

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, paskirties gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

Valstybė narė ES / EEE	Registruotojai	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis (- ys)	Naudojimo būdas
Austrija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės	Kiaulės, vištos, kalakutai	Per burną
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgija	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės	Per burną
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgija	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu	Vištos, kalakutai	Per burną
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgija	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos, kalakutai	Per burną
Čekijos Respublika	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, dedeklės, veisliniai paukščiai), kalakutai (penimi ir veisliniai paukščiai)	Per burną
Suomija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės	Kiaulės	Naudoti per burną su geriamuoju vandeniu
Vokietija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 45% Granulat	Tiamulino vandenilio fumaratas	45 % w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulės	Kiaulės, vištos, kalakutai	Su geriamuoju vandeniu

Valstybė narė ES / EEE	Registruotojai	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis (- ys)	Naudojimo būdas
Vokietija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 45% Oral	Tiamulino vandenilio fumaratas	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulės	Kiaulės	Naudoti su geriamuoju vandeniu ar lesalu
Graikija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos, kalakutai	Per burną
Vengrija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos, kalakutai	Su geriamuoju vandeniu
Italija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	DENAGARD 45%	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos	Per burną
Latvija	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovėnija	Denagard 45% WSG	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Vandenyje tirpios granulės	Kiaulės, vištos, kalakutai	Su geriamuoju vandeniu
Lietuva	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovėnija	DENAGARD 45 %, vandenyje tirpios granulės	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g, atitinkantys 365 mg/g tiamulino	Vandenyje tirpios granulės	Kiaulės, vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, dedeklės, veisliniai paukščiai), kalakutai (kalakučiai ir veisliniai paukščiai)	Per burną

Valstybė narė ES / EEE	Registruotojai	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis (- ys)	Naudojimo būdas
Nyderlandai	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granuliatas naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos	Per burną
Lenkija	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovėnija	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės	Kiaulės, vištos, kalakutai	Naudoti per burną
Portugalija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės naudoti per burną	Kiaulės, vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, dedeklės, veisliniai paukščiai), kalakutai (penimi ir veisliniai paukščiai)	Naudoti per burną su geriamuoju vandeniu
Rumunija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 45%	Tiamulino vandenilio fumaratas	45 mg tiamulino vandenilio fumarato /g vaisto	Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, dedeklės, veisliniai paukščiai), kalakutai (kalakučiukai ir veisliniai paukščiai)	Su geriamuoju vandeniu
Slovakija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės geriamajam vandeniui	Kiaulės, vištos (broileriai, pakaitinės vištaitės, dedeklės, veisliniai paukščiai), kalakutai	Per burną

Valstybė narė ES / EEE	Registruotojai	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis (- ys)	Naudojimo būdas
Ispanija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Jungtinė Karalystė	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulino vandenilio fumaratas	450 mg/g	Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos, kalakutai	Per burną

II priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto
aprašą, ženklimą ir informacinį lapelį**

Denagard 45% ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įžanga

Denagard 45% ir susiję pavadinimai – tai kiaulėms, vištoms ir kalakutams skirti su geriamuoju vandeniu naudojami granuliu formos veterinariniai vaistai, kurių viename grame yra 450 mg veikliosios medžiagos tiamulino vandenilio fumarato. Tiamulino vandenilio fumaratas yra bakteriostatinis pusiau sintetinis antibiotikas, priskiriamas prie pleuromutilinų grupės antibiotikų, kuris veikia ribosomų lygmeniu ir slopina bakterijų baltymų sintezę. Nustatyta, kad tiamulinas *in vitro* stipriai veikia kiaulių ir paukščių ligas sukeliančias mikoplazmas, taip pat gramteigiamus aerobus (streptokokus ir stafilokokus), anaerobus (klostridijas), gramneigiamus anaerobus (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ir gramneigiamus aerobus (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida*).

2015 m. rugpjūčio 25 d. Vokietija Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP) (Europos vaistų agentūrai) pateikė pranešimą dėl kreipimosi pagal Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnio 1 dalį dėl Denagard 45% ir susijusių pavadinimų (toliau – Denagard 45%). Vokietija kreipėsi šiuo klausimu dėl ES valstybių narių priimtų skirtingų nacionalinių sprendimų, kurie lėmė Denagard 45% preparato informacinių dokumentų skirtumus.

Pagrindinės sritys, kuriose esami preparato informaciniai dokumentai skyrėsi, susijusios su paskirties gyvūnų rūšimis, indikacijomis, dozavimu ir išlauka.

2. Turimų duomenų aptarimas

Paskirties gyvūnų rūšis kiaulės, indikacijos ir dozavimas

Tiamulinui jautrių *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos gydymas. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad bandoje yra šia liga sergančių gyvūnų.

- Dozė. 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama su geriamuoju vandeniu kiaulėms kasdien 3–5 dienas iš eilės, atsižvelgiant į infekcijos sunkumą ir (arba) ligos trukmę.

B. hyodysenteriae sukeltos kiaulių dizenterijos gydymo indikacija buvo iš naujo įvertinta peržiūrint literatūrą ir bendrovių atliktų *in vitro* jautrumo tyrimų duomenis bei senus klinikinius tyrimus.

Ištyrus Europoje 1990–2012 m. surinktus izolatus, mažiausia inhibitorinė koncentracija (MIK) svyravo nuo $\leq 0,016$ iki >16 $\mu\text{g/ml}$, MIK_{50} – nuo $\leq 0,063$ iki 4 $\mu\text{g/ml}$, o MIK_{90} – nuo $\leq 0,016$ iki >16 $\mu\text{g/ml}$. Epidemiologinė ribinė vertė arba laukinio tipo bakterijų MIK buvo maždaug $0,5$ $\mu\text{g/ml}$, o atsparių bakterijų MIK vertės prasidėjo nuo $>2,0$ $\mu\text{g/ml}$. Didesnės įvairiose ES valstybėse narėse surinktus *B. hyodysenteriae* izolatus veikiančios MIK vertės kelia nerimą, nes rinkoje likusios vos kelios antimikrobinės medžiagos, kuriomis galima gydyti kiaulių dizenteriją.

Klinikinis veiksmingumas gydant *B. hyodysenteriae* sukeltą kiaulių dizenteriją buvo įrodytas atlikus du dirbtinės infekcijos tyrimus ir šešių lauko tyrimų seriją. Atliekant šiuos tyrimus, vaisto dozės buvo išreikštos jo koncentracija geriamajame vandenyje. Faktinės dozės mg/kg kūno svorio galima tik apytikriai apskaičiuoti. Naudojant 60 milijoninių dalių tiamulino vandenilio fumarato (tai atitinka 8–9 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio) 3–5 dienas iš eilės, infekuotų kiaulių būklė pagal

klinikines vertinamąsias baigtis, patologinius požymius ir *B. hyodysenteriae* išnaikinimo rodiklius reikšmingai pagerėjo.

Remdamasis šiais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad Denagard 45%, naudojamas po 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio 3–5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant *B. hyodysenteriae* sukeltą kiaulių dizenteriją.

Tiamulinui jautrių *Brachyspira pilosicoli* sukeltos kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozės (kolito) gydymas. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad bandoje yra šia liga sergančių gyvūnų.

- Dozė. 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama su geriamuoju vandeniu kiaulėms kasdien 3–5 dienas iš eilės, atsižvelgiant į infekcijos sunkumą ir (arba) ligos trukmę.

B. pilosicoli sukeltos kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozės (kolito) indikacija buvo pagrįsta *in vitro* jautrumo tyrimų duomenimis ir lauko tyrimais.

B. pilosicoli jautrumas tiamulinui buvo tiriamas atliekant tris tyrimus.

Buvo ištirti Švedijoje surinkti 93 *B. pilosicoli* izoliatai (Pringle et al., 2006 m.¹), Jungtinėje Karalystėje, Ispanijoje ir Vokietijoje surinkti 33 izoliatai (2008 m. registruotojo bendrovės atlikto tyrimo duomenys) ir 2002–2010 m. Švedijoje surinkti 324 izoliatai (Pringle et al., 2012 m.²). Atlikus šiuos tyrimus, MIK vertės svyravo nuo ≤0,008 iki 64 µg/ml, MIK₅₀ – nuo ≤0,062 iki 0,125 µg/ml, o MIK₉₀ – nuo 0,25 iki 8 µg/ml. Epidemiologinė ribinė vertė arba laukinio tipo bakterijų MIK buvo maždaug ≤0,25 µg/ml, o atsparių bakterijų MIK vertės prasidėjo nuo 0,5 µg/ml (pirmos pakopos mutantų) ir 4,0 µg/ml (antros pakopos mutantų) (2008 m. registruotojo bendrovės atlikto tyrimo duomenys).

Klinikinis veiksmingumas gydant *B. pilosicoli* sukeltą kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozę (kolitą) buvo įrodytas atlikus tris lauko tyrimus. Po 100 milijoninių dalių (tai atitinka 5 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio) į geriamąjį vandenį įterpiamas ir 8 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio dozėmis naudojamas tiamulinas buvo naudojamas 5–10 dienų. Gyvūnų būklė pagal klinikines vertinamąsias baigtis, kaip antai viduriavimo vertinimo skalę, pašarų konversijos efektyvumą, vidutinį paros priesvorį, reikšmingai pagerėjo, o bakterijų išsiskyrimas į aplinką buvo visiškai sustabdytas (tirta ne visų tyrimų metu). Konkrečių dirbtinio užkrėtimo tyrimų neatlikta.

Remdamasis šiais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad Denagard 45%, naudojamas po 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio 3–5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant *B. pilosicoli* sukeltą kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozę (kolitą).

Tiamulinui jautrių *Lawsonia intracellularis* sukeltos kiaulių proliferacinės enteropatijos (ileito) gydymas. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad bandoje yra šia liga sergančių gyvūnų.

- Dozė. 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama su geriamuoju vandeniu kiaulėms kasdien 5 dienas iš eilės.

L. intracellularis sukeltos kiaulių proliferacinės enteropatijos (ileito) gydymo indikacija buvo pagrįsta *in vitro* jautrumo tyrimo duomenimis, dirbtinės infekcijos tyrimais ir lauko tyrimu.

Ištirti *L. intracellularis* jautrumą yra sunku, nes tai yra obligatinis intraceliulinis organizmas. *In vitro* jautrumo tyrimų duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti šią indikaciją, nėra daug. McOrist et al. (1995)³

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.

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.

ištyrė trijų padermių *L. intracellularis* ir nustatė, kad tiamulino intraceliulinė mažiausia inhibitorinė koncentracija (iMIK) ir ekstraceliulinė mažiausia inhibitorinė koncentracija (eMIK) yra 4 µg/ml. Ištyrę kitos padermės *L. intracellularis*, McOrist ir Gebhart (1995)⁴ nustatė, kad jas veikianti intraceliulinė mažiausia baktericidinė koncentracija (iMBK) yra <2 µg/ml. Wattanaphansak et al. (2009)⁵ ištyrė 10 *L. intracellularis* izoliatų (šešis – iš JAV, keturis – iš Europos). iMIK₅₀ buvo 0,125 µg/ml, iMIK₉₀ – 0,125 µg/ml, o iMIC vertės svyravo nuo 0,125 iki 0,5 µg/ml. eMIK₅₀ buvo 4,0 µg/ml, eMIK₉₀ – 8,0 µg/ml, o eMIK vertės svyravo nuo 1,0 iki 32 µg/ml. Atsižvelgiant į visus turimus duomenis, epidemiologinė ribinė vertė buvo 0,5 µg/ml, o mažiau jautrių padermių – maždaug ≥2,0 µg/ml. Šiuo metu dar yra ištirti izoliatai iš Korėjos (Yeh et al., 2011)⁶, Brazilijos ir Tailando (registruotojo bendrovės atlikto tyrimo duomenys, 2016 m.). Kai kurių Korėjoje ir Tailande surinktų izoliatų iMIK vertės gali būti didesnės už anksčiau Wattanaphansak et al. (2009) ES ir JAV nustatytas vertes. Tai leidžia manyti, kad pavienių *Lawsonia* padermių bakterijų jautrumas gali būti sumažėjęs, bet, kadangi ES negauta pranešimų apie nepageidaujamus reiškinius, susijusius su nesėkmingu ileito gydymu, galima teigti, kad toks sumažėjęs jautrumas nėra plačiai paplitęs ES. Visos nustatytos ES išskirtų *Lawsonia* padermių bakterijų tiamulino MIK vertės yra mažesnės už apytikriai apskaičiuotą 0,63 µg/ml tiamulino koncentraciją gaubtinėje žarnoje.

Klinikinis veiksmingumas gydant *L. intracellularis* sukeltą kiaulių proliferacinę enteropatiją (ileitą) buvo įrodytas atliktus tris dirbtinės infekcijos tyrimus ir vieną lauko tyrimą. Atliekant šiuos tyrimus, vaisto dozės buvo išreikštos jo koncentracija geriamajame vandenyje. Apytikriai apskaičiuotos faktinės dozės (mg/kg kūno svorio) siekė 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio. Tokias vaisto dozes naudojant penkias dienas, gyvūnų būklė pagal kliniškes vertinamąsias baigtis (pvz., pašarų konversijos efektyvumą, vidutinį paros priesvorį, viduriavimo vertinimo skalę) ir patologinius požymius reikšmingai pagerėjo, nors visiškai išnaikinti *L. intracellularis* nepavyko.

Remdamasis šiais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad Denagard 45%, naudojamas po 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio 5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant *L. intracellularis* sukeltą kiaulių proliferacinę enteropatiją (ileitą).

Mycoplasma hyopneumoniae sukeltos enzootinės pneumonijos, įskaitant tiamulinui jautrių *Pasteurella multocida* sukeltas infekcijų komplikacijas, gydymas ir metafilaktika. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad bandoje yra šia liga sergančių gyvūnų.

- Dozė. 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama kasdien 5 dienas iš eilės.

M. hyopneumoniae sukeltos enzootinės pneumonijos, įskaitant *P. multocida* sukeltas infekcijų komplikacijas, gydymo ir metafilaktikos indikacija buvo pagrįsta *in vitro* jautrumo tyrimų duomenimis, surinktais vykdant europinį projektą „MycoPath I“, taip pat registruotojo bendrovės atliktais klinikiniais tyrimais ir literatūra.

Nustatyta, kad tiamulinas labai stipriai veikia Europoje surinktus *M. hyopneumoniae* izolatus – MIK₅₀ siekė 0,016 µg/ml, MIK₉₀ – 0,062 µg/ml, o MIK vertės svyravo nuo 0,002 iki 0,125 µg/ml (projektas „MycoPath I“, 2014 m.). Kitų 1997–2014 m. atliktų tyrimų rezultatai buvo panašūs: MIK₅₀ svyravo nuo ≤0,015 iki 0,06 µg/ml, MIK₉₀ – nuo 0,031 iki 0,125 µg/ml, o MIK vertės siekė 0,002–0,125 µg/ml. Šių tyrimų metu nustatyti *M. hyopneumoniae* jautrumo tiamulinui ypatumai buvo tokie pat, kaip laukinio tipo bakterijų, o tai rodo, kad per tirtą laikotarpį neišsivystė joks atsparumas šiam vaistui.

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.

Vaisto veiksmingumas gydant *M. hyopneumoniae* sukeltą enzootinę pneumoniją buvo tiriamas atliekant du dirbtinės infekcijos tyrimus ir aštuonių lauko tyrimų seriją. Penkias dienas buvo naudojama po 8,8–20 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio. Nuspręsta, kad mažesnės 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio dozės užtikrina slopinamąjį (bakteriostatinį) poveikį MIK₉₀ lygmeniu. Didesnės su geriamuoju vandeniu naudojamos dozės užtikrino mikoplazmacidinį poveikį MIK₉₀ lygmeniu, sumažino plaučių pažeidimų ir kai kuriais atvejais išnaikino šias bakterijas.

Remdamasis šiais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad Denagard 45%, naudojamas po 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio 5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant *M. hyopneumoniae* sukeltą enzootinę pneumoniją, įskaitant *P. multocida* sukeltas infekcijas komplikacijas, ir taikant jų metafilaktiką.

Tiamulinui jautrių *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltos pleuropneumonijos gydymas. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad bandoje yra šia liga sergančių gyvūnų.

- Dozė. 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama kasdien 5 dienas iš eilės.

A. pleuropneumoniae sukeltos pleuropneumonijos indikacija buvo pagrįsta *in vitro* jautrumo tyrimų duomenimis ir dirbtinės infekcijos tyrimais.

Ištyrus izoliatus, kurie buvo surinkti Europoje 2009–2012 m. įgyvendinant projektą „VetPath III“, nustatytos tokios tiamulino MIK vertės: MIK₅₀ – 8,0 µg/ml, MIK₉₀ – 16 µg/ml, MIK – nuo 2,0 iki 16 µg/ml. Nuspręsta, kad MIK₅₀ yra didelė, bet ištirtų izolatų jautrumo tiamulinui ypatumai buvo tokie pat, kaip laukinio tipo bakterijų, o tai leidžia manyti, kad atsparumas šiam vaistui neišsivystė. Šias išvadas patvirtina atlikus tolesnius tyrimus (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova et al., 2011⁸) gauti duomenys: MIK₅₀ ir MIK₉₀ buvo atitinkamai 8 ir 16 µg/ml, o MIK vertės svyravo nuo 0,25–16 µg/ml iki 0,5–64 µg/ml. *A. pleuropneumoniae* veikiančios tiamulino MIK vertės yra didelės. Nepakitę jautrumo tiamulinui ypatumai leidžia manyti, kad lig šiol neišsivystė beveik joks bakterijų atsparumas šiam vaistui. Epidemiologinė ribinė vertė siekė 16 µg/ml, o tai atitinka šiuo metu patvirtintą Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) nustatytą standartą (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Atliekant dirbtinio užkrėtimo tyrimus, į geriamąjį vandenį buvo įterpiama po 120–180 milijoninių dalių tiamulino, o tai atitinka 20–40 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio. Naudojant mažesnes dozes (20 mg), buvo nustatytas su doze susijęs gyvūnų mirtingumo, vidutinio plaučių pažeidimų ploto ir pakartotinio *A. pleuropneumoniae* išskyrimo atvejų skaičiaus sumažėjimas, tačiau visiško klinikinio išgyjimo atvejų nenustatyta. Naudojant didesnes dozes (40 mg), gyvūnų mirties atvejų nenustatyta, plaučių pažeidimų vertinimas balais reikšmingai sumažėjo ir pakartotinai neišskirta *A. pleuropneumoniae*; tai patvirtina stiprų baktericidinį tokių vaisto dozių poveikį.

Remdamasis šiais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad Denagard 45%, naudojamas po 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio 5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant *A. pleuropneumoniae* sukeltą pleuropneumoniją.

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.

Paskirties gyvūnų rūšis vištos, indikacijos ir dozavimas

Mycoplasma gallisepticum sukeliamos lėtinės kvėpavimo ligos ir tiamulinui jautrių *Mycoplasma synoviae* sukeliamų oro maišų uždegimo ir infekcinio sinovito gydymas ir metafilaktika. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad pulke yra šia liga sergančių gyvūnų.

- Dozė. 25 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 55,6 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama kasdien 3–5 dienas iš eilės.

Su vištomis susijusios indikacijos buvo pagrįstos atliekant tris tyrimus surinktais *in vitro* jautrumo duomenimis ir įvairiais dirbtinės infekcijos ir lauko tyrimais.

Iš vištų ir kalakutų išskirtų *M. gallisepticum* ir *M. synoviae* *in vitro* jautrumas buvo tiriamas atliekant du tyrimus su 2005–2007 m. ir 2010–2013 m. ES valstybėse narėse surinktais izoliatais, taip pat atliekant vieną tyrimą su įvairiose pasaulio šalyse iki 1997 m. surinktais izoliatais. Senesniuose Europoje atliktų *M. gallisepticum* tyrimų duomenyse nurodytas platesnis MIK verčių intervalas ($\leq 0,004$ – > 256 µg/ml), MIK₅₀ siekė 0,008 µg/ml, o MIK₉₀ – 1 µg/ml. Buvo išskirtos trys skirtingos daugeliui vaistų atsparios padermės. *M. synoviae* MIK vertės svyravo nuo 0,004 iki 0,5 µg/ml, MIK₅₀ siekė 0,125 µg/ml, o MIK₉₀ – 0,25 µg/ml.

Ištyrus Europoje išskirtas naujesnes ir įvairiose pasaulio šalyse išskirtas senesnes *M. gallisepticum* padermes, MIK verčių intervalai buvo panašūs (0,001–0,037 µg/ml), MIK₅₀ siekė 0,001 ir 0,008 µg/ml, o MIK₉₀ – 0,025 ir 0,031 µg/ml. Atsparių padermių nenustatyta. *M. synoviae* MIK vertės svyravo nuo 0,05 iki 0,5 µg/ml, MIK₅₀ siekė 0,1 µg/ml, o MIK₉₀ – 0,25 µg/ml.

Siekiant pagrįsti *M. gallisepticum* sukeliamos lėtinės kvėpavimo ligos gydymo ir metafilaktikos indikaciją, buvo pateikti devyni senesni dirbtinės infekcijos tyrimai ir trys seni lauko tyrimai.

Atliekant dirbtinio užkrėtimo tyrimus, į geriamąjį vandenį buvo įterpiama po 60–250 milijoninių dalių tiamulino arba apytikriai 10–64,2 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio. Atliekant lauko tyrimus, tris dienas į geriamąjį vandenį buvo įterpiama po 125–250 milijoninių dalių tiamulino arba apytikriai 13,3–32,5 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio. Kai taikant prevenciją (metafilaktiką) paukščiams per skrandžio zondą buvo girdomos nedidelės 10 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio dozės, mikrobiologinių tyrimų rezultatai buvo puikūs, tačiau gydant sergančius paukščius, reikėjo gerokai didesnių vaisto dozių. Tris dienas naudojant tiamulino vandenilio fumaratą po 250 milijoninių dalių, paukščių būklė pagal klinikines vertinamąsias baigtis, patologinius požymius ir *M. gallisepticum* išnaikinimo rodiklius, reikšmingai pagerėjo.

Remdamasis šiais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad Denagard 45%, naudojamas po 25 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 55,6 mg vaisto)/kg kūno svorio 3–5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant *M. gallisepticum* sukeltą lėtinę kvėpavimo ligą ir taikant jos metafilaktiką.

Siekiant pagrįsti *M. synoviae* sukeliamų oro maišų uždegimo ir infekcinio sinovito gydymo ir metafilaktikos indikaciją, buvo pateikti du dirbtinės infekcijos tyrimai ir du seni bei vienas naujas lauko tyrimai. Atliekant dirbtinės infekcijos tyrimus, į geriamąjį vandenį buvo įterpiama po 60–250 milijoninių dalių tiamulino arba apytikriai 15,4–64,2 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio per parą. Atliekant lauko tyrimus, tris dienas į geriamąjį vandenį buvo įterpiama po 125–250 milijoninių dalių tiamulino arba apytikriai 12,7–59,7 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio per parą. Kai taikant prevenciją (metafilaktiką) paukščiams per skrandžio zondą buvo girdomos nedidelės 10 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio dozės, mikrobiologinių tyrimų rezultatai buvo puikūs, tačiau gydant sergančius paukščius, reikėjo gerokai didesnių vaisto dozių. Atliekant lauko tyrimus, naudojant pasiūlytą 25 mg/kg kūno svorio dozę maždaug atitinkančią tiamulino dozę, buvo pasiektas 100 proc. mikrobiologinis atsakas.

CVMP sutarė, kad nors, palyginti su *M. gallisepticum*, *M. synoviae* tyrimų duomenų nėra daug, turimos pateiktų tyrimų metu surinktos informacijos pakanka siekiant pagrįsti išvadą, kad Denagard 45%, naudojamas po 25 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 55,6 mg vaisto)/g kūno svorio 3–5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant *M. synoviae* sukeltus oro maišų uždegimą ir infekcinį sinovitą ir taikant jų metafilaktiką.

Paskirties gyvūnų rūšis kalakutai, indikacijos ir dozavimas

Tiamulinui jautrių *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ir *Mycoplasma meleagridis* sukeliama infekcinio sinusito ir oro maišų uždegimo gydymas ir metafilaktika. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad pulke yra šia liga sergančių gyvūnų.

- Dozė. 40 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 88,9 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama kasdien 3–5 dienas iš eilės.

Su kalakutais susijusios indikacijos buvo pagrįstos atliekant tuos pačius tris tyrimus, kurie buvo atlikti su vištomis, surinktais *in vitro* jautrumo duomenimis, taip pat negausiais *M. meleagridis* jautrumo duomenimis, vos keliais dirbtinės infekcijos ir lauko tyrimais ir keletu pranešimų apie pavienius atvejus, kurie buvo paskelbti 8-ojo dešimtmečio pabaigoje ir 9-ojo dešimtmečio pradžioje.

Iš kalakutų išskirtų *M. gallisepticum* ir *M. synoviae* jautrumo tiamulinui duomenys (MIK duomenys) apibendrinti ankstesniame skyriuje, pateikiant *in vitro* jautrumo tyrimų su vištomis duomenis. Prancūzijoje surinktų penkių *M. meleagridis* izoliatų MIK svyravo nuo 0,03 iki 0,06 µg/ml. Pastaruoju metu išskirti *M. meleagridis* sunku, nes šios bakterijos daugumoje veislinių paukščių pulkų buvo išnaikintos ir tik retais atvejais jų aptinkama lauko sąlygomis.

Infekcinio sinusito ir oro maišų uždegimo gydymo ir metafilaktikos indikacijos buvo pagrįstos trimis dirbtinės infekcijos tyrimais, kurie jau aptarti pateikiant su vištomis susijusius duomenimis, ir dviem lauko tyrimais. Tris dienas tiamulinas buvo girdomas paukščiams per skrandžio zondą arba įterpiamas į geriamąjį vandenį po 20–30 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio. Tiamuliną įterpiant į geriamąjį vandenį po 125, 250 arba 500 milijoninių dalių, apytikriai apskaičiuotos dozės svyravo nuo nedidelės 22 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio dozės iki didžiausios 102 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio dozės. Klinikiniai rezultatai šiek tiek skyrėsi ir nustatyta, kad įmaišius tiamulino, paukščiai išgėrė mažiau geriamojo vandens. Taikant prevenciją (metafilaktiką), pažeidimų vertinimo balais sumažėjimo ir mikrobiologiniai pakartotinio bakterijų išskyrimo atvejų skaičiaus sumažėjimo duomenys skyrėsi 55–100 proc., o taikant *M. gallisepticum* sukeltų ligų gydymą – 33–67 proc. Atliekant tolesnius tyrimus, taikant prevenciją, kai su geriamuoju vandeniu buvo naudojama pasiūlyta 40 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio dozė maždaug atitinkanti tiamulino dozė, buvo nustatytas 95 proc. pažeidimų vertinimo balais sumažėjimas, o taikant gydymą tokia vaisto doze – 74 proc. sumažėjimas. Pranešimai apie klinikinius atvejus leidžia manyti, kad, atliekant tyrimą Prancūzijoje, *M. synoviae* infekcijos buvo veiksmingai gydomos, o Vengrijoje ir Jungtinėje Karalystėje atlikti tyrimai parodė, kad *M. meleagridis* infekcijos taip pat buvo veiksmingai gydomos, t. y. sumažėjo klinikinių požymių, taip pat oro maišų uždegimo ir sinusito atvejų.

Remdamasis šiais duomenimis, CVMP priėjo prie išvados, kad Denagard 45%, naudojamas po 40 mg tiamulino vandenilio fumarato (t. y. 88,9 mg vaisto)/kg kūno svorio 3–5 dienas iš eilės, būtų veiksmingas gydant tiamulinui jautrių *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* and *Mycoplasma meleagridis* sukeltus infekcinį sinusitą ir oro maišų uždegimą ir taikant jų metafilaktiką.

Išlauka

Kiaulėms taikytinai išlaukai pagrįsti buvo pateikti tinkami geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkančio tyrimo duomenys, pagal kuriuos buvo galima nustatyti taikant du skirtingus dozavimo režimus valgomiesiems audiniams taikytiną išlauką. Dėl išlaukos naudojant mažesnę vaisto

dozę (8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio iki penkių dienų) buvo atliktas tyrimas su 20 kiaulių, kurios buvo gydomos lauko sąlygomis, vaistą įmaišant į geriamąjį vandenį. Praėjus 0, 24, 36 ir 48 valandoms po paskutinės vaisto dozės sugirdymo, buvo atlikta gyvūnų nekropsija ir, taikant dujų chromatografijos analizės metodą, atlikta visų kepenų analizė dėl 8- α -hidroksimutilino. Liekanų kepenyse duomenims buvo pritaikytas tiesinės regresijos modelis, naudojant WT1.4 skaičiavimo programą, ir buvo apskaičiuota 42 val. išlauka, kuri buvo suapvalinta iki dviejų parų.

Siekiant pagrįsti kiaulėms taikytiną išlauką naudojant didesnę vaisto dozę (20 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio iki penkių dienų), buvo pateiktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas, kurio metu buvo naudojamas biologiškai ekvivalentiškas vaistas, kurio viename mililitre buvo 125 mg tiamulino vandenilio fumarato (Tiamutin 12,5 % tirpalas). Kiaulės buvo gydomos numatyta vaisto doze ir paskerstos praėjus 24 valandoms, 3, 4, 5 ir 6 paroms po paskutinės vaisto dozės sugirdymo. Buvo paimti kiekvienos kiaulės kepenų ir raumenų audinių mėginiai, kurie buvo ištirti dėl 8- α -hidroksimutilino, taikant patvirtintą skysčių chromatografijos–dvigubos masių spektrometrijos metodą. Remiantis liekanų koncentracija kepenų audiniuose, naudojant WT1.4 skaičiavimo programą ir, vadovaujantis CVMP rekomendaciniu pranešimu „Išlaukos suderinimo metodai“ (angl. *Approach towards harmonisation of withdrawal periods*) (EMA/CVMP/036/95)⁹ nustačius, kad kiekio nustatymo ribos (KNR, angl. LOQ) nesiekiančios vertės atitinka ½ KNR, buvo apskaičiuota 4 parų išlauka.

Siekiant pagrįsti vištoms taikytiną išlauką, su vištomis dedeklėmis buvo atliktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas. Penkias dienas gyvūnai buvo girdomi geriamuoju vandeniu, į kurį buvo įmaišyta vidutinė 29 mg tiamulino vandenilio/kg kūno svorio dozė; ši dozė buvo didesnė už pagal šią indikaciją numatytą naudoti vaisto dozę (25 mg tiamulino vandenilio fumarato). Kiaušinių ėminiai buvo imami du kartus per parą. Praėjus 0 ir 8 valandoms ir 1, 2, 3 ir 5 paroms po gydymo nutraukimo buvo paskerstos atitinkamos paukščių grupės ir paimti jų raumenų (mišrūs krūtinės ir kojos raumenų audinių ėminiai), taip pat kepenų, odos ir poodinių riebalų ėminiai vaisto liekanų analizei atlikti. Remiantis liekanų koncentracija kepenyse, naudojant WT1.4 skaičiavimo programą, buvo apskaičiuota valgomiems audiniams taikytina 26,2 valandos išlauka, kuri buvo suapvalinta iki 2 parų. Vaisto liekanų koncentracija kiaušiniuose visais laiko momentais buvo mažesnė už mažiausią leidžiamąją liekanų koncentraciją (DLLK). Nors Tarptautinio bendradarbiavimo dėl veterinarinių vaistų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo programos (VICH) gairėse Nr. GL 48 dėl tyrimų, kuriais siekiama įvertinti veterinarinių vaistų metabolizmą ir liekanų kinetines savybes maistinių gyvūnų audiniuose ir žymenų liekanų mažėjimo tyrimų vaisto išlaukai nustatyti (angl. *Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods* (EMA/CVMP/VICH/463199/2009)), rekomenduojama kiaušinių ėminius tirti bent 12 parų po gydymo pabaigos, kitų dviejų tyrimų duomenys (vieno iš jo metu taikant mikrobiologinių tyrimų metodą buvo vertinamas į tiamuliną panašios medžiagos aktyvumas, o atliekant kitą tyrimą buvo vertinama bendra radioaktyviųjų liekanų koncentracija) rodo, kad didžiausia tiamulino koncentracija kiaušiniuose susidaro tuoj po to, kai užbaigiamas gydymas, todėl neabejojama, kad vėlesniais laiko momentais (vėliau nei vertinta atliekant pagrindinį liekanų mažėjimo tyrimą) tiamulino koncentracija kiaušiniuose nepadidės. Todėl kiaušiniams nustatyta 0 parų išlauka yra priimtina.

Siekiant pagrįsti kalakutų skerdienai ir subproduktams taikytiną išlauką, pateiktas GLP reikalavimus atitinkantis liekanų mažėjimo tyrimas. Gyvūnai buvo gydomi numatyta vaisto doze (40 mg tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio, naudojamas kasdien 5 dienas) ir paskersti praėjus 0 ir 8 valandoms ir 1, 2 ir 3 paroms po gydymo pabaigos, ir iš jų buvo paimti skeleto raumenų, odos ir poodinių riebalų bei kepenų audinių ėminiai. Išlauka buvo skaičiuojama remiantis liekanų koncentracija kepenyse ir taikant 99/95 toleravimo intervalą, kad būtų atsižvelgta į vieną liekanų koncentracijos

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

vertę, kuri 3-ią dieną po gydymo viršijo DLLK; naudojant WT1.4 skaičiavimo programą, buvo apskaičiuota 6 parų išlauka.

3. Naudos ir rizikos įvertinimas

Įžanga

Denagard 45% – tai kiaulėms, vištoms ir kalakutams skirtas su geriamuoju vandeniu naudojamas granulinių formos veterinarinis vaistas, kurio viename grame yra 450 mg tiamulino vandenilio fumarato. Šis vaistas įregistruotas 16 ES valstybių narių.

Atkreiptas dėmesys į tai, kad skiriasi skirtingose valstybėse narėse patvirtintuose Denagard 45% ir susijusių pavadinimų preparato informaciniuose dokumentuose pateikiama informacija, susijusi su, pvz., paskirties gyvūnų rūšimis, indikacijomis, dozavimu ir išlauka.

Naudos vertinimas

Šios kreipimosi procedūros metu buvo pateikta pakankamai duomenų toliau nurodytoms indikacijoms pagrįsti.

Kiaulės

- Tiamulinui jautrių *B. hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos gydymas.
- Tiamulinui jautrių *B. pilosicoli* sukeltos kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozės (kolito) gydymas.
- Tiamulinui jautrių *L. intracellularis* sukeltos kiaulių proliferacinės enteropatijos (ileito) gydymas.
- *M. hyopneumoniae* sukeltos enzootinės pneumonijos, įskaitant tiamulinui jautrių *P. multocida* sukeltas infekcijų komplikacijas, gydymas ir metafilaktika.
- Tiamulinui jautrių *A. pleuropneumoniae* sukeltos pleuropneumonijos gydymas.

Vištos

- *M. gallisepticum* sukeltos lėtinės kvėpavimo ligos ir tiamulinui jautrių *M. synoviae* sukeltamų oro maišų uždegimo ir infekcinio sinovito gydymas ir metafilaktika.

Kalakutai

- Tiamulinui jautrių *M. gallisepticum*, *M. synoviae* ir *M. meleagridis* sukeltamų infekcinio sinusito ir oro maišų uždegimo gydymas ir metafilaktika.

Rizikos vertinimas

Šios kreipimosi procedūros metu, atsižvelgiant į jos taikymo sritį, pateikta pakankamai duomenų toliau nurodytam vaisto dozavimui pagrįsti.

Kiaulės

- *B. hyodysenteriae* sukeliamą kiaulių dizenteriją arba *B. pilosicoli* sukeliamą kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozę (kolitas) – 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama su geriamuoju vandeniu kiaulėms kasdien 3–5 dienas iš eilės, atsižvelgiant į infekcijos sunkumą ir (arba) ligos trukmę.
- Didesnės įvairiose ES valstybėse narėse surinktus *B. hyodysenteriae* izoliatus veikiančios MIK vertės kelia nerimą, nes rinkoje likusios vos kelios antimikrobinės medžiagos, kuriomis galima gydyti kiaulių dizenteriją. *L. intracellularis* sukeliamą kiaulių proliferacinę enteropatiją – 8,8 mg

tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama su geriamuoju vandeniu kiaulėms kasdien 5 dienas iš eilės.

- *M. hyopneumoniae* sukelia enzootinė pneumonija, įskaitant *Pasteurella multocida* sukeliamas infekcijų komplikacijas, arba *A. pleuropneumoniae* sukelia pleuropneumoniją – 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama kasdien 5 dienas iš eilės.

Vištos

- *M. gallisepticum* sukelia lėtinė kvėpavimo liga ir *M. synoviae* sukeliami oro maišų uždegimas ir infekcinis sinovitas – 25 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 55,6 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama kasdien 3–5 dienas iš eilės.

Kalakutai

- *M. gallisepticum*, *M. synoviae* ir *M. meleagridis* sukeliami infekcinis sinusitas ir oro maišų uždegimas – 40 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 88,9 mg vaisto)/kg kūno svorio, naudojama kasdien 3–5 dienas iš eilės.

Rekomenduotos suderintos indikacijos ir dozavimo režimai nebuvo išplėsti, todėl, naudojant vaistą taip, kaip rekomenduojama preparato informaciniuose dokumentuose, jo poveikis aplinkai neturėtų padidėti.

Paprastai paskirties gyvūnai gerai toleruoja Denagard 45% ir į preparato informacinius dokumentus yra įtraukta atitinkama informacija. Pakenkti paskirties gyvūnų saugumui galima per neapdairumą tuo pat metu naudojant jonoforus, kaip antai monenziną, salinomyciną ir naraziną. Preparato informaciniai dokumentai papildyti su tuo susijusia formuluote.

Naudotojams kylantis pavojus susijęs su galimu vaisto patekimu į naudotojo akis ir išviršiniu poveikiu odai, kai vaistas ruošiamas naudoti. Į preparato informacinius dokumentus įtrauktos atitinkamos rekomendacijos šiai rizikai sumažinti.

Remiantis turimais liekanų mažėjimo duomenimis, rekomenduojami toliau nurodyti išlaukos laikotarpiai.

Kiaulės

- Skerdienai ir subproduktams – 2 paros (kai naudojama 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio).
- Skerdienai ir subproduktams – 4 paros (kai naudojama 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio).

Vištos

- Skerdienai ir subproduktams – 2 paros.
- Kiaušiniams – 0 parų.

Kalakutai

- Skerdienai ir subproduktams – 6 paros.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Suderintuose Denagard 45% preparato informaciniuose dokumentuose pateikta būtina informacija saugiam ir veiksmingam vaisto naudojimui užtikrinti, t. y. nurodyti tiksliniai patogenai, prevencijos indikacija pakeista metafilaktikos indikacija ir pateiktos aiškios rekomendacijos dėl vaisto dozių miligramais tiamulino vandenilio fumarato/kg kūno svorio pagal kiekvieną paskirties gyvūnui rūšį ir

indikaciją, taip pat rekomendacijos dėl racionalaus ES įregistruotų antimikrobinų veterinarinių vaistų naudojimo. Naudotojams rekomenduojama, ruošiant vaistą, laikytis atitinkamų atsargumo priemonių, kad išvengtų vaisto patekimo į savo organizmą. Į preparato informacinius dokumentus įtraukta kontraindikacija, susijusi su konkrečių jonoforų naudojimu. Siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, įvertinus turimus liekanų mažėjimo duomenis, buvo peržiūrėti išlaukos laikotarpiai.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Įrodyta, kad šis vaistas yra veiksmingas gydant *B. hyodysenteriae* sukeltą kiaulių dizenteriją, *B. pilosicoli* sukeltą kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozę (kolitą) ir *L. intracellularis* sukeltą kiaulių proliferacinę enteropatiją (ileitą). Didesnės įvairiose ES valstybėse narėse surinktus *B. hyodysenteriae* izoliatus veikiančios MIK vertės kelia nerimą, nes rinkoje likusios vos kelios antimikrobinės medžiagos, kuriomis galima gydyti kiaulių dizenteriją.

Taip pat įrodyta, kad Denagard 45% yra veiksmingas gydant *M. hyopneumoniae* sukeltą enzootinę pneumoniją, įskaitant *Pasteurella multocida* sukeltas infekcijų komplikacijas. Laikomasi nuomonės, kad šių patogenų atsparumo antibiotikams padėtis yra palanki. Denagard 45% taip pat yra veiksmingas gydant *A. pleuropneumoniae* sukeltą kiaulių pleuropneumoniją.

Duomenų apie rimtas nepageidaujamas reakcijas, išskyrus pasireiškiančias, kai kartu naudojami nesuderinami koksidiostatikų grupės jonoforai monenzinas, salinomocinas ir narazinas, yra nedaug. Įrodyta, kad, Denagard 45% nenaudojant kartu su šiais jonoforais, šis vaistas yra saugus ir veiksmingas gydant *M. gallisepticum*, *M. synoviae* ir (arba) *M. meleagridis* sukeltus vištų ir kalakutų oro maišų uždegimą, sinovitą ir sinusitą. Tiamuliną naudojant su geriamuoju vandeniu, vištos ir kalakutai gali išgerti mažiau vandens, ir į jį galima įterpti ne daugiau kaip 250 milijoninių dalių tiamulino.

Nuspręsta, kad naudotojams šis vaistas kelia nedidelę riziką; siekiant užtikrinti naudotojų saugumą, į preparato informacinius dokumentus buvo įtraukta atitinkama informacija.

Siekiant užtikrinti vartotojų saugumą, buvo nustatyti reikalavimus atitinkantys išlaukos laikotarpiai.

Apskritai nuspręsta, kad Denagard 45% naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, tačiau turi būti padaryti rekomenduojami preparato informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklinį ir informacinį lapelį

Kadangi

- CVMP laikėsi nuomonės, kad ši kreipimosi procedūra susijusi su veterinarinio vaisto aprašo, ženklinio ir informacinio lapelio suderinimu;
- CVMP peržiūrėjo registruotojų vertinti pateiktus veterinarinio vaisto aprašą, ženklinį ir informacinį lapelį ir apsvaistė visus apskritai pateiktus duomenis;

CVMP rekomendavo iš dalies keisti Denagard 45% ir I priede nurodytų susijusių pavadinimų, kurių veterinarinio vaisto aprašas, ženklinis ir informacinis lapelis išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimus.

III priedas

Veterinarinio vaisto aprašas, ženklinimas ir informacinis lapelis

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

Denagard, 450 mg/g granulės naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms, vištoms ir kalakutams

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Veikliosios medžiagos: tiamulino vandenilio fumarato 450 mg/g
(atitinka 365 mg/g tiamulino).

Pagalbinių medžiagų:

išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu.
Baltos arba šviesiai geltonos granulės.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Kiaulės.
Vištos.
Kalakutai.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Kiaulėms

i) Gydyti, esant kiaulių dizenterijai, sukeltai tiamulinui jautrių *Brachyspira hyodysenteriae*. Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta bandoje.

ii) Gydyti, esant kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozei (kolitui), sukeltai tiamulinui jautrių *Brachyspira pilosicoli*. Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta bandoje.

iii) Gydyti, esant kiaulių proliferacinei enteropatijai (ileitui), sukeltai tiamulinui jautrių *Lawsonia intracellularis*. Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta bandoje.

iv) Gydyti ir metafilaktikai, esant enzootinei pneumonijai, sukeltai tiamulinui jautrių *Mycoplasma hyopneumoniae*, įskaitant infekcijas, kurias komplikavo tiamulinui jautrios *Pasteurella multocida*. Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta bandoje.

v) Gydyti, esant pleuropneumonijai, sukeltai tiamulinui jautrių *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta bandoje.

Vištoms

Gydyti ir metafilaktikai, esant lėtinei kvėpavimo sistemos ligai, sukeltai tiamulinui jautrių *Mycoplasma gallisepticum*, ir oro maišų uždegimui bei infekciniam sinovitui, sukeltiems tiamulinui jautrių *Mycoplasma synoviae*. Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta pulke.

Kalakutams

Gdyti ir metafilaktikai, esant infekciniam sinusitui ir oro maišų uždegimui, sukeltiems tiamulinui jautrių *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ir *Mycoplasma meleagridis*. Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta pulke.

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti kiaulėms ir paukščiams, kurie gydymo tiamulinu metu arba mažiausiai septynias dienas prieš ar po gydymo galėtų gauti produktų, kurių sudėtyje yra monenzino, narazino ar salinomicino. Sąveika gali tapti ryškaus augimo sulėtėjimo ar mirties priežastimi.

Negalima naudoti, esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

Informacija apie tiamulino ir jonoforų sąveiką pateikta 4.8 p.

4.4. Specialieji išpėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Gyvūnus, kurie mažiau geria ir (arba) yra nusilpę, reikia gydyti parenteriniu būdu.

Tiamulinu gydomi paukščiai gali mažiau gerti. Atrodo, kad šis reiškinys priklauso nuo koncentracijos: vištoms duodant 500 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 1,11 g vaisto) 4 litruose vandens, vandens suvartojimas sumažėja maždaug 10 %, o duodant 500 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 1,11 g vaisto) 2 litruose vandens – 15 %. Nenustatyta, kad tai neigiamai veiktų bendrą paukščių būklę ar veterinarinio vaisto veiksmingumą, tačiau vandens suvartojimą būtina dažnai stebėti, ypač esant karštam orui. Kalakutams šis reiškinys dar ryškesnis, jiems būdingas maždaug 20 % sumažėjimas, todėl rekomenduojama neviršyti 500 mg tiamulino vandenilio fumarato 2 litruose geriamojo vandens koncentracijos.

4.5. Specialiosios naudojimo atsargumo priemonės

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Veterinarinį vaistą reikia skirti remiantis iš gyvūno išskirtų bakterijų jautrumo tyrimo rezultatais. Jeigu tai neįmanoma, gydant reikia atsižvelgti į vietos (regiono, ūkio) epidemiologinę informaciją apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Netinkamai naudojant veterinarinį vaistą gali padaugėti tiamulinui atsparių bakterijų.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojančiams vaistą gyvūnams

Naudojant veterinarinį vaistą, būtina dėvėti asmenines apsaugos priemones: apsauginius akinius ir pirštines, kad jo nepatektų į naudotojo akis arba ant odos. Kadangi veterinarinis vaistas pasižymi dirginamosiomis savybėmis, taip pat rekomenduojama dėvėti kaukę nuo dulkių, kad jo kuo mažiau patektų į kvėpavimo takus.

Sąlyčio atveju ar atsitiktinai išsiliejus ant odos, paveiktą vietą reikia plauti muilu su vandeniu. Atsitiktinai patekus į akis, atmerktas akis reikia plauti vandeniu.

Atsitiktinai prarijus, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti etiketę.

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas tiamulinui, šį veterinarinį vaistą turi naudoti apdairiai.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Labai retais atvejais, naudojus tiamuliną, kiaulėms gali pasireikšti odos eritema ar nedidelė edema.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (vieno gydymo metu nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Vaikingumas ir laktacija

Galima naudoti kiaulėms vaikingumo ir laktacijos metu.

Dedantys kiaušinius paukščiai

Galima naudoti kiaušinius dedančioms vištoms ir veisiamoms vištoms bei kalakutų patelėms.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nustatyta, kad tiamulinas sąveikauja su jonoforais, tokiais kaip monenzinas, salinomocinas ir narazinas, dėl ko gali pasireikšti jonoforinei toksikozei būdingi požymiai. Gydymo metu arba mažiausiai 7 dienas prieš ar po gydymo tiamulinu gyvūnams negalima duoti produkto, kurį sudėtyje yra monenzino, salinomocino ar narazino. Gali smarkiai sulėtėti augimas, pasireikšti ataksija, paralyžius ar mirtis.

Pasireiškus sąveikos požymiams, geriamojo vandens su tiamulinu, o taip pat jonoforais užteršto pašaro naudojimą reikia nutraukti. Pašarą reikia pašalinti ir pakeisti šviežiu pašaru, kurio sudėtyje nėra kokcidostatikų – monenzino, salinomocino ar narazino.

Kartu naudojant tiamuliną ir divalenčius jonoforinius kokcidostatikus – lazalocidą ir semduramiciną, sąveikos nepastebėta, tačiau kartu naudojant maduramiciną, gali lengvai arba vidutiniškai sulėtėti vištų augimas. Reiškiny yra laikinas ir nutraukus gydymą tiamulinu paprastai išnyksta per 3–5 dienas.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Tirpalo paruošimo nurodymai

Ruošiant didelius vandens su vaistu kiekius, pirma reikia paruošti koncentruotą tirpalą, o tada praskiesti iki reikiamos galutinės koncentracijos.

Kasdien būtina paruošti šviežius geriamojo vandens su tiamulinu tirpalus.

Norint užtikrinti tinkamą dozavimą, reikia kiek įmanoma tiksliau nustatyti kūno svorį, kad būtų išvengta nepakankamų dozių naudojimo. Vandens su vaistu suvartojimas priklauso nuo klinikinės gyvūnų būklės. Norint užtikrinti tinkamą dozavimą, tiamulino koncentraciją reikia atitinkamai koreguoti.

Norint išvengti jonoforų sąveikos su tiamulinu, veterinarijos gydytojas ar ūkininkas turi patikrinti, ar pašaro etiketėje nėra nurodyta sudėtyje esant salinomocino, monenzino ir narazino.

Siekiant išvengti sąveikos tarp nesuderinamų jonoforų monenzino, narazino bei salinomocino ir tiamulino, vištų ir kalakutų pašarų gamintojai turi būti informuoti apie tiamulino naudojimą, todėl pašaro sudėtyje neturi būti šių kokcidostatikų arba pašaras negali būti jais užterštas.

Esant bet kokiam įtarimui, kad pašarai gali būti užteršti, prieš naudojimą juos reikia iširti jonoforų atžvilgiu.

Pasireiškus sąveikos požymiams, geriamojo vandens su tiamulinu naudojimą reikia nedelsiant nutraukti ir vietoje jo duoti šviežio vandens. Užterštą pašarą nedelsiant reikia pašalinti ir pakeisti pašaru, kurio sudėtyje nėra su tiamulinu nesuderinamų jonoforų.

Tinkama įterpimo dozė apskaičiuojama pagal šią formulę:

$$\frac{\text{Dozė (mg vaisto kilogramui kūno svorio per parą)} \times \text{Vidutinis gydomų gyvūnų kūno svoris (kg)}}{\text{Vidutinis vieno gyvūno per parą suvartojamas vandens kiekis (litrais)}} = \text{mg vaisto litrai geriamojo vandens}$$

Kiaulėms

i) Gydyti, esant *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltai kiaulių dizenterijai.

Dozavimas: 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien su geriamuoju vandeniu, 3–5 dienas iš eilės, priklausomai nuo infekcijos sunkumo ir (arba) ligos trukmės.

ii) Gydyti, esant *Brachyspira pilosicoli* sukeltai kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozei (kolitui).

Dozavimas: 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien su geriamuoju vandeniu, 3–5 dienas iš eilės, priklausomai nuo infekcijos sunkumo ir (arba) ligos trukmės.

iii) Gydyti, esant *Lawsonia intracellularis* sukeltai kiaulių proliferacinei enteropatijai (ileitui).

Dozavimas: 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien su geriamuoju vandeniu, 5 dienas iš eilės.

iv) Gydyti ir metafilaktikai, esant *Mycoplasma hyopneumoniae* sukeltai enzootinei pneumonijai, įskaitant infekcijas, kurias komplikavo tiamulinui jautrios *Pasteurella multocida*.

Dozavimas: 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio kiekvieną dieną, 5 dienas iš eilės.

v) Gydyti, esant *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltai pleuropneumonijai.

Dozavimas: 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio kiekvieną dieną, 5 dienas iš eilės.

Vištoms

Gydyti ir metafilaktikai, esant *Mycoplasma gallisepticum* sukeltai lėtinei kvėpavimo sistemos ligai ir *Mycoplasma synoviae* sukeltam oro maišų uždegimui bei infekciniam sinovitui.

Dozavimas: 25 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 55,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien, 3–5 dienas iš eilės.

Kalakutams

Gydyti ir metafilaktikai, esant *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ir *Mycoplasma meleagridis* sukeltam infekciniam sinusitui ir oro maišų uždegimui.

Dozavimas: 40 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 88,9 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien, 3–5 dienas iš eilės.

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Sugirdytos vienkartinės 100 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato dozės kiaulėms sukėlė hiperpnėją ir diskomfortą pilve. Davus 150 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato, joks poveikis centrinei nervų sistemai, išskyrus raminaujį, nebuvo pastebėtas. Davus po 55 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato kiekvieną dieną 14 dienų iš eilės, pasireiškė laikinas seilėtekis ir

nežymus skrandžio sudirgimas. Laikoma, kad tiamulino vandenilio fumarato terapinis indeksas kiaulėms pakankamas, minimali mirtina dozė nenustatyta.

Tiamulino vandenilio fumarato terapinis indeksas paukščiams pakankamai didelis, o perdozavimo tikimybė laikoma nereikšminga, ypač todėl, kad duodant neįprastai didelę koncentraciją, sumažėja vandens, taigi ir tiamulino vandenilio fumarato suvartojimas. LD₅ vištoms yra 1090 mg/kg kūno svorio, o kalakutams – 840 mg/kg kūno svorio.

Klinikiniai ūmaus toksikumo simptomai vištoms yra vokalizacija, kloniniai traukuliai ir gulėjimas ant šono, o kalakutams – kloniniai traukuliai, gulėjimas ant šono ar nugaros, seilėtekis ir suglebimas.

Pasireiškus intoksikacijos požymiams, vandenį su vaistu būtina nedelsiant pašalinti ir pakeisti šviežiu vandeniu.

4.11. Išlauka

Kiaulėms

Skerdienai ir subproduktams – 2 paros (8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto/kg kūno svorio).

Skerdienai ir subproduktams – 4 paros (20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto/kg kūno svorio).

Vištoms

Skerdienai ir subproduktams – 2 paros.

Kiaušiniams – 0 parų.

Kalakutams

Skerdienai ir subproduktams – 6 paros.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: antibakterinės medžiagos sistemiam naudojimui, pleuromutilinai, tiamulinas.

ATCvet kodas: QJ 01 XQ 01.

Tiamulinas yra bakteriostatinis pusiau sintetinis antibiotikas, priklausantis antibiotikų pleuromutilinų grupei ir slopinančiai veikiantis bakterinių baltymų sintezę ribosomose.

5.1. Farmakodinaminės savybės

Nustatytas didelis tiamulino aktyvumas *in vitro* veikiant kiaulių ir paukščių *Mycoplasma* rūšis, taip pat gramteigiamus aerobus (streptokokus ir stafilokokus), anaerobus (klostridijas), gramneigiamus anaerobus (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) bei gramneigiamus aerobus (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida*).

Įrodyta, kad tiamulinas veikia 70S ribosomose. Pirminė jo prisijungimo vieta yra 50S subvienetas. Tiamulinui veikiant slopinama mikrobinio baltymo sintezė, nes susidaro biochemiškai neaktyvūs iniciacijos kompleksai, kurie neleidžia ilgėti polipeptidinei grandinei.

Baktericidinė koncentracija gali būti pasiekta, bet svyruoja priklausomai nuo bakterijų rūšies. *Brachyspira hyodysenteriae* ir *Actinobacillus pleuropneumoniae* atveju ji gali būti tik du kartus didesnė už MSK, o *Staphylococcus aureus* – net 50–100 kartų didesnė už bakteriostatinį lygį. Tiamulino MSK pasiskirstymas veikiant *Brachyspira hyodysenteriae* yra bimodalinis, o tai rodo sumažėjusį kai kurių padermių jautrumą tiamulinui. Dėl techninių suvaržymų *Lawsonia intracellularis* jautrumą *in vitro* patikrinti sunku.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Kiaulės

Kiaulėms sušertas tiamulinas gerai absorbuojamas (daugiau kaip 90 %) ir plačiai pasiskirsto visame organizme. Sugirdžius vienkartinę 10 mg ir 25 mg tiamulino vandenilio fumarato 1 kg kūno svorio dozes, mikrobiologiniu tyrimu nustatyta $C_{\max}$ serume buvo atitinkamai 1,03 µg/ml ir 1,82 µg/ml, o $T_{\max}$ buvo 2 val. abiem atvejais. Nustatyta, kad tiamulinas koncentruojasi plaučiuose, polimorfonukleariniuose leukocituose, taip pat kepenyse, kur yra metabolizuojamas ir pašalinimas su tulžimi (70–85 %), o likusi dalis (15–30 %) – per inkstus. Su serumo baltymais jungiasi apytiksliai 30 % tiamulino. Tiamulinas, kuris nebuvo absorbuotas ar metabolizuotas, keliauja virškinamuoju traktu į gaubtinę žarną ir koncentruojasi ten. Nustatyta, kad sugirdžius 8,8 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato dozę, gaubtinėje žarnoje susidaro 3,41 µg/ml koncentracija.

Vištos

Vištomis sugirdytas tiamulinas yra gerai absorbuojamas (70–95 %) ir per 2–4 val. pasiekia didžiausią koncentraciją ($T_{\max}$ – 2,85 val.). Sugirdžius vienkartinę 50 mg tiamulino vandenilio fumarato 1 kg kūno svorio dozę, mikrobiologiniu tyrimu nustatyta $C_{\max}$ kraujo serume buvo 4,02 µg/ml, o sugirdžius 25 mg/kg dozę – 1,86 µg/ml. 8 sav. viščiukams 48 val. girdant geriamąjį vandenį, kuriame tiamulino vandenilio fumarato koncentracija buvo 250 ppm (0,025 %), buvo pasiektas slenkantis 0,78 µg/ml koncentracijos kraujo serume vidurkis (intervalas 1,4–0,45 µg/ml), o kai koncentracija buvo 125 ppm (0,0125 %) – 0,38 µg/ml (intervalas 0,65–0,2 µg/ml). Su serumo baltymais jungiasi apytiksliai 45 % tiamulino. Tiamulinas plačiai pasiskirsto visame organizme ir įrodyta, kad koncentruojasi kepenyse ir inkstuose (išskyrimo vietose) bei plaučiuose (30 kartų daugiau nei kraujo serume) ir kiaušiniuose. Išskyrimas vyksta daugiausia su tulžimi (55–65 %) ir per inkstus (15–30 %), daugiausia mikrobiologiškai neaktyvių metabolitų pavidalu ir gana greitai – 99 % dozės per 48 valandas.

Kalakutai

Kalakutų kraujo serume tiamulino vandenilio koncentracijos būna mažesnės. Sugirdžius vienkartinę 50 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato dozę, $C_{\max}$ serume buvo 3,02 µg/ml, o sugirdžius 25 mg/kg dozę, – 1,46 µg/ml. Tokie rodikliai pasiekti po dozės sugirdymo praėjus 2–4 val. Veisiamiems kalakutams naudojant 0,025 % tiamulino vandenilio fumarato, vidutinė koncentracija kraujo serume buvo 0,36 µg/ml (intervalas 0,22–0,5 µg/ml). Su serumo baltymais jungiasi apytiksliai 50 % tiamulino.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Laktozė.

6.2. Pagrindiniai nesuderinamumai

Nežinoma.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – 3 metai.

Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 3 mėnesiai.

Tinkamumo laikas, atskiedus arba ištirpinus pagal nurodymus, – tirpalas išlieka stabilus 24 val.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Aliuminio folijos paketėliai po 55,6 g ir 111,2 g.

Folijos maišeliai po 1112 g ir 5000 g.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. REGISTRUOTOJAS

Turi įrašyti kiekviena šalis.

8. REGISTRACIJOS NUMERIS (-IAI)

Turi įrašyti kiekviena šalis.

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Turi įrašyti kiekviena šalis.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Turi įrašyti kiekviena šalis.

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Nėra.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ETIKETĖ-INFORMACINIS LAPELIS

**DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS – ETIKETĖS-
INFORMACINIO LAPELIO**

ALUMINIO LAMINATO MAIŠELIS

1. Registruotojo ir už vaisto serijos išleidimą atsakingo gamintojo, jei jie skirtingi, pavadinimas ir adresas

Registruotojas

Turi įrašyti kiekviena šalis.

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą

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

2. Veterinarinio vaisto pavadinimas

Denagard, 450 mg/g granulės naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms, vištoms ir kalakutams
Tiamulino vandenilio fumaratas

3. Veiklioji (-iosios) ir kitos medžiagos

Viename g yra:
tiamulino vandenilio fumarato 450 mg.

4. Vaisto forma

Granulės naudoti su geriamuoju vandeniu
Baltos arba šviesiai geltonos granulės

5. Pakuotės dydis

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

6. Indikacija (-os)

Kiaulėms

- Gydyti, esant kiaulių dizenterijai, sukeltai tiamulinui jautrių *Brachyspira hyodysenteriae*.
- Gydyti, esant kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozei (kolitui), sukeltai tiamulinui jautrių *Brachyspira pilosicoli*.

- Gydyti, esant kiaulių proliferacinei enteropatijai (ileitui), sukeltai tiamulinui jautrių *Lawsonia intracellularis*.
- Gydyti ir metafilaktikai, esant enzootinei pneumonijai, sukeltai tiamulinui jautrių *Mycoplasma hyopneumoniae*, įskaitant infekcijas, kurias komplikavo tiamulinui jautrios *Pasteurella multocida*.
- Gydyti, esant pleuropneumonijai, sukeltai tiamulinui jautrių *Actinobacillus pleuropneumoniae*.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta bandoje.

Vištomis

- Gydyti ir metafilaktikai, esant lėtinei kvėpavimo sistemos ligai, sukeltai tiamulinui jautrių *Mycoplasma gallisepticum*, ir oro maišų uždegimui bei infekciniam sinovitiui, sukeltiems tiamulinui jautrių *Mycoplasma synoviae*.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta pulke.

Kalakutamis

- Gydyti ir metafilaktikai, esant infekciniam sinusitui ir oro maišų uždegimui, sukeltiems tiamulinui jautrių *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ir *Mycoplasma meleagridis*.

Prieš naudojant veterinarinį vaistą, liga turi būti nustatyta pulke.

7. Kontraindikacijos

Negalima naudoti kiaulėms ir paukščiams, kurie gydymo tiamulinu metu arba mažiausiai septynias dienas prieš ar po gydymo galėtų gauti produktų, kurių sudėtyje yra monenzino, narazino ar salinomicino. Sąveika gali tapti ryškaus augimo sulėtėjimo ar mirties priežastimi. Negalima naudoti, esant padidėjusiam jautrumui veikliajai medžiagai ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų.

8. Nepalankios reakcijos

Labai retais atvejais, naudojus tiamuliną, kiaulėms gali pasireikšti odos eritema ar nedidelė edema.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (vieno gydymo metu nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokią šalutinį poveikį, net ir nepaminėtą šiame informaciniame lapelyje, arba manant, kad vaistas neveikė, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

9. Paskirties gyvūnų rūšis (-ys)

Kiaulės.
Vištos.
Kalakutai.

10. Dozės, naudojimo būdas (-ai) ir metodas kiekvienai rūšiai

Naudoti su geriamuoju vandeniu.

Tirpalo paruošimo nurodymai

Ruošiant didelius vandens su vaistu kiekius, pirma reikia paruošti koncentruotą tirpalą, o tada praskiesti iki reikiamos galutinės koncentracijos.

Kasdien būtina paruošti šviežius geriamojo vandens su tiamulinu tirpalus.

Norint užtikrinti tinkamą dozavimą, reikia kiek įmanoma tiksliau nustatyti kūno svorį, kad būtų išvengta nepakankamų dozių naudojimo. Vandens su vaistu suvartojimas priklauso nuo klinikinės gyvūnų būklės. Norint užtikrinti tinkamą dozavimą, tiamulino koncentraciją reikia atitinkamai koreguoti.

Tinkama įterpimo dozė apskaičiuojama pagal šią formulę:

$$\frac{\text{Dozė (mg vaisto kilogramui kūno svorio per parą)} \times \text{Vidutinis gydomų gyvūnų kūno svoris (kg)}}{\text{Vidutinis vieno gyvūno per parą suvartojamas vandens kiekis (litrais)}} = \text{mg vaisto litrai geriamojo vandens}$$

Kiaulėms

i) Gydyti, esant *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltai kiaulių dizenterijai.

Dozavimas: 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien su geriamuoju vandeniu, 3–5 dienas iš eilės, priklausomai nuo infekcijos sunkumo ir (arba) ligos trukmės.

ii) Gydyti, esant *Brachyspira pilosicoli* sukeltai kiaulių gaubtinės žarnos spirochetozei (kolitui).

Dozavimas: 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien su geriamuoju vandeniu, 3–5 dienas iš eilės, priklausomai nuo infekcijos sunkumo ir (arba) ligos trukmės.

iii) Gydyti, esant *Lawsonia intracellularis* sukeltai kiaulių proliferacinei enteropatijai (ileitui).

Dozavimas: 8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien su geriamuoju vandeniu, 5 dienas iš eilės.

iv) Gydyti ir metafilaktikai, esant *Mycoplasma hyopneumoniae* sukeltai enzootinei pneumonijai, įskaitant infekcijas, kurias komplikavo tiamulinui jautrios *Pasteurella multocida*.

Dozavimas: 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio kiekvieną dieną, 5 dienas iš eilės.

v) Gydyti, esant *Actinobacillus pleuropneumoniae* sukeltai pleuropneumonijai.

Dozavimas: 20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio kiekvieną dieną, 5 dienas iš eilės.

Vištoms

Gydyti ir metafilaktikai, esant *Mycoplasma gallisepticum* sukeltai lėtinei kvėpavimo sistemos ligai ir *Mycoplasma synoviae* sukeltam oro maišų uždegimui bei infekciniam sinovitui.

Dozavimas: 25 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 55,6 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien, 3–5 dienas iš eilės.

Kalakutams

Gydyti ir metafilaktikai, esant *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ir *Mycoplasma meleagridis* sukeltam infekciniam sinusitui ir oro maišų uždegimui.

Dozavimas: 40 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 88,9 mg vaisto)/kg kūno svorio per parą, duodant kasdien, 3–5 dienas iš eilės.

11. Nuorodos dėl tinkamo naudojimo

Norint išvengti jonoforų sąveikos su tiamulinu, veterinarijos gydytojas ar ūkininkas turi patikrinti, ar pašaro etiketėje nėra nurodyta sudėtyje esant salinomicino, monenzino ir narazino. Siekiant išvengti sąveikos tarp nesuderinamų jonoforų monenzino, narazino bei salinomicino ir tiamulino, vištų ir kalakutų pašarų gamintojai turi būti informuoti apie tiamulino naudojimą, todėl pašaro sudėtyje neturi būti šių kokcidistatikų arba pašaras negali būti jais užterštas.

Esant bet kokiam įtarimui, kad pašarai gali būti užteršti, prieš naudojimą juos reikia ištirti jonoforų atžvilgiu.

Pasireiškus sąveikos požymiams, geriamojo vandens su tiamulinu naudojimą reikia nedelsiant nutraukti ir vietoje jo duoti šviežio vandens. Užterštą pašarą nedelsiant reikia pašalinti ir pakeisti pašaru, kurio sudėtyje nėra su tiamulinu nesuderinamų jonoforų.

12. Išlauka

Kiaulėms

Skerdienai ir subproduktams – 2 paros (8,8 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 19,6 mg vaisto) /kg kūno svorio).

Skerdienai ir subproduktams – 4 paros (20 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 44,4 mg vaisto)/kg kūno svorio).

Vištoms

Skerdienai ir subproduktams – 2 paros.

Kiaušiniams – 0 parų.

Kalakutams

Skerdienai ir subproduktams – 6 paros.

13. Specialiosios laikymo sąlygos

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant etiketės po „Tinka iki“.

14. Specialieji įspėjimai

Specialieji įspėjimai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Gyvūnus, kurie mažiau geria ir (arba) yra nusilpę, reikia gydyti parenteriniu būdu.

Tiamulinu gydomi paukščiai gali mažiau gerti. Atrodo, kad šis reiškinys priklauso nuo koncentracijos: vištoms duodant 500 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 1,11 g vaisto) 4 litruose vandens, vandens suvartojimas sumažėja maždaug 10 %, o duodant 500 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 1,11 g vaisto) 2 litruose vandens – 15 %. Nenustatyta, kad tai neigiamai veiktų bendrą paukščių būklę ar veterinarinio vaisto veiksmingumą, tačiau vandens suvartojimą būtina dažnai stebėti, ypač esant karštam orui. Kalakutams šis reiškinys dar ryškesnis, jiems būdingas maždaug

20 % sumažėjimas, todėl rekomenduojama neviršyti 500 mg tiamulino vandenilio fumarato 2 litruose geriamojo vandens koncentracijos.

Specialiosios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Veterinarinį vaistą reikia skirti remiantis iš gyvūno išskirtų bakterijų jautrumo tyrimo rezultatais. Jeigu tai neįmanoma, gydant reikia atsižvelgti į vietos (regiono, ūkio) epidemiologinę informaciją apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Netinkamai naudojant veterinarinį vaistą gali padaugėti tiamulinui atsparių bakterijų.

Specialiosios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Naudojant veterinarinį vaistą, būtina dėvėti asmenines apsaugos priemones: apsauginius akinius ir pirštines, kad jo nepatektų į naudotojo akis arba ant pažeistos odos. Kadangi veterinarinis vaistas pasižymi dirginamosiomis savybėmis, taip pat rekomenduojama dėvėti dulkių kaukę, kad jo kuo mažiau patektų į kvėpavimo takus.

Sąlyčio atveju ar atsitiktinai išsiliejus ant odos, paveiktą vietą reikia plauti muilu su vandeniu.

Atsitiktinai patekus į akis, atmerktas akis reikia plauti vandeniu.

Atsitiktinai prarijus, būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją ir parodyti etiketę.

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas tiamulinui, šį veterinarinį vaistą turi naudoti apdairiai.

Vaikingumas ir laktacija

Galima naudoti kiaulėms vaikingumo ir laktacijos metu.

Kiaušinių dėjimas

Galima naudoti kiaušinius dedančioms vištoms ir veisiamoms vištoms bei kalakutų patelėms.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Nustatyta, kad tiamulinas sąveikauja su jonoforais, tokiais kaip monenzinas, salinomycinas ir narazinas, dėl ko gali pasireikšti jonoforinei toksikozei būdingi požymiai. Gydymo metu arba mažiausiai 7 dienas prieš ar po gydymo tiamulinu gyvūnams negalima duoti produkto, kurių sudėtyje yra monenzino, salinomicino ar narazino. Gali smarkiai sulėtėti augimas, pasireikšti ataksija, paralyžius ar mirtis.

Pasireiškus sąveikos požymiams, geriamojo vaistinio vandens su tiamulinu, o taip pat jonoforais užteršto pašaro naudojimą reikia nutraukti. Pašarą reikia pašalinti ir pakeisti šviežiu pašaru, kurio sudėtyje nėra kokcidostatikų – monenzino, salinomicino ar narazino.

Kartu naudojant tiamuliną ir divalenčius jonoforinius kokcidostatikus – lazalocidą ir semduramiciną, sąveikos nepastebėta, tačiau kartu naudojant maduramiciną, gali lengvai arba vidutiniškai sulėtėti vištų augimas. Reiškinys yra laikinas ir nutraukus gydymą tiamulinu paprastai išnyksta per 3–5 dienas.

Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai)

Sugirdytos vienkartinės 100 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato dozės kiaulėms sukėlė hiperpnėją ir diskomfortą pilve. Davus 150 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato, joks poveikis centrinei nervų sistemai, išskyrus raminaujį, nebuvo pastebėtas. Davus po 55 mg/kg kūno svorio tiamulino vandenilio fumarato kiekvieną dieną 14 dienų iš eilės, pasireiškė laikinas seilėtekis ir nežymus skrandžio sudirgimas. Laikoma, kad tiamulino vandenilio fumarato terapinis indeksas kiaulėms pakankamas, minimali mirtina dozė nenustatyta.

Tiamulino vandenilio fumarato terapinis indeksas paukščiams pakankamai didelis, o perdozavimo tikimybė laikoma nereikšminga, ypač todėl, kad duodant neįprastai didelę koncentraciją, sumažėja vandens, taigi ir tiamulino vandenilio fumarato suvartojimas. LD₅ vištoms yra 1090 mg/kg kūno svorio, o kalakutams – 840 mg/kg kūno svorio.

Klinikiniai ūmaus toksiškumo simptomai vištoms yra vokalizacija, kloniniai traukuliai ir gulėjimas ant šono, o kalakutams – kloniniai traukuliai, gulėjimas ant šono ar nugaros, seilėtekis ir suglebimas.

Pasireiškus intoksikacijos požymiams, vandenį su vaistu būtina nedelsiant pašalinti ir pakeisti šviežiu vandeniu.

Nesuderinamumai

Nežinoma.

15. Specialiosios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar atliekų naikinimo nuostatos, jei būtina

Atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

16. Etiketės paskutinio patvirtinimo data

Turi įrašyti kiekviena šalis.

17. Kita informacija

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Norint gauti informacijos apie šį veterinarinį vaistą, reikia susisiekti su registruotojo vietiniu atstovu.

18. Nuoroda „Tik veterinariniam naudojimui“ ir tiekimo bei naudojimo sąlygos ar apribojimai, jei taikytina

Tik veterinariniam naudojimui. Parduodama tik su veterinariniu receptu.

19. Nuoroda „Saugoti nuo vaikų“
--

Saugoti nuo vaikų.

20. Tinkamumo data

Tinka iki {metai/mėnuo}

Tinkamumo laikas, atidarius pirminę pakuotę, – 3 mėnesiai.

Tinkamumo laikas, atskiedus arba ištirpinus pagal nurodymus, – tirpalas išlieka stabilus 24 val.

21. Registracijos numeris (-iai)

Turi įrašyti kiekviena šalis.

22. Gamintojo serijos numeris

<Serija> {numeris}