

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vorm, sterkte van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningsweg, houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedienings- weg
Oostenrijk	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
België	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor gebruik in drinkwater	Varkens	Oraal
België	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor gebruik in drinkwater	Kippen, kalkoenen	Oraal
België	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Tsjechië	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen (mestdieren, kuikens, leg- en fokdieren), kalkoenen (mest- en fokdieren)	Oraal
Finland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules	Varkens	Oraal voor toediening in het drinkwater
Duitsland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulin- waterstof- fumaraat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granules	Varkens, kippen, kalkoenen	In het drinkwater

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedienings- weg
Duitsland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulin- waterstof- fumaraat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granules	Varkens	Voor gebruik in drinkwater of voer
Griekenland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor orale oplossing	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Hongarije	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen, kalkoenen	Voor gebruik in drinkwater
Italië	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Letland	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Wateroplosbare granules	Varkens, kippen, kalkoenen	Voor gebruik in drinkwater
Litouwen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenye tirpios granulės	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g, correspon ds to 365 mg tiamulin/g	Wateroplosbare granules	Varkens, kippen (mestdieren, opfokkuikens, leg- en fokdieren), kalkoenen (mest- en fokdieren)	Oraal

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedienings- weg
Nederland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granulaat voor toediening in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Polen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal gebruik
Portugal	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Orale granules	Varkens, kippen (mestdieren, opfokdieren voor mest-, leg- en fokdieren), kalkoenen (mest- en fokdieren)	Oraal, toediening in het drinkwater
Roemenië	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulin- waterstof- fumaraat	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granules voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen (mestdieren, opfokkuikens, leg- en fokdieren), kalkoenen (mest- en fokdieren)	In het drinkwater
Slowakije	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor orale oplossing	Varkens, kippen (mestdieren, leg- en fokhennen), kalkoenen	Oraal

Lidstaat EU/EEA	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoorten	Toedienings- weg
Spanje	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulin- waterstof- fumaraat	450 mg/g	Granules voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Denagard 45 % en verwante namen (zie bijlage I)

1. Inleiding

Denagard 45% en verwante namen zijn diergeneesmiddelen in de vorm van granulaat voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen die 450 mg tiamulinwaterstoffumaraat als werkzame stof per gram product bevatten. Tiamulinwaterstoffumaraat is een bacteriostatisch semisynthetisch antibioticum behorend tot de pleuromutilinen-antibiotica en remt de bacteriële eiwitsynthese door inwerking op ribosomen. Tiamulin heeft een hoge mate van *in vitro* activiteit vertoond tegen bij varkens en vogels voorkomende *Mycoplasma*-soorten en ook tegen Gram-positieve aeroben (streptokokken en stafylokokken), anaeroben (clostridia), Gram-negatieve anaeroben (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) en Gram-negatieve aeroben (*Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*).

Op 25 augustus 2015 heeft Duitsland krachtens artikel 34, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG bij het CVMP/Europees Geneesmiddelenbureau een verwijzingsverzoek ingediend voor Denagard 45% en verwante namen (hierna Denagard 45%). Duitsland verwees de zaak vanwege de uiteenlopende beslissingen die de EU-lidstaten op nationaal niveau hebben genomen, met als gevolg discrepanties in de productinformatie voor Denagard 45%.

Er is in de bestaande productinformatie vooral sprake van disharmonie op het gebied van doeldiersoorten, indicaties, dosering en wachttijden.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Doeldiersoort varkens, indicaties en dosering

Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door voor tiamulin gevoelige *Brachyspira hyodysenteriae*. De aanwezigheid van de ziekte in de koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

- Dosering: 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend in het drinkwater van varkens gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen, afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

De indicatie voor behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* werd opnieuw beoordeeld door bestudering van de literatuur en eigen *in vitro* gevoeligheidsgegevens, en oude klinische onderzoeken.

In Europese isolaten die waren verzameld tussen 1990 en 2012 varieerde de minimale remmende concentratie (MIC) van $\leq 0,016$ µg/ml tot >16 µg/ml, met een MIC₅₀ van $\leq 0,063$ µg/ml tot 4 µg/ml en een MIC₉₀ van $\leq 0,016$ µg/ml tot >16 µg/ml. De epidemiologische drempelwaarde of wildtype-MIC was ongeveer 0,5 µg/ml, terwijl resistentie-MIC's bleken te beginnen bij $>2,0$ µg/ml. Verhoogde MIC's voor *B. hyodysenteriae*-isolaten in verschillende Europese lidstaten geven aanleiding tot bezorgdheid omdat er maar een beperkt aantal antimicrobiële middelen over zijn voor de behandeling van varkensdysenterie.

De klinische werkzaamheid bij de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* werd aangetoond in twee onderzoeken met kunstmatige infectie en in een reeks van zes veldonderzoeken. In deze onderzoeken werden doses uitgedrukt als concentraties in drinkwater. De werkelijke doses in mg/kg lichaamsgewicht konden alleen worden geschat. Bij een dosis van

60 ppm tiamulinwaterstoffumaraat overeenkomend met 8-9 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht toegediend gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen vertoonden de geïnfecteerde varkens significante verbeteringen in klinische eindpunten, pathologische verschijnselen en eliminatie van *B. hyodysenteriae*.

Op basis van deze gegevens concludeerde het CVMP dat Denagard 45% in een dosis van 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae*.

Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door voor tiamulin gevoelige *Brachyspira pilosicoli*. De aanwezigheid van de ziekte in de koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

- Dosering: 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend in het drinkwater van varkens gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen, afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

De indicatie Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *B. pilosicoli* werd ondersteund door *in vitro* gevoeligheidsgegevens en veldonderzoeken.

De gevoeligheid van *B. pilosicoli* voor tiamulin werd in drie onderzoeken onderzocht.

Er werden 93 isolaten van *B. pilosicoli* verzameld in Zweden (Pringle *et al.* 2006¹), 33 isolaten verzameld in het Verenigd Koninkrijk, Spanje en Duitsland (eigen gegevens van de houder van de handelsvergunning uit 2008) en 324 isolaten verzameld in Zweden tussen 2002 en 2010 (Pringle *et al.* 2012²) getest. In deze onderzoeken varieerden de MIC's van $\leq 0,008$ -64 µg/ml, met MIC₅₀'s van $\leq 0,062$ µg/ml tot 0,125 µg/ml en MIC₉₀'s van 0,25 µg/ml tot 8 µg/ml. De epidemiologische drempelwaarde of wildtype-MIC was ongeveer $\leq 0,25$ µg/ml, terwijl resistentie-MIC's bleken te beginnen bij 0,5 µg/ml (eerste generatie mutant) en 4,0 µg/ml (tweede generatie mutant) (eigen gegevens van de houder van de handelsvergunning uit 2008).

De klinische werkzaamheid bij de behandeling van colonspirochetose bij varkens (colitis) veroorzaakt door *B. pilosicoli* werd aangetoond in drie veldonderzoeken. Tiamulin gemengd in hoeveelheden van 100 ppm (overeenkomend met 5 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht) en doses van 8 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht werden gedurende vijf tot tien dagen toegediend. De behandelde dieren vertoonden significante verbeteringen in klinische eindpunten zoals diarreescore, voederconversieefficiëntie, gemiddelde dagelijkse gewichttoename, en de bacteriële uitscheiding werd volledig gestopt (niet in alle onderzoeken onderzocht). Er waren geen specifieke kunstmatigechallenge onderzoeken beschikbaar.

Op basis van deze gegevens concludeerde het CVMP dat Denagard 45% in een dosis van 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling van colonspirochetose bij varkens (colitis) veroorzaakt door *B. pilosicoli*.

Behandeling van proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door voor tiamulin gevoelig *Lawsonia intracellularis*. De aanwezigheid van de ziekte in de koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

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.

- Dosering: 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend in het drinkwater van varkens gedurende vijf opeenvolgende dagen.

De indicatie behandeling van proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door *L. intracellularis* werd ondersteund door *in vitro* gevoeligheidsgegevens, onderzoeken met kunstmatige infectie en een veldonderzoek.

Het testen van de gevoeligheid van *L. intracellularis* is lastig omdat dit een obligaat intracellulair organisme is. De beschikbare *in vitro* gevoeligheidsgegevens ter ondersteuning van de indicatie zijn beperkt. McOrist *et al.* (1995)³ onderzochten drie stammen van *L. intracellularis* en vonden daarbij een waarde van 4 µg/ml voor de intracellulaire MIC (iMIC) en de extracellulaire MIC (eMIC) van tiamulin. McOrist en Gebhart (1995)⁴ vonden een intracellulaire minimale bactericide concentratie (iMBC) van <2 µg/ml in een andere stam. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ testten 10 isolaten van *L. intracellularis* (zes uit de VS, vier uit Europa). iMIC₅₀ was 0,125 µg/ml, iMIC₉₀ 0,125 µg/ml met een iMIC-bereik van 0,125-0,5 µg/ml. eMIC₅₀ was 4,0 µg/ml, eMIC₉₀ 8,0 µg/ml met een eMIC-bereik van 1,0-32 µg/ml. Rekening houdend met alle beschikbare gegevens bleek de epidemiologische drempelwaarde 0,5 µg/ml te zijn, terwijl minder gevoelige stammen op ≥2,0 µg/ml lagen. Momenteel zijn andere isolaten getest uit Korea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brazilië en uit Thailand (eigen gegevens van de houder van de handelsvergunning uit 2016). Mogelijk heeft een aantal isolaten in Korea en Thailand hogere iMIC-waarden dan eerder gerapporteerd in de EU en VS door Wattanaphansak *et al.* (2009). Dit wijst erop dat verminderde gevoeligheid van individuele *Lawsonia*-stammen kan voorkomen, maar aangezien er geen gemelde bijwerkingen in de EU zijn geweest met betrekking tot falende behandeling van ileïtis wijst het erop dat deze verminderde gevoeligheid niet uitgebreid is ontwikkeld in de EU. De MIC-gegevens voor tiamulin die voor de beschikbare Europese *Lawsonia*-stammen zijn bepaald liggen allemaal onder de geschatte ileum-tiamulingehalten van 0,63 µg/ml.

De klinische werkzaamheid bij de behandeling van proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door *L. intracellularis* werd aangetoond in drie onderzoeken met kunstmatige infectie en één veldonderzoek. In deze onderzoeken werden doses uitgedrukt als concentraties in drinkwater. De werkelijke doses in mg/kg lichaamsgewicht werden geschat op 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht. Toegediend gedurende vijf dagen leidden deze doses tot significante verbeteringen in klinische eindpunten (bijv. voederconversieefficiëntie, gemiddelde dagelijkse gewicht toename, diarreescore) en pathologische verschijnselen, hoewel volledige eliminatie van *L. intracellularis* niet kon worden bewerkstelligd.

Op basis van deze gegevens concludeerde het CVMP dat Denagard 45% in een dosis van 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling van proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door *L. intracellularis*.

Behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door voor tiamulin gevoelige *Mycoplasma hyopneumoniae*, waaronder infecties gecompliceerd door *Pasteurella multocida*. De aanwezigheid van de ziekte in de koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

³ McOrist, S., Mackie, R.A. and Lawson, G.H.K. (1995) Antimicrobial susceptibility of Ileal Symbiont intracellularis isolated from pigs with Proliferative Enteropathy. Journal of Clinical Microbiology, 33, 5, 1314 -1317.

⁴ McOrist, S. and Gebhart, C.J. (1995) In vitro testing of antimicrobial agents for Proliferative Enteropathy (ileitis). Swine Health and Production, 3, 4, 146-149.

⁵ Wattanaphansak, S., Singer, R.S. and Gebhart, C.J. (2009) In vitro antimicrobial activity against 10 North American and European *Lawsonia intracellularis* isolates. Veterinary Microbiology, 134, 305-310.

⁶ Yeh, J.Y., J.H. Lee, H.R. Yeh, A. Kim, J.Y. Lee, J.M. Hwang, B.K. Kang, J.M. 783 Kim, I.S. Choi, and J.B. Lee. 2011. Antimicrobial susceptibility testing of two *Lawsonia intracellularis* isolates associated with proliferative hemorrhagic enteropathy and porcine intestinal adenomatosis in South Korea. Antimicrobial agents and chemotherapy 55:4451-4453.

- *Dosering: 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende vijf opeenvolgende dagen.*

De indicatie voor behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door *P. multocida*, werd ondersteund door *in vitro* gevoeligheidsgegevens van het Europese MycoPath I-project, eigen klinische onderzoeken en literatuur.

In Europese isolaten was tiamulin zeer actief tegen *M. hyopneumoniae* met een MIC₅₀ van 0,016 µg/ml, een MIC₉₀ van 0,062 µg/ml en een MIC-bereik van 0,002-0,125 µg/ml (MycoPath I-project, 2014). Uit andere onderzoeken uit 1997 - 2014 kwamen vergelijkbare bevindingen, met MIC₅₀ variërend van ≤0,015 µg/ml-0,06 µg/ml, MIC₉₀ variërend van 0,031 µg/ml-0,125 µg/ml en MIC-bereiken van 0,002-0,125 µg/ml. De gevoeligheidspatronen die in deze onderzoeken werden bepaald hadden een wildtype patroon, wat erop wijst dat in de onderzochte periode geen resistentie was ontwikkeld.

De behandeling van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae* werd onderzocht in twee onderzoeken met kunstmatige infectie en een reeks van acht veldonderzoeken. Toegedijnde doses varieerden van 8,8–20 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht gedurende vijf dagen. Er werd geoordeeld dat lagere doses van 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht een remmend/bacteriostatisch effect op de MIC₉₀ gaven. Hogere doses in het drinkwater hadden een mycoplasmacide effect op de MIC₉₀, verminderden longlaesies en elimineerden in sommige gevallen het organisme.

Op basis van deze gegevens concludeerde het CVMP dat Denagard 45% in een dosis van 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae*, waaronder infecties gecompliceerd door *P. multocida*.

Behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door voor tiamulin gevoelige *Actinobacillus pleuropneumoniae*. De aanwezigheid van de ziekte in de koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

- *Dosering: 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende vijf opeenvolgende dagen.*

De indicatie pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* werd ondersteund door *in vitro* gevoeligheidsgegevens en onderzoeken met kunstmatige infectie.

In Europese isolaten die tussen 2009 en 2012 waren verzameld in het kader van het VetPath III-project werden de volgende MIC's van tiamulin verkregen: MIC₅₀ van 8,0 µg/ml, MIC₉₀ van 16 µg/ml, MIC-bereik van 2,0-16 µg/ml. De MIC₅₀ werd als hoog beschouwd, maar de isolaten lieten een gevoeligheidspatroon van het wildtype zien, wat erop wijst dat er geen sprake is van resistentie. Gegevens uit andere onderzoeken (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) bevestigen deze bevindingen met een MIC₅₀ en een MIC₉₀ van respectievelijk 8 µg/ml en 16 µg/ml en MIC-bereiken van 0,25-16 µg/ml en 0,5-64 µg/ml. Tiamulin heeft hoge MIC's tegen *A. pleuropneumoniae*. Het eenvoudige gevoeligheidspatroon wees erop dat er tot dusver weinig ontwikkeling van resistentie is geweest. De epidemiologische drempelwaarde werd bepaald op 16 µg/ml, wat in overeenstemming is

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.

met de huidige norm van het Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ($S \leq 16 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$).

Onderzoeken met kunstmatige challenge werden uitgevoerd met hoeveelheden tiamulin in drinkwater variërend van 120 tot 180 ppm, overeenkomend met doses van 20 tot 40 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht. Bij lagere doses (20 mg) werden dosisgerelateerde verlagingen in mortaliteit, gemiddelde longlaesieoppervlakte en herisolatie van *A. pleuropneumoniae* waargenomen, maar geen volledige klinische genezing. Bij hogere doses (40 mg) werden geen sterfte, significant verlaagde longlaesiescores en geen herisolatie van *A. pleuropneumoniae*, wat wijst op een sterk bactericide effect, waargenomen.

Op basis van deze gegevens concludeerde het CVMP dat Denagard 45% in een dosis van 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae*.

Doeldiersoort kippen, indicaties en dosering

Behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen veroorzaakt door voor tiamulin gevoelige *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door voor tiamulin gevoelig *Mycoplasma synoviae*. De aanwezigheid van de ziekte in de koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

- *Dosering: 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen.*

De indicatie bij kippen werd ondersteund door *in vitro* gevoeligheidsgegevens van drie onderzoeken en verscheidene onderzoeken met kunstmatige infectie en veldonderzoeken.

De *in vitro* gevoeligheid van *M. gallisepticum* en *M. synoviae* van kippen en kalkoenen werd getest in twee onderzoeken met isolaten uit Europese lidstaten die waren verzameld van 2005-2007 en van 2010-2013 en in één onderzoek met wereldwijd verkregen isolaten die waren verzameld voor 1997. In de oudere Europese gegevens was het bereik van MIC's voor *M. gallisepticum* groter ($\leq 0,004$ en $> 256 \mu\text{g/ml}$) met een MIC₅₀ van $0,008 \mu\text{g/ml}$ en een MIC₉₀ van $1 \mu\text{g/ml}$. Er werden drie verschillende multiresistente stammen geïsoleerd. Voor *M. synoviae* varieerden de MIC's van $0,004$ tot $0,5 \mu\text{g/ml}$ met een MIC₅₀ van $0,125 \mu\text{g/ml}$ en een MIC₉₀ van $0,25 \mu\text{g/ml}$.

In de nieuwere Europese stammen en de oudere wereldwijd verkregen isolaten waren de MIC-bereiken vergelijkbaar voor *M. gallisepticum* en varieerden ze van $0,001$ - $0,037 \mu\text{g/ml}$ met MIC₅₀'s van $0,001$ en $0,008 \mu\text{g/ml}$ en MIC₉₀'s van $0,025$ en $0,031 \mu\text{g/ml}$. Er werden geen resistente stammen gevonden. Voor *M. synoviae* varieerden de MIC's van $0,05$ tot $0,5 \mu\text{g/ml}$ met MIC₅₀'s van $0,1 \mu\text{g/ml}$ en een MIC₉₀ van $0,25 \mu\text{g/ml}$.

Negen oudere onderzoeken met kunstmatige infectie en drie oude veldonderzoeken werden overlegd ter ondersteuning van de indicatie 'behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoening veroorzaakt door *M. gallisepticum*'.

Onderzoeken met kunstmatige challenge werden uitgevoerd met hoeveelheden tiamulin toegevoegd aan drinkwater variërend van 60 tot 250 ppm of geschatte doses van 10 tot $64,2 \text{ mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg}$ lichaamsgewicht. In de veldonderzoeken werd tiamulin toegediend in hoeveelheden van 125-250 ppm en geschatte doses van $13,3$ - $32,5 \text{ mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg}$ lichaamsgewicht gedurende drie dagen. Doses van slechts $10 \text{ mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg}$ lichaamsgewicht via een sonde leverden uitstekende microbiologische resultaten op bij gebruik voor preventie/metafylaxe, maar voor behandeling waren veel hogere doses nodig. Bij 250 ppm

tiamulinwaterstoffumaraat toegediend gedurende drie dagen werden significante verbeteringen in klinische eindpunten, pathologische verschijnselen en eliminatie van *M. gallisepticum* vertoond.

Op basis van deze gegevens concludeerde het CVMP dat Denagard 45% in een dosis van 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoening veroorzaakt door *M. gallisepticum*.

Met betrekking tot de indicatie 'behandeling en metafylaxe van luchtzakontsteking en infectieuze synoviitis veroorzaakt door *M. synoviae*' werden twee onderzoeken met kunstmatige infectie en veldonderzoeken (twee oude en één nieuwe) overlegd ter ondersteuning van de claim. De onderzoeken met kunstmatige infectie werden uitgevoerd met hoeveelheden tiamulin in drinkwater variërend van 60 tot 250 ppm of geschatte dagdoses van 15,4 tot 64,2 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht. In de veldonderzoeken werd tiamulin toegediend in hoeveelheden van 125-250 ppm of dagdoses van 12,7 tot 59,7 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht gedurende drie dagen. Doses van slechts 10 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht via een sonde leverden uitstekende microbiologische resultaten op bij gebruik voor preventie/metafylaxe, maar voor behandeling waren veel hogere doses nodig. Blootstelling in het veld aan tiamulin in ongeveer de voorgestelde dosishoeveelheid van 25 mg/kg lichaamsgewicht gaf een microbiologische respons van 100%.

Het CVMP was het erover eens dat hoewel er voor *M. synoviae* beperkte gegevens zijn in vergelijking met *M. gallisepticum*, de beschikbare informatie van de verstrekte onderzoeken voldoende is om de conclusie te ondersteunen dat Denagard 45% in een dosis van 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling en metafylaxe van luchtzakontsteking en infectieuze synoviitis veroorzaakt door *M. synoviae*.

Doeldiersoort kalkoenen, indicaties en dosering

Behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door voor tiamulin gevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*. De aanwezigheid van de ziekte in de koppel moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product.

- *Dosering: 40 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 88,9 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen.*

De indicaties bij kalkoenen werden ondersteund door *in vitro* gevoeligheidsgegevens van dezelfde drie onderzoeken als bij kippen en beperkte gevoeligheidsgegevens voor *M. meleagridis*, een beperkt aantal onderzoeken met kunstmatige infectie en veldonderzoeken en een aantal case-reports die zijn gepubliceerd eind jaren 70 en begin jaren 80.

De gevoeligheid (MIC-gegevens) van *M. gallisepticum* en *M. synoviae* van kalkoenen voor tiamulin wordt hierboven samengevat met de *invitro* gevoeligheidsgegevens bij kippen. Voor vijf Franse isolaten van *M. meleagridis* varieerde de MIC van 0,03-0,06 µg/ml. Recente *M. meleagridis*-isolaten zijn moeilijk te verkrijgen aangezien het organisme in de meeste vermeerderingskoppels is uitgeroeid en slechts zelden in het veld voorkomt.

Drie onderzoeken met kunstmatige infectie die al zijn besproken voor kippen en twee veldonderzoeken ondersteunden de claims behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking. Tiamulin werd gedurende drie dagen via een sonde toegediend in een dosis van 20-30 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht of in het drinkwater. Bij toediening in het drinkwater in een dosis van 125, 250 of 500 ppm varieerden de geschatte dosishoeveelheden van slechts 22 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht tot maximaal 102 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg

lichaamsgewicht. De klinische resultaten varieerden enigszins en er werd een verminderde waterinname gerapporteerd met tiamulin in het drinkwater. Verlaging van de laesiescore en van de microbiologische herisolatie varieerde van 55% tot 100% voor preventie/metafylaxe maar was slechts 33% tot 67% voor behandeling van *M. gallisepticum*. Andere onderzoeken lieten een laesieverlaging van 95% voor preventie zien en 74% tijdens behandeling bij ongeveer de voorgestelde dosis van 40 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht toegediend in het drinkwater. Klinische case-reports wezen er wel op dat *M. synoviae* effectief werd behandeld in een Frans onderzoek en uit Hongaarse en Britse onderzoeken bleek dat *M. meleagridis* eveneens effectief werd behandeld, met vermindering van klinische verschijnselen, luchtzakontsteking en sinusitis.

Op basis van deze gegevens concludeerde het CVMP dat Denagard 45% in een dosis van 40 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 88,9 mg product)/kg lichaamsgewicht gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen werkzaam is bij de behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door voor tiamulin gevoelige *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis*.

Wachttijden

Bij varkens werden GLP-conforme onderzoeksgegevens overlegd om wachttijden vast te stellen voor eetbare weefsels voor twee verschillende doseringsschema's. Voor de lagere dosis (8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht gedurende ten hoogste vijf dagen) werd een onderzoek uitgevoerd bij 20 varkens die via het drinkwater werden behandeld onder veldomstandigheden. Bij de dieren werd 0, 24, 36 en 48 uur na de laatste behandeling sectie verricht en de hele lever werd geanalyseerd op 8- α -hydroxymutiline met behulp van een GC-analysemethode. De gegevens over residuen in de lever werden onderworpen aan log-lineaire regressie met het WT1.4-berekeningsprogramma en de resulterende wachttijd bedroeg 42 uur, afgerond tot twee dagen.

Voor de hogere dosering (20 mg tiamulinwaterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht gedurende ten hoogste vijf dagen) werd een GLP-conform residuepletieonderzoek overlegd waarin gebruikt werd gemaakt van een bio-equivalent product dat 125 mg tiamulinwaterstoffumaraat per ml bevatte (Tiamutin 12,5% oplossing). De varkens werden behandeld met de bedoelde dosis en 24 uur, 3, 4, 5 en 6 dagen na de laatste toediening gedood. Van elk afzonderlijk varken werden lever- en spiermonsters genomen en geanalyseerd op 8- α -hydroxymutiline met een gevalideerde LCMS-MS-analysemethode. Op basis van residuconcentraties in leverweefsels werd een wachttijd van 4 dagen berekend onder gebruikmaking van het WT1.4-berekeningsprogramma en instelling van de waarden die onder de bepaalbaarheidsgrens (LOQ) liggen op $\frac{1}{2}$ LOQ volgens de richtsnoeren van het CVMP "Benadering voor harmonisatie van wachttijden" (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Bij kippen werd een GLP-conform residuepletieonderzoek bij leghennen uitgevoerd. De dieren kregen een gemiddelde dosis van 29 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht gedurende vijf dagen via het drinkwater; deze dosis was hoger dan de geïndiceerde dosis (25 mg tiamulinwaterstoffumaraat). Van eieren werden tweemaal daags monsters genomen. Groepen vogels werden 0 uur, 8 uur, 1 dag, 2 dagen, 3 dagen en 5 dagen na beëindiging van de behandeling gedood en voor residuanalyse werden monsters van spieren (gemengde monsters van borst en poot), lever, huid en onderliggend subcutaan vet genomen. Voor eetbare weefsels en op basis van residuconcentraties in lever werd een wachttijd van 26,2 uur berekend met het WT1.4-berekeningsprogramma, afgerond tot 2 dagen. Residuen in eieren lagen ruim onder de MRL op alle tijdstippen. Hoewel de aanbeveling van de richtlijn GL48 van het VICH Onderzoeken ter beoordeling van de stofwisseling en de residukinetiek van diergeneesmiddelen bij voedselproducerende dieren: markerresiduepletieonderzoeken ter vaststelling van de wachttijden van producten

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

(EMA/CVMP/VICH/463199/2009) luidt eieren te bemonsteren tot ten minste twaalf dagen na afloop van de behandeling, wijzen gegevens van twee andere onderzoeken (één met meting van tiamulinachtige activiteit met een microbiologische methode en de andere met meting van de totale radioactieve residuen) erop dat tiamulingehalten in eieren het hoogst zijn direct na afloop van de behandeling en er dus geen zorgen zijn dat tiamulingehalten in eieren verhoogd zullen zijn op tijdstippen buiten die welke zijn gemeten in het centrale residudepletieonderzoek. Een wachttijd in eieren van nul dagen wordt daarom aanvaard.

Voor (orgaan)vlees van kalkoenen werd een GLP-conform residudepletieonderzoek overgelegd. De dieren werden behandeld met de bedoelde dosis (40 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende vijf dagen) en 0 uur, 8 uur, 1 dag, 2 dagen en 3 dagen na behandeling gedood en er werden monsters van skeletspier, huid en onderliggend vet en ook lever genomen. De wachttijden werden met het WT1.4-berekeningsprogramma berekend uit residuconcentraties in de lever en met het 99/95-betrouwbaarheidsinterval om rekening te houden met één residuconcentratie boven de MRL op dag 3 na behandeling, en dit gaf een wachttijd van zes dagen.

3. Baten-risicobeoordeling

Inleiding

Denagard 45% is een diergeneesmiddel in de vorm van granulaat voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen dat 450 mg tiamulinwaterstoffumaraat per gram product bevat. Het middel is geregistreerd in 16 EU-lidstaten.

Er is opgemerkt dat Denagard 45% en verwante namen niet in alle lidstaten dezelfde productinformatie heeft met betrekking tot bijv. doeldiersoorten, indicaties, dosering en wachttijden.

Beoordeling van de voordelen

Tijdens deze referral zijn passende gegevens ingediend ter ondersteuning van de volgende indicaties:

Varkens

- Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *B. pilosicoli* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *L. intracellularis* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling en metafylaxe van Enzootische Pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door *P. multocida* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling van Pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin.

Kippen

- Behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *M. gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synoviitis veroorzaakt door *M. synoviae* gevoelig voor tiamulin.

Kalkoenen

- Behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *M. gallisepticum*, *M. synoviae* en *M. meleagridis* gevoelig voor tiamulin.

Beoordeling van de risico's

Tijdens deze verwijzing zijn, rekening houdend met de reikwijdte van de procedure, passende gegevens ingediend ter ondersteuning van de volgende dosering:

Varkens

- Varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* of Porcine Colonic Spirchaetosis (colitis) veroorzaakt door *B. pilosicoli*: 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend in het drinkwater van varkens gedurende drie tot vijf opeenvolgende dagen, afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.
- Verhoogde MIC's voor *B. hyodysenteriae*-isolaten in verschillende Europese lidstaten geven aanleiding tot bezorgdheid omdat er maar een beperkt aantal antimicrobiële middelen over zijn voor behandeling van varkensdysenterie. Proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door *L. intracellularis*: 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend in het drinkwater van varkens gedurende vijf opeenvolgende dagen.
- Enzoötische pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die compliceerd worden door *Pasteurella multocida* of pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende vijf opeenvolgende dagen.

Kippen

- Chronische luchtwegaandoeningen veroorzaakt door *M. gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synoviïtis veroorzaakt door *M. synoviae*: 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende de periode van drie tot vijf opeenvolgende dagen.

Kalkoenen

- Infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *M. gallisepticum*, *M. synoviae* en *M. meleagridis*: 40 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 88,9 mg product)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende de periode van drie tot vijf opeenvolgende dagen.

De aanbevolen geharmoniseerde indicaties en doseringsschema's zijn niet uitgebreid, waardoor het gebruik van het product zoals aanbevolen in de productinformatie niet zou moeten leiden tot verhoogde blootstelling van het milieu.

Denagard 45% wordt doorgaans goed verdragen door de doeldiersoorten en passende informatie is in de productinformatie opgenomen. De veiligheid voor het doeldier kan in het gedrang komen in geval van onbedoelde gelijktijdige toediening van ionoforen zoals monensin, salinomycin en narasin.

Overeenkomstige bewoordingen hierover zijn aan de productinformatie toegevoegd.

Het risico voor gebruikers houdt verband met de kans op contaminatie van de ogen van de gebruiker en plaatselijke blootstelling van de huid bij bereiding van het product voor toediening. In de productinformatie zijn passende richtsnoeren opgenomen om het risico te beperken.

Op basis van de beschikbare residudepletiegegevens worden de volgende wachttijden aanbevolen:

Varkens

- (Orgaan)vlees: 2 dagen (als de toegediende dosis 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg product)/kg lichaamsgewicht is)

- (Orgaan)vlees: 4 dagen (als de toegediende dosis 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg product)/kg lichaamsgewicht is)

Kippen

- (Orgaan)vlees: 2 dagen
- Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

- (Orgaan)vlees: 6 dagen

Risicobeheersmaatregelen of risicobeperkende maatregelen

De geharmoniseerde productinformatie van Denagard 45% bevat de noodzakelijke informatie om een veilig en doeltreffend gebruik van het product te waarborgen. Deze informatie omvat de specificatie van de doelpathogenen, vervanging van de claim preventie door metafylaxe en duidelijke aanbevelingen voor de dosering gebaseerd op mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht voor elke doeldiersoort en indicatie alsmede aanbevelingen voor een verstandig gebruik van antimicrobiële diergeneesmiddelen die in de EU zijn goedgekeurd. Gebruikers wordt geadviseerd passende voorzorgsmaatregelen te nemen als met het product wordt gewerkt om blootstelling te voorkomen. Een contra-indicatie voor specifieke ionoforen is in de productinformatie opgenomen. De wachttijden zijn gewijzigd na beoordeling van de beschikbare residudepletiegegevens om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Het product is werkzaam gebleken bij de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae*, Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *B. pilosicoli* en Porcine Proliferative Enteropathy (ileïtis) veroorzaakt door *L. intracellularis*. Verhoogde MIC's voor *B. hyodysenteriae*-isolaten in verschillende Europese lidstaten geven aanleiding tot bezorgdheid omdat er maar een beperkt aantal antimicrobiële middelen over zijn voor de behandeling van varkensdysenterie.

Denagard 45% is ook werkzaam gebleken bij de behandeling van Enzoötische Pneumonie veroorzaakt door *M. hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door *Pasteurella multocida*. Voor deze pathogenen wordt de situatie wat betreft resistentie gunstig geacht. Denagard 45% is ook werkzaam bij de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *A. pleuropneumoniae* bij varkens.

Er zijn weinig aanwijzingen voor ernstige bijwerkingen, behalve bij gebruik met de onverenigbare coccidiostatische ionoforen monensin, salinomycin en narasin. Zolang gecombineerd gebruik met deze ionoforen wordt vermeden, met name bij vleeskuikens, is Denagard 45% veilig en werkzaam gebleken bij de behandeling van luchtzakontsteking, synoviïtis en sinusitis veroorzaakt door *M. gallisepticum*, *M. synoviae* en/of *M. meleagridis* bij kippen en kalkoenen. De waterinname kan verlaagd zijn bij kippen en kalkoenen tijdens de toediening van tiamulin in drinkwater en de concentratie mag niet hoger zijn dan 250 ppm.

Risico's voor gebruikers worden laag geacht en passende informatie is opgenomen in de productinformatie om de veiligheid voor de gebruiker te waarborgen.

Er zijn toereikende wachttijden ingesteld om de veiligheid voor de consument te waarborgen.

Over het geheel genomen wordt de baten-risicoverhouding van Denagard 45% positief geacht, behoudens doorvoering van de aanbevolen wijzigingen in de productinformatie (zie bijlage III).

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- het CVMP was van oordeel dat het doel van de referral de harmonisatie van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter was;
- het CVMP heeft de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter die door de houders van de handelsvergunningen werden voorgesteld, beoordeeld en alle ingediende gegevens in overweging genomen;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Denagard 45% en verwante namen zoals vermeld in Bijlage I, waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET DIERGENEESMIDDEL

Denagard 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzaam bestanddeel: Tiamulinwaterstoffumaraat 450 mg/g
(overeenkomend met tiamulin 365 mg/g)

Hulpstoffen:

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granules voor gebruik in drinkwater
Witte tot lichtgele granules

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Doeldiersoorten

Varken
Kip
Kalkoen

4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

Varkens

- i) Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.
- ii) Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.
- iii) Behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.
- iv) Behandeling en metafylaxe van Enzoötische Pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door *Pasteurella multocida*, gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.
- v) Behandeling van Pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kippen

Behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae*

gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kalkoenen

Behandeling en metafylaxe van Infectieuze Sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis* gevoelig voor tiamulin. Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

4.3 Contra-indicaties

Niet gebruiken bij varkens en vogels die mogelijk tijdens of tenminste zeven dagen vóór of na de behandeling met tiamulin middelen met monensin, narasin of salinomycine toegediend krijgen. Ernstige groeiremming of de dood kunnen hiervan het gevolg zijn.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of de hulpstof.

Zie rubriek 4.8 voor meer informatie over interactie tussen tiamulin en ionoforen.

4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Dieren met een verminderde waterinname en/of verzwakte dieren dienen parenteraal behandeld te worden.

De wateropname kan gedurende de toediening van tiamulin aan vogels verminderen.. Dit blijkt concentratie-afhankelijk te zijn. Bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 4 liter water wordt de wateropname met ongeveer 10% en bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 2 liter water met ongeveer 15% verminderd bij kippen. Het lijkt geen nadelige effect te hebben op de prestatie van de vogels of de werkzaamheid van het diergeneesmiddel, maar de wateropname dient met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden, vooral bij warm weer. Bij kalkoenen is de verminderde wateropname duidelijker aanwezig, met een vermindering van ongeveer 20% en daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat in 2 liter drinkwater niet te overschrijden.

4.5 Speciale voorzorgsmaatregelen bij gebruik

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het product dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten van de bacterie die uit het dier geïsoleerd is. Als dit niet mogelijk is, dient de therapie gebaseerd te zijn op lokale (op regionaal, boerderijniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacterie.

Onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kan het voorkomen van voor tiamulin resistente bacteriën doen toenemen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit een veiligheids- of stofbril en handschoenen moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel om contaminatie van de ogen van de toediener en plaatselijke blootstelling van de huid te voorkomen. Vanwege de irriterende eigenschappen wordt ook aangeraden om een stofmasker te dragen, om inademing zoveel mogelijk te beperken.

In geval van blootstelling van of accidenteel morsen op de huid het betreffende gebied met water en zeep wassen. In geval van accidenteel morsen in de ogen, de open ogen met water spoelen.

In geval van accidentele ingestie dient een arts te worden geraadpleegd en het etiket te worden getoond.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tiamulin dienen bij toediening van het diergeneesmiddel grote voorzichtigheid in acht te nemen.

4.6 Bijwerkingen (frequentie en ernst))

Zeer zelden kan erytheem of mild oedeem van de huid bij varkens optreden na het gebruik van tiamulin.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de behandelde 1.000 dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de behandelde 10.000 dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de behandelde 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

4.7 Gebruik tijdens dracht, lactatie of leg

Dracht en lactatie:

Kan bij varkens tijdens de dracht en lactatie worden gebruikt.

Legvogels:

Kan bij legkippen en bij fokkippen en –kalkoenen worden gebruikt.

4.8 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamulin is bewezen dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensin, salinomycine en narasin, wat symptomen kan veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van die van een ionoforen toxicose. Dieren mogen geen monensin, salinomycine of narasin bevattende producten krijgen gedurende tenminste 7 dagen vóór of na de behandeling met tiamulin. Ernstige groeiremming, ataxie, paralyse of de dood kunnen het gevolg zijn.

Als er tekenen van een interactie optreden, de toediening van zowel het met tiamulin gemedicineerde drinkwater als het met ionoforen gemedicineerde voer onmiddellijk stoppen. Het voer moet verwijderd worden en vervangen worden door nieuw voer dat geen anticoccidia als monensin, salinomycine of narasin bevat.

Het gelijktijdig gebruik van tiamulin en de divalente ionofore anticoccidia lasalocid en semduramicine lijkt geen interactie te veroorzaken, echter het gelijktijdig gebruik van maduramicine kan lijden tot lichte tot gemiddelde groeiremming van de kippen. Deze situatie is voorbijgaand en normaal gesproken vindt herstel plaats binnen 3-5 dagen na het stoppen van de tiamulinbehandeling.

4.9 Dosering en toedieningsweg

Leidraad voor het bereiden van oplossingen van het product:

Als grote volumes water gemedicineerd worden, eerst een geconcentreerde oplossing bereiden en vervolgens tot de gewenste eindconcentratie verdunnen.

Bereid elke dag een verse oplossing met tiamulin gemedicineerd drinkwater.

Om de juiste dosering te garanderen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onderdosering te voorkomen. De opname van gemedicineerd water hangt af van de klinische conditie van de dieren. Om de juiste dosering te verkrijgen, dient de concentratie tiamulin overeenkomstig te worden aangepast.

Om interacties met ionoforen en tiamulin te vermijden, moeten dierenarts en boer controleren dat het voederetiket niet vermeld dat het salinomycine, monensin en narasin bevat.

Voor kippen en kalkoenen geldt dat, om interacties tussen de niet verenigbare ionoforen monensin, narasin en salinomycine en tiamulin te voorkomen, de voederfabrikant die het voer levert gewaarschuwd moet worden dat tiamulin zal worden gebruikt en dat deze anticoccidia niet in het voer moeten worden gemengd of dat contaminatie van het voer niet mag optreden.

Het voer moet voor gebruik getest worden op ionoforen als er enige twijfel is dat contaminatie van het voer is opgetreden.

Als interactie optreedt onmiddellijk stoppen met de tiamulinmedicatie en vervangen door vers drinkwater. Verwijder gecontamineerd voer zo snel mogelijk en vervang door voer dat geen met tiamulin onverenigbare ionoforen bevat.

De hoeveelheid van het diergeneesmiddel die toegevoegd moet worden moet met de volgende formule worden berekend:

$$\frac{\text{Dosering (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (liter) per dier per dag}} = \text{___ mg diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

Varkens

i) Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater van varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

ii) Voor de behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater van varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

iii) Voor de behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater van varkens gedurende 5 opeenvolgende dagen.

iv) Voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd zijn door *Pasteurella multocida* gevoelig voor tiamulin.

De dosering is 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

v) Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin.

De dosering is 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae*.

De dosering is 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

Kalkoenen

Voor de behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* and *Mycoplasma meleagridis*.

De dosering is 40 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 88,9 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

4.10 Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota), indien noodzakelijk

Eenmalige orale doseringen van 100 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht aan varkens veroorzaakten hyperpnoe en buikpijn. Bij 150 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht werden geen andere effecten op het centraal zenuwstelsel gezien dan een rustgevend effect. Bij 55 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht dagelijks gedurende 14 dagen trad een voorbijgaande speekselvloed en lichte irritatie van de maag op. De therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat in varkens wordt als adequaat beschouwd en een minimale lethale dosis is niet vastgesteld.

Wat betreft pluimvee is de therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat relatief hoog en de kans op een overdosis wordt klein geacht vanwege het feit dat de wateropname en dus de opname van tiamulinwaterstoffumaraat verminderd is als abnormaal hoge concentraties worden gegeven. De LD₅ is 1090 mg/kg lichaamsgewicht voor kippen en 840 mg/kg lichaamsgewicht voor kalkoenen.

De klinische symptomen van acute toxiciteit bij kippen zijn - vocalisatie, clonische krampen en zijdelings liggen, en in kalkoenen – clonische krampen, zijdelings of op de rug liggen, speekselvloed en afhankelijk ooglid.

Als tekenen van intoxicatie optreden meteen het gemedicineerde water weghalen en vervangen door vers water.

4.11 Wachttijden

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval : 4 dagen (20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval : 2 dagen

Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval : 6 dagen

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: antibacterieel middel voor systemisch gebruik / Pleuromutilines / tiamulin
ATC vet code: QJ 01 XQ 01

Tiamulin is een bacteriostatisch semisynthetisch antibioticum dat behoort tot de groep van de pleuromutiline antibiotica. Het werkt op ribosomaal niveau en remt de bacteriële eiwitsynthese.

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Tiamulin laat *in vitro* een hoge mate van activiteit zien tegen zowel varkens en pluimvee *Mycoplasma* species als Grampositieve aeroben (streptokokken en stafylokokken), anaeroben (Clostridia), Gramnegatieve anaeroben (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), en Gramnegatieve aeroben (*Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*).

Tiamulin werkt op het niveau van het 70S ribosoom en de primaire bindingsplaatsen zitten op de 50S subunit. Het lijkt de microbiële eiwitproductie te remmen door het produceren van biochemisch inactieve initiële complexen, die de verlenging van de polypeptideketting voorkomen.

Bactericide concentraties kunnen worden bereikt, maar verschillen per bacterie. Deze kan zo laag zijn als twee maal de MIC voor *Brachyspira hyodysenteriae* en *Actinobacillus pleuropneumoniae* en zo hoog als 50 - 100 keer de bactericide concentratie voor *Staphylococcus aureus*. De MIC spreiding van tiamulin voor *Brachyspira hyodysenteriae* is bimodaal, wat een verminderde gevoeligheid van enkele stammen voor tiamulin suggereert. Vanwege technische beperkingen is het moeilijk de gevoeligheid van *Lawsonia intracellularis in vitro* te testen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Varkens

Tiamulinwaterstoffumaraat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd in het varken (meer dan 90%) en wordt verspreid door het lichaam. Na een enkele orale dosering van 10 mg en 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat /kg lichaamsgewicht was de C_{max} respectievelijk 1,3 µg/ml en 1,82 µg/ml in serum met een microbiologische bepalingsmethode en de T_{max} was voor beide 2 uur. Er is aangetoond dat het concentreert in de long, polymorfkernige leukocyten en ook in de lever, waar het gemetaboliseerd en uitgescheiden wordt (70-85%) in de gal, de rest wordt uitgescheiden via de nier (15-30%). Eiwitbinding in serum is ongeveer 30%. Tiamulin die niet wordt geabsorbeerd en gemetaboliseerd, passeert via de darmen naar het colon. De concentraties tiamulin in de coloninhoud worden geschat op 3,41 µg/ml tiamulinwaterstoffumaraat na orale toediening van 8,8 mg/kg lichaamsgewicht.

Kippen

Tiamulinwaterstoffumaraat wordt na orale toediening goed geabsorbeerd in kippen (70-95%) en bereikt piekconcentraties binnen 2-4 uur (T_{max} 2,85 uur). Na een eenmalige dosering van 50 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht was de C_{max} in het serum 4,02 µg/ml met een microbiologische bepalingsmethode. Na een dosering van 25 mg/kg was het 1,86 µg/ml. In drinkwater leidde een 250 ppm (0,025%) tiamulinwaterstoffumaraatconcentratie tot een golvende serumspiegel gedurende een medicatieperiode van 48 uur van 0,78 µg/ml (spreiding 1,4-0,45 µg/ml) en bij 125 ppm (0,0125%) van 0,38 µg/ml (spreiding 0,65-0,2 µg/ml) bij kuikens van acht weken oud. Eiwitbinding in het serum was ongeveer 45%. Het wordt breed verspreid door het lichaam en bleek zich te concentreren in de lever en nier (plaatsen van uitscheiding) en in de long (30 maal de serumspiegel). Uitscheiding vindt vooral plaats via de gal (55-65%) en nier (15-30%) als voornamelijk microbieel inactieve metabolieten en is vrij snel, 99% van de dosering binnen 48 uur.

Kalkoenen

Bij kalkoenen zijn de serumspiegels van tiamulinwaterstoffumaraat lager bij een eenmalige dosering van 50 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht met een C_{max} van 3,02 µg/ml in serum, en 1,46 µg/ml bij een eenmalige dosering van 25 mg/kg. Deze waarden werden ongeveer 2-4 uur na dosering bereikt. In fokdieren op een 0,025% tiamulinwaterstoffumaraat was de gemiddelde serumspiegel 0,36 µg/ml (spreiding 0,22-0,5 µg/ml). De eiwitbinding in serum was ongeveer 50%.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose

6.2 Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

6.3 Houdbaarheidstermijn

Houdbaarheid van het diergeneesmiddel in de verkoopverpakking: 3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: De oplossing blijft gedurende 24 uur stabiel.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en samenstelling van de primaire verpakking

Sachets van aluminiumfolie van 55,6 g en 111,2 g

Voorgevormde foliezak van 1112 g en 5000 g

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of afvalmateriaal voortkomend uit het gebruik van het diergeneesmiddel

Ongebruikte diergeneesmiddelen of restanten hiervan dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

7. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren.

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nationaal te implementeren.

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nationaal te implementeren.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Nationaal te implementeren.

VERBODSMAATREGELEN TEN AANZIEN VAN DE VERKOOP, DE LEVERING EN/OF HET GEBRUIK

Niet van toepassing.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. GECOMBINEERD ETIKET-BIJSLUITER

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD –
GECOMBINEERD ETIKET EN BIJSLUITER**

ZAK VAN ALUMINIUMLAMINAAT

1. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen en de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte, indien verschillend

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Nationaal te implementeren.

Fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte:

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

2. Benaming van het diergeneesmiddel

Denagard 450 mg/g granules voor gebruik in drinkwater voor varkens, kippen en kalkoenen
Tiamulinwaterstoffumaraat

3. Gehalte aan werkzaam en overige bestanddelen

Bevat per gram:
Tiamulinwaterstoffumaraat 450 mg

4. Farmaceutische vorm

Granules voor gebruik in drinkwater
Witte tot lichtgele granules

5. Verpakkingsgrootte

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

6. Indicaties

Varkens

- Behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* gevoelig voor tiamulin.
- Behandeling en metafylaxe van Enzoötische Pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd worden door *Pasteurella multocida*, gevoelig voor tiamulin..
- Behandeling van Pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin.

Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kippen

- Behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae* gevoelig voor tiamulin.

Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

Kalkoenen

- Behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* en *Mycoplasma meleagridis* gevoelig voor tiamulin.

Alvorens het diergeneesmiddel te gebruiken, moet de aanwezigheid van de ziekte in de koppel zijn vastgesteld.

7. Contra-indicaties

Niet gebruiken bij varkens en vogels die mogelijk tijdens of tenminste zeven dagen vóór of na de behandeling met tiamulin middelen met monensin, narasin of salinomycine toegediend krijgen. Ernstige groeiremming of de dood kunnen hiervan het gevolg zijn.

Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of de hulpstof.

8. Bijwerkingen

Zeer zelden kan erytheem of mild oedeem van de huid bij varkens optreden na het gebruik van tiamulin.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak (meer dan 1 op de 10 behandelde dieren vertonen bijwerking(en))
- Vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 behandelde dieren)
- Soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de behandelde 1.000 dieren)
- Zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de behandelde 10.000 dieren)
- Zeer zelden (minder dan 1 van de behandelde 10.000 dieren, inclusief geïsoleerde rapporten).

Indien u bijwerkingen vaststelt, zelfs wanneer die niet in deze bijsluiter worden vermeld, of u vermoedt dat het diergeneesmiddel niet werkzaam is, wordt u verzocht uw dierenarts hiervan in kennis te stellen.

9. Doeldiersoorten

Varken
Kip
Kalkoen

10. Dosering voor elke doeldiersoort, toedieningsweg en wijze van gebruik

Voor gebruik in drinkwater

Leidraad voor het bereiden van oplossingen van het diergeneesmiddel:

Als grote volumes water gemedicineerd worden eerst een geconcentreerde oplossing bereiden en vervolgens tot de gewenste eindconcentratie verdunnen.

Bereid elke dag een verse oplossing met tiamulin gemedicineerd drinkwater.

Om de juiste dosering te garanderen, dient het lichaamsgewicht zo nauwkeurig mogelijk te worden bepaald om onderdosering te voorkomen. De opname van gemedicineerd water hangt af van de klinische conditie van de dieren. . Om de juiste dosering te verkrijgen, dient de concentratie tiamulin overeenkomstig te worden aangepast.

De hoeveelheid van het diergeneesmiddel die toegevoegd moet worden moet met de volgende formule worden berekend:

$$\frac{\text{Dosering (mg diergeneesmiddel per kg lichaamsgewicht per dag)} \times \text{Gemiddeld lichaamsgewicht (kg) van de te behandelen dieren}}{\text{Gemiddelde dagelijkse waterconsumptie (liter) per dier per dag}} = \text{___ mg diergeneesmiddel per liter drinkwater}$$

Varkens

i) Voor de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater van varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

ii) Voor de behandeling van Porcine Colonic Spirochaetosis (colitis) veroorzaakt door *Brachyspira pilosicoli*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater van varkens gedurende 3 tot 5 opeenvolgende dagen afhankelijk van de ernst van de infectie en/of de duur van de ziekte.

iii) Voor de behandeling van Porcine Proliferative Enteropathy (ileitis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*.

De dosering is 8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend via het drinkwater van varkens gedurende 5 opeenvolgende dagen.

iv) Voor de behandeling en metafylaxe van enzoötische pneumonie veroorzaakt door *Mycoplasma hyopneumoniae*, met inbegrip van infecties die gecompliceerd zijn door *Pasteurella multocida* gevoelig voor tiamulin.

De dosering is 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

v) Voor de behandeling van pleuropneumonie veroorzaakt door *Actinobacillus pleuropneumoniae* gevoelig voor tiamulin.

De dosering is 20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen.

Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische luchtwegaandoeningen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en luchtzakontsteking en infectieuze synovitis veroorzaakt door *Mycoplasma synoviae*.

De dosering is 25 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 55,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

Kalkoenen

Voor de behandeling en metafylaxe van infectieuze sinusitis en luchtzakontsteking veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* and *Mycoplasma meleagridis*.

De dosering is 40 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 88,9 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht dagelijks toegediend gedurende een periode van 3 tot 5 opeenvolgende dagen.

11. Aanwijzingen voor een juiste toediening

Om interacties met ionoforen en tiamulin te vermijden, moeten dierenarts en boer controleren dat het voederetiket niet vermeldt dat het salinomycine, monensin en narasin bevat.

Voor kippen en kalkoenen geldt dat, om interacties tussen de niet verenigbare ionoforen monensin, narasin en salinomycine en tiamulin te voorkomen, de voederfabrikant die het voer levert gewaarschuwd moet worden dat tiamulin zal worden gebruikt en dat deze anticoccidia niet in het voer mogen worden gemengd of dat contaminatie van het voer niet mag optreden.

Het voer moet voor gebruik getest worden op ionoforen als er enige twijfel is dat contaminatie van het voer is opgetreden.

Als interactie optreedt onmiddellijk stoppen met de tiamulinmedicatie en vervangen door vers drinkwater. Verwijder gecontamineerd voer zo snel mogelijk en vervang door voer dat geen met tiamulin onverenigbare ionoforen bevat.

12. Wachttijden

Varkens

Vlees en slachtafval: 2 dagen (8,8 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 19,6 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht)

Vlees en slachtafval : 4 dagen (20 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 44,4 mg diergeneesmiddel)/kg lichaamsgewicht)

Kippen

Vlees en slachtafval : 2 dagen

Eieren: Nul dagen

Kalkoenen

Vlees en slachtafval : 6 dagen

13. Bijzondere bewaarvoorschriften

Bewaren beneden 25°C.

Dit diergeneesmiddel niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum vermeld op het etiket na EXP.

14. Speciale waarschuwingen

Speciale waarschuwingen voor elke doeldiersoort

Dieren met een verminderde waterinname en/of verzwakte dieren dienen parenteraal behandeld te worden.

De wateropname kan gedurende de toediening van tiamulin aan vogels verminderen. Dit lijkt concentratieafhankelijk te zijn. Bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 4 liter water wordt de wateropname met ongeveer 10% en bij 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,11 g diergeneesmiddel) in 2 liter water met ongeveer 15% verminderd bij kippen. Het lijkt geen nadelig effect te hebben op de prestatie van de vogels of de werkzaamheid van het diergeneesmiddel, maar de wateropname dient met regelmatige tussenpozen gecontroleerd te worden, vooral bij warm weer. Bij kalkoenen is de verminderde wateropname meer uitgesproken, met een vermindering van ongeveer 20% en daarom wordt aanbevolen de concentratie van 500 mg tiamulinwaterstoffumaraat in 2 liter drinkwater niet te overschrijden.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik bij dieren

Het gebruik van het diergeneesmiddel dient gebaseerd te zijn op gevoeligheidstesten van de bacterie die uit het dier geïsoleerd is. Als dit niet mogelijk is, dient de therapie gebaseerd te zijn op lokale (op regionaal, boerderijniveau) epidemiologische informatie over de gevoeligheid van de doelbacterie.

Onjuist gebruik van het diergeneesmiddel kan het voorkomen van voor tiamulin resistente bacteriën doen toenemen.

Speciale voorzorgsmaatregelen te nemen door de persoon die het diergeneesmiddel aan de dieren toedient

Persoonlijke beschermingsmiddelen bestaande uit een veiligheids- of stofbril en handschoenen moeten worden gedragen bij het hanteren van het diergeneesmiddel om contaminatie van de ogen van de toediener en plaatselijke blootstelling van de huid te voorkomen. Vanwege de irriterende eigenschappen wordt ook aangeraden om een stofmasker te dragen, om inademing zoveel mogelijk te beperken.

In geval van blootstelling van of accidenteel morsen op de huid het betreffende gebied met water en zeep wassen. In geval van accidenteel morsen in de ogen, de open ogen met water spoelen.

In geval van accidentele ingestie dient een arts te worden geraadpleegd en het etiket te worden getoond.

Personen met een bekende overgevoeligheid voor tiamulin dienen bij toediening van het diergeneesmiddel grote voorzichtigheid in acht te nemen.

Dracht en lactatie:

Kan bij varkens tijdens de dracht en lactatie worden gebruikt.

Legvogels:

Kan bij legkippen en bij fokkippen en –kalkoenen worden gebruikt.

Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van tiamulin is bewezen dat interactie plaatsvindt met ionoforen zoals monensin, salinomycine en narasin, wat symptomen kan veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van die van een ionoforen toxicose. Dieren mogen geen monensin, salinomycine of narasin bevattende middelen krijgen gedurende tenminste 7 dagen

vóór of na de behandeling met tiamulin. Ernstige groeiremming, ataxie, paralyse of de dood kunnen het gevolg zijn.

Als er tekenen van een interactie optreden, de toediening van zowel het met tiamulin gemedicineerde drinkwater als het met ionoforen gemedicineerde voer onmiddellijk stoppen. Het voer moet verwijderd worden en vervangen worden door nieuw voer dat geen anticoccidia als monensin, salinomycine of narasin bevat.

Het gelijktijdig gebruik van tiamulin en de divalente ionofore anticoccidia lasalocid en semduramicine lijkt geen interactie te veroorzaken, echter het gelijktijdig gebruik van maduramicine kan leiden tot lichte tot gemiddelde groeiremming van de kippen. Deze situatie is voorbijgaand en normaal gesproken vindt herstel plaats binnen 3-5 dagen na het stoppen van de tiamulinbehandeling.

Overdosering (symptomen, procedures in noodgevallen, antidota)

Eenmalige orale doseringen van 100 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht aan varkens veroorzaakten hyperpnoe en buikpijn. Bij 150 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht werden geen andere effecten op het centraal zenuwstelsel gezien dan een rustgevend effect. Bij 55 mg tiamulinwaterstoffumaraat/kg lichaamsgewicht dagelijks gedurende 14 dagen trad een voorbijgaande speekselvloed en lichte irritatie van de maag op. De therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat in varkens wordt als adequaat beschouwd en een minimale lethale dosis is niet vastgesteld.

Voor pluimvee is de therapeutische index van tiamulinwaterstoffumaraat relatief hoog en de kans op een overdosis wordt klein geacht vanwege het feit dat de wateropname en dus de opname van tiamulinwaterstoffumaraat verminderd is als abnormaal hoge concentraties worden gegeven. De LD₅ is 1090 mg/kg lichaamsgewicht voor kippen en 840 mg/kg lichaamsgewicht voor kalkoenen.

De klinische symptomen van acute toxiciteit bij kippen zijn - vocalisatie, clonische krampen en zijdelings liggen, en in kalkoenen – clonische krampen, zijdelings of op de rug liggen, speekselvloed en afhankelijk ooglid.

Als tekenen van intoxicatie optreden meteen het gemedicineerde water weghalen en vervangen door vers water.

Belangrijke onverenigbaarheden

Geen bekend.

15. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte diergeneesmiddelen of eventueel afvalmateriaal

Ongebruikte diergeneesmiddelen dienen in overeenstemming met de lokale vereisten te worden verwijderd.

16. De datum waarop het etiket voor het laatst is herzien

Nationaal te implementeren.

17. Overige informatie

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Voor alle informatie over dit diergeneesmiddel kunt u contact opnemen met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

18. Vermelding “Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik” en voorwaarden of beperkingen ten aanzien van de levering en het gebruik, indien van toepassing

Uitsluitend voor diergeneeskundig gebruik.

19. Vermelding “Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren”

Buiten het zicht en bereik van kinderen bewaren.

20. Uiterste gebruiksdatum

EXP {maand/jaar}

Houdbaarheid na eerste opening van de primaire verpakking: 3 maanden.

Houdbaarheid na verdunning of reconstitutie volgens instructies: De oplossing blijft gedurende 24 uur stabiel.

21. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

Nationaal te implementeren.

22. Partijnummer fabrikant

<Batch> <Lot> {nummer}