

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, veterināro zāļu stiprumu, dzīvnieku sugu, lietošanas veidu, reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautis kais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Austrija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni	Vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas, vistas (broileri, jaunvistas, dējējvistas and vaislas putni), tītari (nobarojamie un vaislas putni)	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautis kais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Somija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni
Vācija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulas	Cūkas, vistas, tītari	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Vācija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulas	Cūkas	Lietošanai ar dzeramo ūdeni vai barību
Grieķija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas, vistas, tītari	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Itālija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas, vistas	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES / EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautis kais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Latvija	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Ūdenī šķīstošas granulas	Cūkas, vistas, tītari	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Lietuva	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenyje tirpios granulēs	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g, correspon ds to 365 mg tiamulin/g	Ūdenī šķīstošas granulas	Cūkas, vistas (broileri, jaunvistas, dējējvisatas / vaislas putni), tītari (nobarojamie un vaislas)	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulāts lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas, vistas	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai

Dalībvalsts ES/EEZ	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	Starptautis kais nosaukums	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
Portugāle	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas iekšķīgai lietošanai	Cūkas, vistas (broileri, nobarojamie broileri, dējējvistas / vaislas putni), tītari (nobarojamie un vaislas putni)	Iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni
Rumānija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas, vistas (broileri, jaunvistas, dējējvistas / vaislas putni), tītari (nobarojamie un vaislas)	Lietošanai ar dzeramo ūdeni
Slovākija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas, vistas (broileri, dējējvistas un vaislas putni), tītari	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulīna hidrogēnfum arāts	450 mg/g	Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un pamatojums grozījumiem zāļu
aprakstā, marķējumā un lietošanas instrukcijā**

Denagard 45 % un sinonīmisko nosaukumu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Denagard 45% un sinonīmiskie nosaukumi ir veterinārās zāles granulu veidā, kas pievienojamas dzeramajam ūdenim cūkām, vistām un tītariem. Katrs zāļu grams satur 450 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (aktīvā viela). Tiamulīna hidrogēnfumarāts ir bakteriostatiska pussintētiska antibiotika, kas pieder pie pleiromutilīnu grupas antibiotikām un kavē bakteriālā proteīna sintēzi ribosomālā līmenī. Tiamulīnam piemīt augsts *in vitro* iedarbības līmenis pret cūku un putnu *Mycoplasma* sugām, kā arī grampozitīviem aerobiem kokiem (streptokokiem un stafilokokiem), anaerobiem kokiem (klostrīdijām), gramnegatīviem anaerobiem kokiem (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) un gramnegatīviem aerobiem kokiem (*Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Pasteurella multocida*).

2015. gada 25. augustā Vācija iesniedza paziņojumu par pārvērtēšanu atbilstīgi Direktīvas 2001/82/EK 34. panta 1. punktam Veterināro zāļu komitejai (CVMP) / Eiropas Zāļu aģentūrai par *Denagard 45%* un sinonīmiskiem nosaukumiem (turpmāk tekstā — *Denagard 45%*). Vācija norādīja uz problēmu — ES dalībvalstīs ir pieņemti atšķirīgi lēmumi, radot nesakritības *Denagard 45%* zāļu aprakstā.

Galvenās nesakritības esošajos zāļu aprakstos ir par mērķa sugām, indikācijām, devām un ierobežojumu periodiem.

2. Pieejamo datu apspriešana

Mērķa suga — cūkas, indikācijas un devas

Pret tiamulīnu jutīgās *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas ārstēšana. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība barā.

- Devas: 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas, ko katru dienu pievieno cūku dzeramajam ūdenim trīs līdz piecas secīgas dienas atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes un/vai slimības ilguma.

B. hyodysenteriae izraisītās cūku dizentērijas ārstēšanas indikācija tika atkārtoti izvērtēta, pārskatot pieejamo literatūru un uzņēmuma īpašumā esošos *in vitro* jutīguma datus, kā arī iepriekšējos klīniskos pētījumus.

Eiropā izolātu, kas apkopoti no 1990. gada līdz 2012. gadam, minimālā inhibējošā koncentrācija (*MIC*) bija diapazonā no $\leq 0,016$ µg/ml līdz >16 µg/ml ar *MIC*₅₀ no $\leq 0,063$ µg/ml līdz 4 µg/ml un *MIC*₉₀ no $\leq 0,016$ µg/ml līdz >16 µg/ml. Epidemioloģiskā robežvērtība vai savvaļas tipa *MIC* bija aptuveni 0,5 µg/ml, bet rezistences *MIC* sākās pie $>2,0$ µg/ml. Palielinātās *MIC* vērtības pret *B. hyodysenteriae* izolātiem dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs palielina bažas, jo cūku dizentērijas ārstēšanai ir pieejams ierobežots pretmikrobo līdzekļu skaits.

B. hyodysenteriae izraisītās cūku dizentērijas ārstēšanas klīniskā iedarbība tika uzrādīta divos mākslīgās infekcijas pētījumos un sešos lauka pētījumos. Šajos pētījumos devas tika izteiktas kā koncentrācija dzeramajā ūdenī. Faktiskās devas mg/kg ķermeņa masas var tikai aprēķināt. Ievadot 60 ppm tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 8–9 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas) trīs līdz piecas dienas, inficētām cūkām tika uzrādīts ievērojams klīnisko mērķa kritēriju un patoloģijas pazīmju uzlabojums, kā arī *B. hyodysenteriae* samazinājums.

No šiem datiem CVMP secināja, ka *Denagard 45%* deva 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas trīs līdz piecas secīgas dienas būtu iedarbīga *B. hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas ārstēšanā.

Pret tiamulīnu jutīgās *Brachyspira pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) ārstēšana. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība barā.

- Devas: 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas, ko katru dienu pievieno cūku dzeramajam ūdenim trīs līdz piecas secīgas dienas atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes un/vai slimības ilguma.

B. pilosicoli izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) indikāciju pamato *in vitro* jutīguma dati un lauka pētījumi.

Trijos pētījumos pārbaudīja *B. pilosicoli* jutīgumu pret tiamulīnu.

Tika pārbaudīti deviņdesmit trīs *B. pilosicoli* izolāti, kas apkopoti Zviedrijā (Pringle et al. 2006¹), 33 izolāti, kas apkopoti Apvienotajā Karalistē, Spānijā un Vācijā (reģistrācijas apliecības īpašnieka dati, 2008. gads), kā arī 324 izolāti, kas apkopoti Zviedrijā no 2002. līdz 2010. gadam (Pringle et al. 2012²). Šajos pētījumos MIC vērtības bija diapazonā no $\leq 0,008$ līdz 64 $\mu\text{g/ml}$ ar MIC_{50s} no $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ līdz 0,125 $\mu\text{g/ml}$ un MIC_{90s} no 0,25 $\mu\text{g/ml}$ līdz 8 $\mu\text{g/ml}$. Epidemioloģiskā robežvērtība vai savvaļas tipa MIC bija aptuveni $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, bet rezistences MIC vērtības sākās pie 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (pirmās stadijas mutants) un 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (otrās stadijas mutants) (reģistrācijas apliecības īpašnieka dati, 2008. gads).

Trijos lauka pētījumos uzrādīja *B. pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) ārstēšanas klīnisko iedarbību. 100 ppm tiamulīna iestrādājamā daudzuma (līdzvērtīgi 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas) un 8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas devas lietoja 5 līdz 10 dienas. Ārstētajiem dzīvniekiem tika uzrādīts ievērojams klīnisko mērķa kritēriju uzlabojums, piemēram, caurejas rādītāju, barības konversijas efektivitātes, vidējā ikdienas pieauguma uzlabojums, un baktēriju izplatīšana tika pilnībā apturēta (nav aplūkots visos pētījumos). Nebija pieejami īpaši mākslīgās infekcijas pētījumi.

No šiem datiem CVMP secināja, ka *Denagard 45%* deva 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas trīs līdz piecas secīgas dienas būtu iedarbīga *B. pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) ārstēšanā.

Pret tiamulīnu jutīgās *Lawsonia intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšana. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība barā.

- Devas: 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas katru dienu pievienoja cūku dzeramajam ūdenim piecas secīgas dienas.

L. intracellularis izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanas indikāciju pamatoja *in vitro* jutīguma dati, mākslīgās infekcijas pētījumi un lauka pētījums.

L. intracellularis jutīguma pārbaude ir sarežģīta, jo tā ir šūnu iekšējās mikrofloras neatņemama sastāvdaļa. Indikāciju pamatojošie *in vitro* jutīguma dati ir ierobežoti. McOrist et al. (1995)³ pētīja trīs *L. intracellularis* celmus, lai noteiktu, vai tiamulīna šūnu iekšējā MIC (*iMIC*) un šūnu ārējā MIC (*eMIC*) ir 4 $\mu\text{g/ml}$. McOrist and Gebhart (1995)⁴ citā celmā atklāja šūnu iekšējo minimālo baktēriju

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.

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.

koncentrāciju (*iMBC*) <2 µg/ml. *Wattanaphansak et al.* (2009)⁵ pārbaudīja *L. intracellularis* 10 izolātus (sešus no ASV un četrus no Eiropas). *iMIC*₅₀ bija 0,125 µg/ml, *iMIC*₉₀ — 0,125 µg/ml ar *iMIC* diapazonu 0,125–0,5 µg/ml. *eMIC*₅₀ bija 4,0 µg/ml, *eMIC*₉₀ — 8,0 µg/ml ar *eMIC* diapazonu 1,0–32 µg/ml. Ņemot vērā visus pieejamos datus, epidemioloģiskā robežvērtība bija 0,5 µg/ml, bet mazāk jutīgi celmi grupējās pie ≥2,0 µg/ml. Līdz šim brīdim ir pārbaudīti vēl izolāti no Korejas (*Yeh et al.*, 2011)⁶, Brazīlijas un Taizemes (reģistrācijas apliecības īpašnieka dati, 2016. gads). Vairākiem izolātiem no Korejas un Taizemes var būt lielāki *iMIC* rādītāji, nekā iepriekš ES un ASV ziņojis *Wattanaphansak et al.* (2009). Tas norāda, ka ir iespējams atsevišķu *Lawsonia* celmu samazināts jutīgums, bet, tā kā ES nav ziņots par nevēlamām blakusparādībām saistībā ar neizdevušos ileīta ārstēšanu, tas liecina, ka ES nav plaši novērots šāds samazināts jutīgums. Visi tiamulīna *MIC* dati, kas noteikti ES pieejamiem *Lawsonia* celmiem, ir zem paredzamā tiamulīna daudzuma 0,63 µg/ml tievajā zarnā.

L. intracellularis izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanas klīniskā iedarbība ir uzrādīta trijos mākslīgās infekcijas pētījumos un vienā lauka pētījumā. Šajos pētījumos devas tika izteiktas kā koncentrācija dzeramajā ūdenī. Faktiskās devas pēc mg/kg ķermeņa masas tika aprēķinātas kā 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas. Lietojot šīs devas piecas dienas, tās radīja ievērojamus klīnisko mērķa kritēriju (barības konversijas efektivitātes, vidējā ikdienas pieauguma, caurejas rādītāja) un patoloģijas pazīmju uzlabojumus, tomēr pilnīgu *L. intracellularis* likvidēšanu nevarēja sasniegt.

No šiem datiem *CVMP* secināja, ka *Denagard* 45% deva 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas piecas secīgas dienas būtu iedarbīga *L. intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanā.

Mycoplasma hyopneumoniae izraisītās enzootiskās pneimonijas, tostarp pret tiamulīnu jutīgās *Pasteurella multocida* izraisītu komplikētu infekciju ārstēšana un metafilakse. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība barā.

- Devas: 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 44,4 mg zāļu)/kg ķermeņa masas lietoja katru dienu piecas secīgas dienas.

M. hyopneumoniae izraisītās enzootiskās pneimonijas, tostarp *P. multocida* komplikētu infekciju ārstēšanas un metafilakses indikāciju pamato *in vitro* jutīguma dati no Eiropas projekta *MycoPath I*, reģistrācijas apliecību īpašnieku klīniskie pētījumi un literatūra.

Eiropā izolātu tiamulīns bija ļoti aktīvs pret *M. hyopneumoniae* ar *MIC*₅₀ — 0,016 µg/ml, *MIC*₉₀ — 0,062 µg/ml un *MIC* diapazonā 0,002–0,125 µg/ml (projekts *MycoPath I*, 2014. gads). Par līdzīgām atradnēm tika ziņots no citiem pētījumiem laika posmā no 1997. gada līdz 2014. gadam ar *MIC*₅₀ diapazonā no ≤0,015 µg/ml līdz 0,06 µg/ml, *MIC*₉₀ diapazonā no 0,031 µg/ml līdz 0,125 µg/ml un *MIC* diapazonā no 0,002 līdz 0,125 µg/ml. Šajos pētījumos noteiktās jutīguma iezīmes bija savvaļas tipa pazīmes, kas norāda, ka izpētes laikā neattīstījās rezistence.

M. hyopneumoniae izraisītās enzootiskās pneimonijas ārstēšana tika pētīta divos mākslīgās infekcijas pētījumos un astoņos lauka pētījumos. Lietotās devas bija diapazonā 8,8–20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas 5 dienas. Tika uzskatīts, ka zemākas devas 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas sniedz inhibējošu/bakteriostatisku iedarbību pie *MIC*₉₀ līmeņa. Lielākas devas, kas pievienotas dzeramajam ūdenim, uzrādīja mikoplazmas ietekmi pie *MIC*₉₀, samazināja plaušu bojājumus un dažos gadījumos likvidēja baktērijas.

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.

No šiem datiem CVMP secināja, ka *Denagard 45%* deva 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 44,4 mg zāļu)/kg ķermeņa masas piecas secīgas dienas būtu iedarbīga *M. hyopneumoniae* izraisītās enzootiskās pneimonijas, tostarp *P. multocida* izraisīto komplikēto infekciju ārstēšanā un metafilaksē.

Pret tiamulīnu jutīgās *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšana. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība barā.

- Devas: 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 44,4 mg zāļu)/kg ķermeņa masas lietoja katru dienu piecas secīgas dienas.

A. pleuropneumoniae izraisītās pleiopneimonijas indikāciju pamato *in vitro* jutīguma dati un mākslīgas infekcijas pētījumi.

Eiropas izolātiem, kas apkopoti no 2009. līdz 2012. gadam kā daļa no projekta *VetPath III*, ieguva šādas tiamulīna MIC vērtības: MIC₅₀ — 8,0 µg/ml, MIC₉₀ — 16 µg/ml, MIC diapazons 2,0–16 µg/ml. Tika uzskatīts, ka MIC₅₀ vērtība bija augsta, bet izolāti uzrādīja epidemioloģiskā jutīguma iezīmes, kas norāda uz rezistences trūkumu. Dati, kas uzrādīti no turpmākajiem pētījumiem (*Felmingham*, 2009⁷; *Kuzerova et al.*, 2011⁸), apstiprināja šīs atradnes ar MIC₅₀ un MIC₉₀ attiecīgi 8 µg/ml un 16 µg/ml un MIC diapazonu 0,25-16 µg/ml un 0,5-64 µg/ml. Tiamulīna MIC vērtības ir augstas pret *A. pleuropneumoniae*. Vienreizējās devas režīma jutīguma iezīme uzrāda, ka līdz šim brīdim ir attīstījusies neliela rezistence. Tika uzskatīts, ka epidemioloģiskā robežvērtība bija 16 µg/ml, kas atbilst pašreizējam Klīnisko un laboratorijas standartu institūta (CLSI) standartam (S ≤16 µg/ml, R ≥32 µg/ml).

Mākslīgās infekcijas pētījumi tika veikti, izmantojot tiamulīna iestrādājamo daudzumu dzeramajā ūdenī diapazonā no 120 līdz 180 ppm (līdzvērtīgi devām no 20 līdz 40 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas). Tika novērota mirstības, vidējā plaušu bojājumu apjoma un *A. pleuropneumoniae* atkārtotas izolācijas samazinājuma saistība ar devu, bet pie zemākas devas netika novērota pilnīga klīniska atveseļošanās (20 mg). Pie augstākas devas (40 mg) netika novērota mirstība un *A. pleuropneumoniae* atkārtota izolācija un tika novēroti ievērojami samazināti plaušu bojājumu rādītāji, kas apliecina spēcīgu baktericīdu iedarbību.

No šiem datiem CVMP secināja, ka *Denagard 45%* deva 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 44,4 mg zāļu)/kg ķermeņa masas piecas secīgas dienas būtu iedarbīga *A. pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšanā.

Mērķa suga — vistas, indikācijas un devas

Mycoplasma gallisepticum izraisītās hroniskas elpceļu slimības un pret tiamulīnu jutīgās *Mycoplasma synoviae* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšana un metafilakse. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība putnu barā.

- Devas: 25 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 55,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas lietoja katru dienu trīs līdz piecas secīgas dienas.

Indikācijas vistām pamatoja ar *in vitro* jutīguma datiem no trim pētījumiem un dažādiem mākslīgās infekcijas un lauka pētījumiem.

M. gallisepticum un *M. synoviae* *in vitro* jutīgums vistām un tītariem tika pārbaudīts divos pētījumos ar izolātiem no Eiropas Savienības dalībvalstīm, kuri apkopoti laika posmā no 2005. līdz 2007. gadam un no 2010. līdz 2013. gadam, un vienā pētījumā ar pasaulē apkopotiem izolātiem pirms 1997. gada. Vecākos Eiropā pieejamos datos bija plašāks *M. gallisepticum* MIC diapazons (no

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.

$\leq 0,004$ līdz >256 $\mu\text{g/ml}$) ar $\text{MIC}_{50} = 0,008$ $\mu\text{g/ml}$ un $\text{MIC}_{90} = 1$ $\mu\text{g/ml}$. Tika izolēti trīs atšķirīgi multirezistenti celmi. *M. synoviae* MIC diapazons bija no 0,004 līdz 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ar $\text{MIC}_{50} = 0,125$ $\mu\text{g/ml}$ un $\text{MIC}_{90} = 0,25$ $\mu\text{g/ml}$.

Jaunākiem Eiropas celmiem un vecākiem pasaules izolātiem *M. gallisepticum* MIC diapazons bija līdzīgs no 0,001 līdz 0,037 $\mu\text{g/ml}$ ar $\text{MIC}_{50\text{s}}$ diapazonā no 0,001 līdz 0,008 $\mu\text{g/ml}$ un $\text{MIC}_{90\text{s}}$ diapazonā no 0,025 līdz 0,031 $\mu\text{g/ml}$. Netika konstatēti rezistenti celmi. *M. synoviae* MIC diapazons bija no 0,05 līdz 0,5 $\mu\text{g/ml}$ ar $\text{MIC}_{50\text{s}} = 0,1$ $\mu\text{g/ml}$ un $\text{MIC}_{90} = 0,25$ $\mu\text{g/ml}$.

Tika uzraudzīti deviņi vecāki mākslīgās infekcijas pētījumi un trīs veci lauka pētījumi, lai pamatotu *M. gallisepticum* izraisītās hroniskās elpceļu slimības ārstēšanas un metafilakses indikāciju.

Mākslīgās infekcijas pētījumi tika veikti, izmantojot tiamulīna iestrādājamo daudzumu dzeramajā ūdenī diapazonā no 60 līdz 250 ppm vai paredzamo devu diapazonā no 10 līdz 64,2 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta/kg ķermeņa svara. Šajos lauka pētījumos tiamulīns tika lietots ar iestrādājamo daudzumu diapazonā 125–250 ppm un paredzamām devām diapazonā 13,3–32,5 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta/kg ķermeņa masas trīs dienas. Tikai 10 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta/kg ķermeņa masas, barojot mākslīgi, uzraudzīja izcilus mikrobioloģiskos rezultātus, ja lieto profilaktiski/metafilaktiski, bet ārstēšanai bija nepieciešamas lielākas devas. Lietojot 250 ppm tiamulīna hidroģēnfumarāta trīs dienas, tika uzraudzīti ievērojami klīnisko mērķa kritēriju, patoloģijas iezīmju uzlabojumi un *M. gallisepticum* samazinājums.

No šiem datiem CVMP secināja, ka *Denagard 45%* deva 25 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta (līdzvērtīgi 55,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas trīs līdz piecas secīgas dienas būtu iedarbīga *M. gallisepticum* izraisītās hroniskas elpceļu slimības ārstēšanā.

M. synoviae izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšanas un metafilakses indikācijas prasības pamatošanai tika uzraudzīti divi mākslīgās infekcijas pētījumi un divi vecāki un viens jauns lauka pētījums. Mākslīgās infekcijas pētījumi tika veikti, izmantojot tiamulīna iestrādājamo daudzumu dzeramajā ūdenī diapazonā no 60 līdz 250 ppm vai paredzamo dienas devu diapazonā no 15,4 līdz 64,2 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta/kg ķermeņa masas. Šajos lauka pētījumos tiamulīns tika lietots ar iestrādājamo daudzumu diapazonā 125–250 ppm vai dienas devām diapazonā 12,7–59,7 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta/kg ķermeņa masas trīs dienas. Tikai 10 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta/kg ķermeņa masas, barojot mākslīgi, uzraudzīja izcilus mikrobioloģiskos rezultātus, ja lieto profilaktiski/metafilaktiski, bet ārstēšanai bija nepieciešamas lielākas devas. Lauka pētījumā izmantojot tiamulīna aptuveno ieteicamo devu 25 mg/kg ķermeņa masas, tika uzraudzīta 100% mikrobioloģiskā reakcija.

CVMP piekrita, ka, lai gan pieejamie dati par *M. synoviae* salīdzinājumā ar *M. gallisepticum* ir ierobežoti, uzraudzītā pētījumos apkopotā informācija ir pietiekama, lai pamatotu secinājumu, ka *Denagard 45%* deva 25 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta (līdzvērtīgi 55,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas trīs līdz piecas secīgas dienas ir iedarbīga *M. synoviae* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšanā un metafilaksē.

Mērķa suga — tītari, indikācijas un devas

Pret tiamulīnu jutīgo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* un *Mycoplasma meleagridis* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinusīta ārstēšana un metafilakse. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība putnu barā.

- Devas: 40 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta (līdzvērtīgi 88,9 mg zāļu)/kg ķermeņa masas lietoja katru dienu trīs līdz piecas secīgas dienas.

Indikācijas tītariem pamatoja *in vitro* jutīguma dati no tiem pašiem trim vistām veiktajiem pētījumiem un ierobežoti jutīguma dati par *M. meleagridis* celmu, ierobežots mākslīgās infekcijas

un lauku pētījumu skaits un vairāki gadījumu ziņojumi, kas publicēti 20. gadsimta 70. gadu beigās un 80. gadu sākumā.

M. gallisepticum un *M. synoviae* jutīgums (MIC dati) uz tiamulīnu tītariem ir apkopots iepriekš ar *in vitro* jutīguma datiem vistām. Pieciem Francijā apkopotiem *M. meleagridis* izolātiem MIC diapazons bija no 0,03 līdz 0,06 µg/ml. Pēdējā laika *M. meleagridis* izolātus ir grūti iegūt, jo tie tika izkausti no vairuma vaislas baru un reti ir sastopami laukā.

Trīs mākslīgās infekcijas pētījumi, kas jau aprakstīti vistām, un divi lauka pētījumi pamatoja aerosakulīta un infekciozā sinusīta ārstēšanas un metafilakses indikācijas prasības. Tiamulīna deva trīs dienas, mākslīgi barojot, 20-30 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas vai dzeramajā ūdenī. Pievienojot dzeramajam ūdenim 125, 250 vai 500 ppm, paredzamās devas diapazons bija no 22 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas līdz maksimāli 102 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas. Tika novērota klīnisko rezultātu variācija, kā arī tika ziņots par dzeramā ūdens ar tiamulīnu patēriņa samazinājumu. Bojājumu rādītāju samazinājums un mikrobioloģiskās atkārtotās izolācijas samazinājums bija diapazonā no 55% līdz 100% profilaksei/metafilaksei, bet *M. gallisepticum* ārstēšanai diapazons bija no 33% līdz 67%. Turpmākie pētījumi uzrādīja 95% bojājumu samazinājumu profilaksei un 74% samazinājumu ārstēšanas laikā ar aptuveno ieteikto devu 40 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa svara, pievienojot to dzeramajam ūdenim. Klīnisko notikumu ziņojumos uzrādīja, ka *M. synoviae* iedarbīgi ārstēja Francijas pētījumos, bet Ungārijas un Apvienotās Karalistes pētījumos uzrādīja, ka *M. meleagridis* arī tika iedarbīgi ārstēta, samazinot klīniskās pazīmes, aerosakulītu un sinusītu.

No šiem datiem CVMP secināja, ka *Denagard* 45% deva 40 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 88,9 mg zāļu)/kg ķermeņa masas trīs līdz piecas secīgas dienas būtu iedarbīga pret tiamulīnu jutīgo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* un *Mycoplasma meleagridis* izraisīta aerosakulīta un infekciozā sinusīta ārstēšanā un metafilaksē.

Ierobežojumu periodi

Cūkām tika uzrādīti atbilstoši labas laboratorijas prakses pētījumu dati, lai diviem dažādiem devu režīmiem izgūtu ierobežojumu periodus pārtikā izmantojamiem audiem. Zemākai devai (8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas līdz piecām dienām) tika veikts pētījums 20 cūkām, kas ārstētas, lauka apstākļos zāles pievienojot dzeramajam ūdenim. 0, 24, 36 un 48 stundas pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes dzīvniekiem veica autopsiju un ar GC analītisko metodi visās aknās analizēja 8- α -hidroksimutilīnu. Aknu atliekvielu datiem izmantoja logaritmisku lineāro regresiju ar WT1.4 aprēķina programmu, un iegūtais ierobežojumu periods bija 42 stundas, kas noapaļots līdz divām dienām.

Augstākām devām (20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas līdz piecām dienām) tika uzrādīts labas laboratorijas prakses atliekvielu izvadīšanas pētījums, izmantojot bioekvivalentas zāles, kas satur 125 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta uz vienu ml (tiamulīna 12,5% šķīdums). Cūkas tika ārstētas ar paredzēto devu un tika nokautas 24 stundas, 3, 4, 5 un 6 dienas pēc pēdējās zāļu lietošanas reizes. No katras cūkas tika paņemti aknu un muskuļu paraugi, kuriem analizēja 8- α -hidroksimutilīnu, izmantojot apstiprinātu LCMS-MS analītisko metodi. Tika aprēķināts 4 dienu ierobežojumu periods, pamatojoties uz atliekvielu koncentrāciju aknu audos, izmantojot WT1.4 aprēķina programmu un iestatot vērtības zem kvantifikācijas robežas (LOQ) pie $\frac{1}{2}$ LOQ atbilstīgi CVMP norādei par pamatnostādni "Pieejā zāļu ierobežojuma perioda saskaņošanai" (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Tika veikts labas laboratorijas prakses atliekvielu izvadīšanas pētījums dējējvistām. Dzīvnieki saņēma vidēju devu 29 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas līdz piecām dienām dzeramajā ūdenī; šī deva pārsniedz norādīto devu (25 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta). Olu

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

paraugi tikai ņemti divas reizes dienā. Putnu grupas tikai nokautas 0 stundas, 8 dienas, 1 dienu, 2 dienas, 3 dienas un 5 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, un atliekvielu analīzei tika ņemti paraugi no muskuļiem (jaukti paraugi no krūtīm un kājām), aknām, ādas un zemādas taukiem. Pamatojoties uz atliekvielu koncentrāciju aknās, pārtikā izmantojamiem audiem tika aprēķināts 26,2 stundu ierobežojumu periods, izmantojot WT1.4 aprēķina programmu; vērtība noapaļota līdz 2 dienām. Visos laika punktos atliekvielas olās bija ievērojami zem MRL. Lai gan VICH pamatnostādne GL48 pētījumiem, kuros novērtē veterināro zāļu metabolismu un atliekvielu kinētiku produktīviem dzīvniekiem: marķieru atliekvielu izvadīšanas pētījumi, kuros nosaka produktu ierobežojumu periodus (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) iesaka ņemt olu paraugus vismaz līdz 12 dienām pēc ārstēšanas beigām, dati no diviem citiem pētījumiem (vienā no tiem ar mikrobioloģisku metodi tika mērīta tiamulīnam līdzīga aktivitāte, bet otrā pētījumā tika mērīts kopējais radioaktīvo atlieku daudzums) norāda, ka tiamulīna maksimālais līmenis olās ir tūlītēji pēc ārstēšanas, bet vēlāk nav bažu, ka tiamulīna līmenis olās var paaugstināties laika punktos ārpus tiem, kas mērīti galvenajā atliekvielu izvadīšanas pētījumā. Rezultātā ir pieņemts, ka ierobežojumu periods olām ir nulle dienas.

Tītaru gaļai un subproduktiem tika uzrādīts labas laboratorijas prakses atliekvielu izvadīšanas pētījums. Dzīvnieki tika ārstēti ar norādīto devu (40 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas 5 secīgas dienas) un tika nokauti 0 stundas, 8 stundas, 1 dienu, 2 dienas un 3 dienas pēc ārstēšanas. Tika ņemti paraugi no skeleta muskuļiem, ādas un zemādas taukiem, kā arī aknām. Ierobežojumu periodi tika aprēķināti, pamatojoties uz atliekvielu koncentrāciju aknās un izmantojot 99/95 pielaides intervālu, lai 3. dienā pēc ārstēšanas viena atliekvielu koncentrācija būtu virs MRL, iegūstot 6 dienu ierobežojumu periodu, kas aprēķināts ar WT1.4 aprēķina programmu.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Denagard 45% ir veterinārās zāles granulu veidā, kas pievienojamas dzeramajam ūdenim cūkām, cāļiem un tītariem. Katrs zāļu grams satur 450 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta. Zāles ir reģistrētas 16 ES dalībvalstīs.

Ir norādīts, ka *Denagard 45%* un sinonīmiskajiem nosaukumiem visās dalībvalstīs nav vienāds zāļu apraksts attiecībā, piemēram, uz mērķa sugām, indikācijām, devām un ierobežojuma periodiem.

Ieguvumu novērtējums

Pārvērtēšanas laikā tika iesniegti piemēroti dati, kas pamato tālāk norādītās indikācijas.

Cūkas

- Pret tiamulīnu jutīgas *B. hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas ārstēšana.
- Pret tiamulīnu jutīgas *B. pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) ārstēšana.
- Pret tiamulīnu jutīgās *L. intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšana.
- *M. hyopneumoniae* izraisītās enzootiskās pneimonijas, tostarp pret tiamulīnu jutīgās *P. multocida* izraisīto komplicēto infekciju ārstēšana un metafilakse.
- Pret tiamulīnu jutīgās *A. pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšana.

Cāļi

- *A. pleuropneumoniae* izraisītās hroniskas elpceļu slimības un pret tiamulīnu jutīgās *M. synoviae* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšana un metafilakse.

Titari

- Pret tiamulīnu jutīgo *M. gallisepticum*, *M. synoviae* un *M. meleagridis* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinusīta ārstēšana un metafilakse.

Riska novērtējums

Pārvērtēšanas laikā un pēc procedūras apjoma apsvērumiem tika iesniegti atbilstoši dati, kas pamato tālāk norādītās devas.

Cūkas

- *B. hyodysenteriae* izraisītā cūku dizentērija vai *B. pilosicoli* izraisītā cūku resnās zarnas spiroheitoze (kolīts): 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas, ko katru dienu pievieno cūku dzeramajam ūdenim trīs līdz piecas secīgas dienas atkarībā no infekcijas smaguma pakāpes un/vai slimības ilguma.
- Palielinātā MIC pret *B. hyodysenteriae* izolātiem dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs palielina bažas, jo cūku dizentērijas ārstēšanai ir pieejams ierobežots pretmikrobo līdzekļu skaits. *L. intracellularis* izraisītā cūku proliferatīvās enteropātija (ileīts): 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas katru dienu pievienoja cūku dzeramajam ūdenim piecas secīgas dienas.
- *M. hyopneumoniae* izraisītā enzootiskā pneimonija, tostarp *Pasteurella multocida* izraisītās komplikētās infekcijas, vai *A. pleuropneumoniae* izraisītā pleiopneimonija: 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 44,4 mg zāļu)/kg ķermeņa masas lietoja katru dienu piecas secīgas dienas.

Cāļi

- *M. gallisepticum* izraisītā hroniska elpceļu slimība un *M. synoviae* izraisīts aerosakulīts un infekciozais sinovīts: 25 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 55,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas lietoja katru dienu 3 līdz 5 secīgas dienas.

Titari

- *M. gallisepticum*, *M. synoviae* un *M. meleagridis* izraisīts infekciozais sinusīts un aerosakulīts: 40 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 88,9 mg zāļu)/kg ķermeņa masas pievienoja katru dienu trīs līdz piecas secīgas dienas.

Ieteicamās saskaņotās indikācijas un devu režīmi nav paplašināti, un tas nozīmē, ka, lietojot zāles, kā ieteikts zāļu aprakstā, nevajadzētu palielināties ietekmei uz apkārtējo vidi.

Mērķa sugas kopumā labi panes *Denagard 45%*, un atbilstoša informācija ir iekļauta zāļu aprakstā. Mērķa dzīvnieku drošība var būt apdraudēta, ja līdztekus nejauši ievada jonoforus, piemēram, monenzīnu, salinomicīnu un narazīnu. Zāļu aprakstam ir pievienots atbilstošais formulējums.

Risks lietotājiem ir saistīts ar zāļu iespējamo nonākšanu acīs un ādas lokālu pakļaušanu iedarbībai, kad sagatavo zāles lietošanai. Lai mazinātu risku, zāļu aprakstā ir iekļauta atbilstoša norāde.

Ņemot vērā pieejamos atliekvielu izvadīšanas datus, ir ieteicami tālāk norādītie ierobežojuma periodi.

Cūkas

- Gaļa un subprodukti: 2 dienas (ja lietotā deva ir 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 19,6 mg zāļu)/kg ķermeņa masas)
- Gaļa un subprodukti: 4 dienas (ja lietotā deva ir 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (līdzvērtīgi 44,4 mg zāļu)/kg ķermeņa masas)

Cāli

- Gaļa un subprodukti: 2 dienas
- Olas: nulle dienas

Tītari

- Gaļa un subprodukti: 6 dienas

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Saskaņotajā *Denagard 45%* zāļu aprakstā ir ietverta nepieciešamā informācija, lai nodrošinātu zāļu drošu un iedarbīgu lietošanu. Informācija ietver mērķa patogēnu specifiskāciju, prasības par profilakses aizstāšanu ar metafilaksi un skaidrus devu ieteikumus, pamatojoties uz mg tiamulīna hidrogēnfumarāta/kg ķermeņa masas katrai mērķa sugai un indikāciju, kā arī piesardzīgas lietošanas ieteikumus ES reģistrētajām pretmikrobu veterinārajām zālēm. Lietotājiem iesaka zāļu apstrādes laikā veikt atbilstošus piesardzības pasākumus, lai novērstu pakļaušanu to iedarbībai. Zāļu aprakstā ir iekļauta kontrindikācija noteiktiem jonoforiem. Pēc pieejamo atliekvielu izvadīšanas datu izvērtēšanas ir pārskatīti ierobežojumu periodi, lai garantētu patērētāju drošību.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Ir pierādīts, ka zāles ir iedarbīgas *B. hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas, *B. pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spiroheitozes (kolīta) un *L. intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanā. Palielinātās MIC vērtības pret *B. hyodysenteriae* izolātiem dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs palielina bažas, jo cūku dizentērijas ārstēšanai ir pieejams ierobežots pretmikrobu līdzekļu skaits.

Ir arī pierādīts, ka zāles *Denagard 45%* ir iedarbīgas *M. hyopneumoniae* izraisītās enzootiskās pneimonijas, tostarp *Pasteurella multocida* izraisīto komplikēto infekciju ārstēšanā. Šo patogēnu rezistences situācija ir atzīta par labvēlīgu. Zāles *Denagard 45%* ir arī iedarbīgas *A. pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšanā cūkām.

Ir maz pierādījumu par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, izņemot gadījumus, ja tās lieto ar nesaderīgiem kokcidiostatiskiem jonoforiem, piemēram, monenzīnu, salinomicīnu un narazīnu. Kamēr zāles nelieto kopā ar šiem jonoforiem, it īpaši cāļiem, ir pierādīts, ka zāles *Denagard 45%* ir drošas un iedarbīgas *M. gallisepticum*, *M. synoviae* un/vai *M. meleagridis* izraisītā aerosakulīta, sinovīta un sinusīta ārstēšanā vistām un tītariem. Vistas un tītari var patērēt mazāk dzeramā ūdens, kam pievienots tiamulīns, un 250 ppm iestrādājamo daudzumu nedrīkst pārsniegt.

Tika uzskatīts, ka risks lietotājiem ir zems, un atbilstošā informācija ir iekļauta zāļu aprakstā, lai garantētu lietotāja drošību.

Lai garantētu patērētāju drošību, ir noteikti pietiekami ierobežojumu periodi.

Kopumā *Denagard 45%* ieguvumu un riska attiecība tika atzīta par pozitīvu, ievērojot ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā (skatīt III pielikumu).

Pamatojums zāļu apraksta, marķējuma un lietošanas instrukcijas izmaiņām

Tā kā:

- CVMP uzskatīja, ka pārvērtēšanas tvērums bija zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju saskaņošana;

- CVMP pārskatīja reģistrācijas apliecību īpašnieku ierosināto zāļu aprakstu, marķējumu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā vispārējos iesniegtos datus;

CVMP ieteica mainīt *Denagard 45%* un sinonīmisko nosaukumu reģistrācijas apliecības, kā norādīts I pielikumā, kam III pielikumā ir sniegts zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija.

III pielikums

Veterināro zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija

I PIELIKUMS
VETERINĀRO ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Denagard 450 mg/g granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām, vistām un tītariem

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvā viela: Tiamulīna hidroģēnfumarāts 450 mg/g
(atbilst 365 mg/g tiamulīna)

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni.
Baltas vai gaiši dzeltenas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Cūkas.
Vistas.
Tītari.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūkas

i) Pret tiamulīnu jutīgas *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas ārstēšanai. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

ii) Pret tiamulīnu jutīgas *Brachyspira pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) ārstēšanai. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

iii) Pret tiamulīnu jutīgas *Lawsonia intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanai. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

iv) Pret tiamulīnu jutīgas *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītās enzootiskās pneimonijas, tai skaitā pret tiamulīnu jutīgas *Pasteurella multocida* izraisīto komplikāciju ārstēšanai un metafilaksei. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

v) Pret tiamulīnu jutīgas *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšanai. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

Vistas

Pret tiamulīnu jutīgas *Mycoplasma gallisepticum* izraisītās hroniskas elpceļu slimības un *Mycoplasma synoviae* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšanai un metafilaksei. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

Tītari

Pret tiamulīnu jutīgo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* un *Mycoplasma meleagridis* izraisītā infekciozā sinusīta un aerosakulīta ārstēšanai un metafilaksei. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot cūkām un putniem, kas ārstēšanas laikā vai 7 dienas pirms vai pēc ārstēšanas ar tiamulīnu varētu saņemt monenzīnu, narazīnu vai salinomicīnu saturošas zāles. Tas var nopietni aizkavēt augšanu vai izraisīt nāvi.

Nelietot, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai pret kādu no palīgvielām.

Informāciju par tiamulīna mijiedarbību ar jonoforiem skatīt 4.8. apakšpunktā.

4.4 Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu

Dzīvnieki, kuri uzņem ūdeni samazinātā daudzumā un/vai ir novājinātā veselības stāvoklī, jāārstē parenterāli.

Tiamulīna lietošanas laikā putniem var samazināties ūdens patēriņa daudzums. Tas ir saistīts ar koncentrāciju, kur 500 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 1,11 g veterināro zāļu) 4 litros ūdens samazina uzņemšanu vistām aptuveni par 10 %, bet 500 mg (atbilst 1,11 g veterināro zāļu) 2 litros ūdens - par 15 %. Tas nerada nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz putnu vispārējo produktivitāti vai veterināro zāļu iedarbību, tomēr ūdens uzņemšana bieži jākontrolē, jo īpaši karstā laikā. Tītariem tas ir vairāk izteikts, un samazinājums sastāda aptuveni 20 %, tāpēc ieteicams nepārsniegt 500 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta koncentrāciju 2 litros dzeramā ūdens.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Zāles jālieto, pamatojoties uz baktēriju, kas izolētas no dzīvniekiem, jutīguma pārbaudes rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāveic, balstoties uz vietējo (reģionālo, lauksaimniecības līmeņa) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutīgumu.

Neatbilstoša veterināro zāļu lietošana var palielināt pret tiamulīnu rezistentu baktēriju izplatību.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāizmanto individuālie aizsardzības līdzekļi, kas sastāv no brillēm vai aizsargbrillēm un cimdiem, lai izvairītos no veterināro zāļu iekļūšanas lietotāja acīs vai lokālās iedarbības uz bojātu ādu. Tā kā zāles var izraisīt kairinājumu, ir ieteicams izmantot aizsargmasku, lai samazinātu ieelpošanas risku.

Ja notikusi nejauša saskarsme vai izsmidzināšana uz bojātas ādas, skartā zona jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja zāles nokļūst acīs, tās jāizskalo ar ūdeni, turot acis atvērtas.

Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt iepakojuma marķējumu ārstam.

Personām ar pastiprinātu jutību pret tiamulīnu, vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Ļoti retos gadījumos cūkām pēc tiamulīna lietošanas var rasties eritēma vai viegla ādas tūska.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s) viena ārstēšanas kursa laikā);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Grūsnība un laktācija:

Drīkst lietot cūkām grūsnības un laktācijas laikā.

Dējējputniem:

Drīkst lietot vistām dēšanas laikā un vaislas vistām un tītariem reproduktīvajā periodā.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tiamulīns mijiedarbojas ar tādiem jonoforiem kā monenzīns, salinomicīns un narazīns un var izraisīt neatšķiramu jonoforu intoksikācijas formu. Dzīvniekiem ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 7 dienas pirms un pēc ārstēšanas ar tiamulīnu nelietot līdzekļus, kas satur monenzīnu, narazīnu vai salinomicīnu. Var rasties ievērojami augšanas traucējumi, kustību koordinācijas traucējumi, paralīze vai iestāties nāve.

Ja tiek novērotas mijiedarbības pazīmes, nekavējoties jāpārtrauc gan dzeramā ūdens ar tiamulīnu, gan arī ar jonoforiem kontaminētas barības lietošana. Barība jālikvidē un jāaizstāj ar svaigu barību, kas nesatur pretkocīdiju līdzekli monenzīnu, salinomicīnu vai narazīnu.

Tiamulīna lietošana kopā ar bivalentiem jonoforu pretkocīdiju līdzekļiem lasalocīdu un semduramicīnu neizraisa nekādu mijiedarbību, tomēr vienlaicīga maduramicīna lietošana var izraisīt vieglus vai mērenus augšanas traucējumus cāļiem. Šī situācija ir pārejoša un parasti izzūd 3–5 dienu laikā pēc tiamulīna lietošanas pārtraukšanas.

4.9 Devas un lietošanas veids

Zāļu šķīduma pagatavošanas vadlīnijas

Pievienojot zāles lielam ūdens daudzumam, vispirms jāpagatavo koncentrēts šķīdums, kurš pēc tam jāatšķaida līdz nepieciešamajai koncentrācijai.

Katru dienu jāpagatavo svaigs tiamulīna ūdens šķīdums.

Pareizas devas nodrošināšanai pēc iespējas precīzāk ir jānosaka ķermeņa svars, lai novērstu nepietiekamas devas lietošanu. Ūdens, kam pievienotas zāles, uzņemšanas daudzums ir atkarīgs no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Pareizas devas iegūšanai ir attiecīgi jāpielāgo tiamulīna koncentrācija.

Lai izvairītos no mijiedarbības starp jonoforiem un tiamulīnu, veterinārārstam un dzīvnieka īpašniekam jāpārlicinās, ka uz barības iepakojuma nav norādīts, ka barība satur salinomicīnu, monenzīnu un narazīnu.

Lietojot vistām un tītariem, lai izvairītos no mijiedarbības ar nesaderīgiem jonoforiem monenzīnu, narazīnu un salinomicīnu un tiamulīnu, putnu barības piegādātāji jāinformē par to, ka tiks lietots tiamulīns un ka antikocīdālie līdzekļi nedrīkst būt iekļauti barības sastāvā vai kontaminēt barību. Ja ir aizdomas par iespējamu barības kontamināciju, tā pirms lietošanas jāpārbauda attiecībā uz jonoforu klātbūtni.

Ja mijiedarbība tomēr notikusi, nekavējoties pārtrauciet lietot ūdeni ar pievienotām zālēm un aizstājiet to ar svaigu dzeramo ūdeni. Kontaminētā barība pēc iespējas ātrāk jānomaina ar tādu, kas nesatur ar tiamulīnu nesaderīgos jonoforus.

Pievienojamā zāļu deva jāaprēķina pēc šādas formulas:

$$\frac{\text{Deva (mg veterināro zāļu uz kg ķermeņa svara dienā)} \times \text{Ārstēšanai paredzēto dzīvnieku vidējais ķermeņa svars (kg)}}{\text{Dienas vidējais ūdens patēriņš (litri) uz 1 dzīvnieku dienā}} = \text{mg veterināro zāļu uz litru dzeramā ūdens}$$

Cūkas

i) *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas ārstēšanai.

Deva ir 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot cūkām kopā ar dzeramo ūdeni 3 līdz 5 dienas pēc kārtas atkarībā no infekcijas smaguma un/vai slimības ilguma.

ii) *Brachyspira pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) ārstēšanai.

Deva sastāda 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot cūkām kopā ar dzeramo ūdeni 3 līdz 5 dienas pēc kārtas atkarībā no infekcijas smaguma un/vai slimības ilguma.

iii) *Lawsonia intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanai.

Deva ir 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot cūkām kopā ar dzeramo ūdeni 5 dienas pēc kārtas.

iv) *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītās enzootiskās pneimonijas, tai skaitā pret tiamulīnu jutīgas *Pasteurella multocida* izraisīto komplikāciju ārstēšanai un metafilaksei.

Deva ir 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 44,4 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā 5 dienas pēc kārtas.

v) *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšanai.

Deva ir 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 44,4 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā 5 dienas pēc kārtas.

Vistas

Mycoplasma gallisepticum izraisītās hroniskas elpceļu slimības un *Mycoplasma synoviae* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšanai un metafilaksei.

Deva ir 25 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 55,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot 3–5 dienas pēc kārtas.

Tītari

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* un *Mycoplasma meleagridis* izraisītā infekciozā sinusīta un aerosakulīta ārstēšanai un metafilaksei.

Deva ir 40 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 88,9 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot 3–5 dienas pēc kārtas.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Viena 100 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidrogēnfumarāta iekšķīgā deva cūkām izraisīja hiperventilāciju un diskomfortu kuņģa un zarnu traktā. 150 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidrogēnfumarāta devas gadījumā netika novērota iedarbība uz centrālo nervu sistēmu, izņemot sedatīvo efektu. 55 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidrogēnfumarāta devas dienā lietošana 14 dienu laikā izraisīja pārejošu siekalošanos un vieglu kuņģa kairinājumu. Tiek uzskatīts, ka tiamulīna hidrogēnfumarāta terapeitiskais indekss ir piemērots cūkām, un minimālā letālā deva netika noteikta.

Mājputniem tiamulīna hidrogēnfumarāts uzrāda relatīvi augstu terapeitisko indeksu un tā pārdozēšanas iespēja ir niecīga, jo īpaši tāpēc, ka ūdens uzņemšana un attiecīgi tiamulīna hidrogēnfumarāta uzņemšana samazinās pārmērīgas koncentrācijas lietošanas gadījumā. LD₅ vistām ir 1090 mg/kg ķ. sv. un tītariem - 840 mg/kg ķ. sv.

Akūtas toksicitātes pazīmes vistām ir vokalizācija, kloniskie krampji un apgulšanās uz sāniem; tītariem tās ietver kloniskos krampjus, apgulšanos uz sāniem vai uz muguras, siekalošanos un augšējo plakstiņu noslīdēšanu.

Ja rodas intoksikācijas pazīmes, nekavējoties pārtraukt lietot ūdeni ar pievienotām zālēm un aizstāt to ar svaigu ūdeni.

4.11 Ierobežojumu periods(i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā

Cūkas

Gaļai un blakusproduktiem: 2 dienas (8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu)/kg ķ. sv.).

Gaļai un blakusproduktiem: 4 dienas (20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 44,4 mg veterināro zāļu)/kg ķ. sv.).

Vistas

Gaļai un blakusproduktiem: 2 dienas.

Olām: nulle dienas.

Tītari

Gaļai un blakusproduktiem: 6 dienas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikrobie līdzekļi sistēmiskai lietošanai / pleiromutilīns / tiamulīns.

ATĶ vet kods: QJ 01XQ01.

Tiamulīns ir bakteriostatiska pussintētiska antibiotika, kas pieder pie pleiromutilīnu antibiotiku grupas un darbojas ribosomālā līmenī bakteriālā proteīna sintēzes kavēšanai.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Tiamulīnam piemīt augsta līmeņa *in vitro* iedarbība pret cūku un putnu mikoplazmu sugām, kā arī grampozitīvām aerobām baktērijām (streptokokiem un stafilokokiem), anaerobām baktērijām (klostrīdijām), gramnegatīvām anaerobām baktērijām (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) un gramnegatīvām aerobām baktērijām (*Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Pasteurella multocida*).

Tiamulīns iedarbojas 70S ribosomas līmenī, un primārā saistīšanas vieta ir 50S apakšvienība. Tas kavē bakteriālā proteīna producēšanu, veidojot bioķīmiski neaktīvus iniciācijas kompleksus, kas novērš polipeptīdu ķēdes pagarināšanos.

Baktericīdā koncentrācija var tikt sasniegta, tomēr tā atšķiras atkarībā no baktērijām. Tā var būt tikai divreiz lielāka par minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIC) *Brachyspira hyodysenteriae* un *Actinobacillus pleuropneumoniae* baktērijām, taču 50–100 reizes pārsniegt *Staphylococcus aureus* bakteriostatisko līmeni. MIC izplatība tiamulīnam pret *Brachyspira hyodysenteriae* ir bimodāla, ierosinot atsevišķiem celmiem samazinātu jutīgumu pret tiamulīnu. Tehnisku ierobežojumu dēļ ir grūti noteikt *Lawsonia intracellularis* jutīgumu *in vitro*.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Cūkas

Tiamulīna hidrogēnfumarāts labi uzsūcas (virs 90 %) pēc iekšķīgas lietošanas cūkām un plaši izplatās organismā. Pēc vienas 10 mg un 25 mg/kg ķ. sv. iekšķīgas tiamulīna hidrogēnfumarāta devas $C_{\max}$ saskaņā ar mikrobioloģisko izmeklējumu datiem ir attiecīgi 1,03 µg/ml un 1,82 µg/ml serumā, bet $T_{\max}$ sastāda 2 stundas abām devām. Tiamulīna hidrogēnfumarāts koncentrējas plaušās, neitrofilos, kā arī aknās, kur tas tiek metabolizēts un izvadīts (70–85 %) ar žulti; atlikušais tiamulīns tiek izvadīts caur nierēm (15–30 %). Saistīšanās ar seruma proteīniem ir aptuveni 30 %. Tiamulīns, kas netika uzsūkts vai metabolizēts, nonāk caur zarnu traktu uz resno zarnu un tur koncentrējas. Tiamulīna koncentrācija resnajā zarnā saskaņā ar aprēķiniem ir 3,41 µg/ml pēc 8,8 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidrogēnfumarāta devas lietošanas.

Vistas

Tiamulīna hidrogēnfumarāts labi uzsūcas (70–95 %) pēc iekšķīgas lietošanas vistām un sasniedz maksimālo koncentrāciju 2–4 stundu laikā ($T_{\max}$ 2,85 stundas). Pēc vienas 50 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidrogēnfumarāta devas $C_{\max}$ saskaņā ar mikrobioloģisko izmeklējumu datiem sastāda 4,02 µg/ml serumā, bet pēc 25 mg/kg ķ. sv. devas tas sastāda 1,86 µg/ml. Tiamulīna hidrogēnfumarāta 250 ppm (0,025 %) koncentrācija dzeramajā ūdenī 8 nedēļu veciem cāļiem nodrošināja līmeni serumā 0,78 µg/ml (intervāls 1,4–0,45 µg/ml) 48 stundu laikā un attiecīgi 0,38 µg/ml (intervāls 0,65–0,2 µg/ml), ja tiamulīna koncentrācija bija 125 ppm (0,0125 %). Saistīšanās ar seruma proteīniem ir aptuveni 45 %. Tiamulīna hidrogēnfumarāts plaši izplatās organismā un koncentrējas aknās un nierēs (izvadīšanas vietas) un plaušās (30 reizes pārsniedzot līmeni serumā), kā arī olās. Izvadīšana pārsvarā notiek ar žulti (55–65 %) un caur nierēm (15–30 %) līdzīgi lielākajai daļai mikrobioloģiski neaktīvu metabolītu un ir samērā ātra – 99 % devas 48 stundu laikā.

Tītari

Tītariem serumā tiamulīna hidrogēnfumarāta līmenis ir zemāks: pēc vienas tiamulīna hidrogēnfumarāta 50 mg/kg ķ. sv. devas $C_{\max}$ sastāda 3,02 µg/ml serumā, bet 25 mg/kg devas gadījumā – 1,46 µg/ml. Šāda koncentrācija tiek sasniegta aptuveni 2–4 stundās pēc attiecīgās devas lietošanas. Lietojot tiamulīna hidrogēnfumarātu 0,025 % koncentrācijā vaislas putniem, tā vidējais līmenis serumā bija 0,36 µg/ml (intervāls 0,22–0,5 µg/ml). Saistīšanās ar seruma proteīniem ir aptuveni 50%. Tītariem tiamulīna koncentrācija olās ir līdzīga vistu līmenim.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Paligvielu saraksts

Laktoze

6.2 Būtiska nesaderība

Nav zināma.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētajā iepakojumā: 3 gadi.

Derīguma termiņš pēc pirmās tiešā iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas vai sagatavošanas saskaņā ar norādījumiem: šķīdums saglabājas stabils 24 stundas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

55,6 g un 111,2 g alumīnija folija paciņas.

Iepriekš izgatavots 1112 g un 5000 g folija maiss.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Tiek aizpildīts konkrētajā valstī.

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(-I)

Tiek aizpildīts konkrētajā valstī.

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Tiek aizpildīts konkrētajā valstī.

10 TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Tiek aizpildīts konkrētajā valstī.

RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI LIETOŠANAS AIZLIEGUMS

Nav noteikts.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. KOMBINĒTS MARĶĒJUMS - LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA - KOMBINĒTS MARKĒJUMS -
LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

ALUMĪNIJA LAMINĀTA MAISS

**1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES
TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA
DAŽĀDI**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Tiek aizpildīts konkrētajā valstī.

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

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

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

Denagard 450 mg/g granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni cūkām, vistām un tītariem
Tiamulin hydrogen fumarate

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU NOSAUKUMS

1 g satur:
Tiamulīna hidrogēnfumarāts 450 mg.

4. ZĀĻU FORMA

Granulas lietošanai ar dzeramo ūdeni.
Baltas vai gaiši dzeltenas granulas.

5. IEPAKOJUMA IZMĒRS

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

6. INDIKĀCIJA(-S)

Cūkas

- Pret tiamulīnu jutīgas *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas ārstēšanai.
- Pret tiamulīnu jutīgas *Brachyspira pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spirohetozes (kolīta) ārstēšanai.
- Pret tiamulīnu jutīgas *Lawsonia intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanai.
- Pret tiamulīnu jutīgas *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītās enzootiskās pneimonijas, tai skaitā pret tiamulīnu jutīgas *Pasteurella multocida* izraisīto komplikāciju ārstēšanai un metafilaksei.
- Pret tiamulīnu jutīgas *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšanai.

Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

Vistas

- Pret tiamulīnu jutīgas *Mycoplasma gallisepticum* izraisītās hroniskas elpceļu slimības un *Mycoplasma synoviae* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšanai un metafilaksei.

Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

Tītari

- Pret tiamulīnu jutīgo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* un *Mycoplasma meleagridis* izraisītā infekciozā sinusīta un aerosakulīta ārstēšanai un metafilaksei.

Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības klātbūtne ganāmpulkā.

7. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot cūkām un putniem, kas ārstēšanas laikā vai 7 dienas pirms vai pēc ārstēšanas ar tiamulīnu varētu saņemt monenzīnu, narazīnu vai salinomicīnu saturošas zāles. Tas var nopietni aizkavēt augšanu vai izraisīt nāvi.

Nelietot, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām.

8. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Ļoti retos gadījumos cūkām pēc tiamulīna lietošanas var rasties eritēma vai viegla ādas tūska.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums norādīts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 ārstētajiem dzīvniekiem novērota(-s) nevēlama(-s) blakusparādība(-s) viena ārstēšanas kursa laikā);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 ārstētajiem dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 ārstētajiem dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja novērojat jebkuras būtiskas blakusparādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā marķējumā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

9. MĒRĶA SUGAS

Cūkas.
Vistas.
Tītari.

10. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Lietošanai ar dzeramo ūdeni.

Zāļu šķīduma pagatavošanas vadlīnijas

Pievienojot zāles lielam ūdens daudzumam, vispirms jāpagatavo koncentrēts šķīdums, kurš pēc tam jāatšķaida līdz nepieciešamajai koncentrācijai.

Katru dienu jāpagatavo svaigs tiamulīna ūdens šķīdums.

Pareizas devas nodrošināšanai pēc iespējas precīzāk ir jānosaka ķermeņa svars, lai novērstu nepietiekamas devas lietošanu. Ūdens, kam pievienotas zāles, uzņemšanas daudzums ir atkarīgs no dzīvnieku klīniskā stāvokļa. Pareizas devas iegūšanai ir attiecīgi jāpielāgo tiamulīna koncentrācija.

Pievienojamā zāļu deva jāaprēķina pēc šādas formulas:

$$\begin{array}{lcl} \text{Deva (mg veterināro zāļu uz kg} & \text{Ārstēšanai paredzēto dzīvnieku} & \\ \text{ķermeņa svara dienā)} & \times \text{ vidējais ķermeņa svars (kg)} & = \text{___ mg veterināro zāļu uz} \\ & & \text{litru dzeramā ūdens} \end{array}$$

Cūkas

i) *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītās cūku dizentērijas ārstēšanai.

Deva ir 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot cūkām kopā ar dzeramo ūdeni 3–5 dienas pēc kārtas atkarībā no infekcijas smaguma un/vai slimības ilguma.

ii) *Brachyspira pilosicoli* izraisītās cūku resnās zarnas spiroheitozes (kolīta) ārstēšanai.

Deva ir 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot cūkām kopā ar dzeramo ūdeni 3–5 dienas pēc kārtas atkarībā no infekcijas smaguma un/vai slimības ilguma.

iii) *Lawsonia intracellularis* izraisītās cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta) ārstēšanai.

Deva ir 8,8 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot cūkām kopā ar dzeramo ūdeni 5 dienas pēc kārtas.

iv) *Mycoplasma hyopneumoniae* izraisītās enzootiskās pneimonijas, tai skaitā pret tiamulīnu jutīgas *Pasteurella multocida* izraisīto komplikāciju ārstēšanai un metafilaksei.

Deva ir 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 44,4 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā 5 dienas.

v) *Actinobacillus pleuropneumoniae* izraisītās pleiopneimonijas ārstēšanai.

Deva ir 20 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 44,4 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā 5 dienas pēc kārtas.

Vistas

Mycoplasma gallisepticum izraisītās hroniskas elpceļu slimības un *Mycoplasma synoviae* izraisītā aerosakulīta un infekciozā sinovīta ārstēšanai un metafilaksei.

Deva ir 25 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (atbilst 55,6 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot 3–5 dienas pēc kārtas.

Tītari

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* un *Mycoplasma meleagridis* izraisītā infekciozā sinusīta un aerosakulīta ārstēšanai un metafīlaksei.

Deva ir 40 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta (atbilst 88,9 mg veterināro zāļu)/kg ķermeņa svara dienā, lietojot 3–5 dienas pēc kārtas.

11. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Lai izvairītos no mijiedarbības starp jonoforiem un tiamulīnu, veterinārārstam un dzīvnieka īpašniekam jāpārlicinās, ka uz barības iepakojuma nav norādīts, ka barība satur salinomicīnu, monenzīnu un narazīnu.

Lietojo t vistām un tītariem, lai izvairītos no mijiedarbības ar nesaderīgiem jonoforiem moenzīnu, narazīnu un salinomicīnu un tiamulīnu, putnu barības piegādātāji jāinformē par to, ka tiks lietots tiamulīns un ka antikokcidiālie līdzekļi nedrīkst būt iekļauti barības sastāvā vai kontaminēt barību. Ja ir aizdomas par iespējamu barības kontamināciju, tā pirms lietošanas jāpārbauda attiecībā uz jonoforu klātbūtni.

Ja mijiedarbība tomēr notikusi, nekavējoties pārtrauciet lietot ūdeni ar pievienotām zālēm un aizstājiet to ar svaigu dzeramo ūdeni. Kontaminētā barība pēc iespējas ātrāk jānomaina ar tādu, kas nesatur ar tiamulīnu nesaderīgos jonoforus.

12. IEROBEŽOJUMU PERIODS(-I)

Cūkas

Gaļai un blakusproduktiem: 2 dienas (8,8 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta (atbilst 19,6 mg veterināro zāļu /kg ķ. sv.).

Gaļai un blakusproduktiem: 4 dienas (20 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta (atbilst 44,4 mg veterināro zāļu /kg ķ. sv.).

Vistas

Gaļai un blakusproduktiem: 2 dienas.

Olām: nulle dienas.

Tītari

Gaļai un blakusproduktiem: 6 dienas.

13. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kurš norādīts uz tiešā iepakojuma pēc EXP.

14. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi katrai dzīvnieku sugai:

Dzīvnieki, kuri uzņem ūdeni samazinātā daudzumā un/vai ir novājinātā veselības stāvoklī, jāārstē parenterāli.

Tiamulīna lietošanas laikā putniem var samazināties ūdens patēriņa daudzums. Tas ir saistīts ar koncentrāciju, kur 500 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta (atbilst 1,11 g veterināro zāļu) 4 litros ūdens

samazina uzņemšanu vistām aptuveni par 10 %, bet 500 mg (kas atbilst 1,11 g veterināro zāļu) 2 litros ūdens - par 15 %. Tas nerada nekādu nelabvēlīgu ietekmi uz putnu vispārējo produktivitāti vai veterināro zāļu iedarbību, tomēr ūdens uzņemšana bieži jākontrolē, jo īpaši karstā laikā. Tītariem tas ir vairāk izteikts, un samazinājums sastāda aptuveni 20 %, tāpēc ieteicams nepārsniegt 500 mg tiamulīna hidroģēnfumarāta koncentrāciju 2 litros dzeramā ūdens.

Īpaši norādījumi lietošanai dzīvniekiem:

Zāles jālieto, pamatojoties uz baktēriju, kas izolētas no dzīvniekiem, jutīguma pārbaudes rezultātiem. Ja tas nav iespējams, ārstēšana jāveic, balstoties uz vietējo (reģionālo, lauksaimniecības līmeņa) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju jutīgumu.

Neatbilstoša veterināro zāļu lietošana var palielināt pret tiamulīnu rezistentu baktēriju izplatību.

Īpaši piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Lietojot šīs veterinārās zāles, jāizmanto individuālie aizsardzības līdzekļi, kas sastāv no brillēm vai aizsargbrillēm un cimdiem, lai izvairītos no veterināro zāļu iekļūšanas lietotāja acīs vai lokālās iedarbības uz bojātu ādu. Tā kā zāles var izraisīt kairinājumu, ir ieteicams izmantot aizsargmasku, lai samazinātu ieelpošanas risku.

Ja notikusi nejauša saskarsme vai izsmidzināšana uz bojātas ādas, skartā zona jānomazgā ar ziepēm un ūdeni. Ja zāles nokļūst acīs, tās jāizskalo ar ūdeni, turot acis atvērtas.

Ja notikusi nejauša norīšana, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt iepakojuma marķējumu ārstam.

Personām ar pastiprinātu jutību pret tiamulīnu, vajadzētu izvairīties no saskares ar šīm veterinārajām zālēm.

Grūsnības un laktācija:

Drīkst lietot cūkām grūsnības un laktācijas laikā.

Dēšana:

Drīkst lietot vistām un tītariem dēšanas un reproduktīvajā periodā.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Tiamulīns mijiedarbojas ar tādiem jonoforiem kā monenzīns, salinomicīns un narazīns un var izraisīt neatšķiramu jonoforu intoksikācijas formu. Dzīvniekiem ārstēšanas laikā, kā arī vismaz 7 dienas pirms un pēc ārstēšanas ar tiamulīnu nelietot līdzekļus, kas satur monenzīnu, narazīnu vai salinomicīnu. Var rasties ievērojami augšanas traucējumi, kustību koordinācijas traucējumi, paralīze vai iestāties nāve.

Ja tiek novērotas mijiedarbības pazīmes, nekavējoties jāpārtrauc gan dzeramā ūdens ar tiamulīnu, gan arī ar jonoforiem kontaminētas barības lietošana. Barība jālikvidē un jāaizstāj ar svaigu barību, kas nesatur pretkocīdiju līdzekli monenzīnu, salinomicīnu vai narazīnu.

Tiamulīna lietošana kopā ar bivalentiem jonoforu pretkocīdiju līdzekļiem lasalocīdu un semduramicīnu neizraisa nekādu mijiedarbību, tomēr vienlaicīga maduramicīna lietošana var izraisīt vieglus vai mērenus augšanas traucējumus cāļiem. Šī situācija ir pārejoša un parasti izzūd 3–5 dienu laikā pēc tiamulīna lietošanas pārtraukšanas.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Viena 100 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidroģēnfumarāta iekšķīgā deva cūkām izraisīja hiperventilāciju un diskomfortu kuņģa un zarnu traktā. 150 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidroģēnfumarāta devas gadījumā netika novērota iedarbība uz centrālo nervu sistēmu, izņemot sedatīvo efektu. 55 mg/kg ķ. sv. tiamulīna hidroģēnfumarāta devas lietošana 14 dienu laikā izraisīja pārejošu siekalošanos un vieglu

kuņģa kairinājumu. Tiek uzskatīts, ka tiamulīna hidroģēnfumarāta terapeitiskais indekss ir piemērots cūkām, un minimālā letālā deva netika noteikta.

Mājputniem tiamulīna hidroģēnfumarāts uzrāda relatīvi augstu terapeitisko indeksu, un tā pārdozēšanas iespēja ir niecīga, jo īpaši tāpēc, ka ūdens uzņemšana un attiecīgi tiamulīna hidroģēnfumarāta uzņemšana samazinās pārmērīgas koncentrācijas lietošanas gadījumā. LD₅ vistām ir 1090 mg/kg ķ. sv. un tītariem - 840 mg/kg ķ. sv.

Akūtas toksicitātes pazīmes vistām ir vokalizācija, kloniskie krampji un apgulšanās uz sāniem; tītariem tās ietver kloniskos krampjus, apgulšanos uz sāniem vai uz muguras, siekalošanos un augšējo plakstiņu noslīdēšanu.

Ja rodas intoksikācijas pazīmes, nekavējoties pārtraukt lietot ūdeni ar pievienotām zālēm un aizstāt to ar svaigu ūdeni.

Nesaderība:

Nav zināma.

15. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTO VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI
--

Atkritumu iznīcināšana saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

16. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA
--

Tiek aizpildīts konkrētajā valstī.

17. CITA INFORMĀCIJA

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieku.

18. VĀRDI „LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI
--

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

19. VĀRDI „UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

20. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz {mēnesis/gads}

Derīguma termiņš pēc pirmās iepakojuma atvēršanas: 3 mēneši.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas vai sagatavošanas saskaņā ar norādījumiem: šķīdums saglabājas stabils 24 stundas.

21. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

Tiek aizpildīts konkrētajā valstī.

22. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Sērija {numurs}