di tiamulina idrogeno fumarato in 2 litri di acqua da bere.

Precauzioni speciali per l'impiego negli animali:

L'uso del prodotto deve essere basato su test di sensibilità dei batteri isolati dall'animale. Se questo non è possibile, basare la terapia su informazioni epidemiologiche locali (a livello regionale, di allevamento) sulla sensibilità dei batteri bersaglio.

Un utilizzo improprio del medicinale veterinario può condurre ad un aumento della prevalenza dei batteri resistenti alla tiamulina.

Precauzioni speciali che devono essere adottate dalla persona che somministra il medicinale veterinario agli animali:

Nella manipolazione del medicinale veterinario si dovrà utilizzare una speciale attrezzatura protettiva composta da occhiali di sicurezza e guanti al fine di evitare la contaminazione degli occhi e ed il contatto con la pelle dell'utilizzatore. A causa delle proprietà irritanti, si raccomanda inoltre di indossare una maschera antipolvere per ridurre al minimo l'esposizione all'inalazione.

In caso di esposizione o versamento sulla cute accidentali, lavare la parte esposta con acqua e sapone. In caso di versamento accidentale negli occhi, sciacquare gli occhi con acqua tenendoli aperti.

In caso di ingestione, rivolgersi immediatamente ad un medico mostrandogli l'etichetta.

Le persone con nota ipersensibilità alla tiamulina devono somministrare il medicinale veterinario con cautela.

Gravidanza ed allattamento:

Può essere usato nei suini durante la gravidanza e l'allattamento.

Ovodeposizione:

Può essere usato in galline ovaiole e polli e tacchini riproduttori.

Interazione con altri medicinali veterinari ed altre forme d'interazione:

La tiamulina ha dimostrato interazione con gli ionofori quali monensina, salinomicina e narasina da cui possono conseguire sintomi non distinguibili da una intossicazione da ionofori. Gli animali non devono essere trattati con prodotti contenenti monensina, salinomicina o narasina durante o per almeno sette giorni prima o dopo il trattamento con tiamulina. Ne possono conseguire grave rallentamento della crescita, atassia, paralisi o morte.

Nel caso si manifestassero sintomi di interazione, sospendere immediatamente sia la somministrazione dell'acqua medicata con tiamulina che la somministrazione del mangime contaminato con ionoforo. Il mangime va rimosso e sostituito con mangime fresco non contenente gli anticoccidici monensina, salinomicina o narasina.

L'uso concomitante di tiamulina e anticoccidici ionofori divalenti lasalocid e semduramicina non sembra causare alcuna interazione, tuttavia l'uso concomitante di maduramicina può causare rallentamento della crescita da lieve a moderato nei polli. Questa situazione è transitoria ed il recupero avviene normalmente entro 3-5 giorni dalla sospensione del trattamento con tiamulina.

Sovradosaggio (sintomi, procedure d'emergenza, antidoti) se necessario:

Singole dosi orali di 100 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso vivo nei suini hanno causato iperpernea e dolori addominali. Con 150 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg di peso vivo non si sono osservati effetti sul SNC ad esclusione di sedazione. Con 55 mg di tiamulina idrogeno fumarato/kg peso vivo somministrati per 14 giorni si sono manifestati salivazione transitoria e leggera irritazione gastrica. Si ritiene che la tiamulina idrogeno fumarato abbia un adeguato indice terapeutico nel suino e non è stata stabilita una dose minima letale.

Negli avicoli, l'indice terapeutico della tiamulina idrogeno fumarato è relativamente elevato e la probabilità di un sovradosaggio è considerata remota, soprattutto per somministrazione in acqua da bere, pertanto l'assunzione di tiamulina idrogeno fumarato viene ridotta solo in caso di somministrazioni di concentrazioni elevate inappropriate. La DL_{50} è di 1090 mg/kg peso vivo e di 840 mg/kg di peso vivo per i tacchini.

I sintomi clinici di tossicità acuta nei polli sono – vocalizzazione, mioclonie e decubito laterale, e nei tacchini – mioclonie, decubito laterale o dorsale, salivazione e ptosi.

In caso di manifestazione di sintomi di intossicazione, rimuovere immediatamente l'acqua medicata e sostituirla con acqua fresca.

Incompatibilità:

Non note.

15. Precauzioni particolari da prendere per lo smaltimento del prodotto non utilizzato o degli eventuali rifiuti

Smaltire i rifiuti secondo le disposizioni locali.

16. Data dell'ultima revisione dell'etichetta

Da completare a livello nazionale.

17. Altre informazioni

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Per ulteriori informazioni sul medicinale veterinario, si prega di contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

18. La scritta “solo per uso veterinario” e condizioni o limitazioni relative a fornitura ed impiego, se pertinente
--

Solo per uso veterinario. Da vendere solo su prescrizione medico veterinaria in triplice copia non ripetibile.

19. La scritta “tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini”
--

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

20. Data di scadenza

SCAD. {mese/anno}

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore: 3 mesi.

Periodo di validità dopo diluizione o ricostituzione conformemente alle istruzioni: la soluzione rimane stabile per 24 ore.

21. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Da completare a livello nazionale.

22. Numero del lotto di fabbricazione
--

Lotto {numero}