

Priloga I

Seznam imen, farmacevtske oblike, jakosti zdravila za uporabo v veterinarski medicine, živalskih vrst, načina uporabe, imetnikov dovoljenja za promet v državah članicah

Država članica EU / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	Učinkovina	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Avstrija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca	prašiči, piščanci, purani	peroralna uporaba
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgija	Tiamutin 45% Pigs	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za uporabo v pitni vodi	prašiči	peroralna uporaba
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgija	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za uporabo v pitni vodi	piščanci, purani	peroralna uporaba
Belgija	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgija	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za uporabo v pitni vodi	prašiči, piščanci, purani	peroralna uporaba
Češka	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálního roztoku	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za uporabo v pitni vodi	prašiči, piščanci (brojlerji, mlade kokoši, nesnice in vzrejne živali), purani (pitanci in vzrejne živali)	peroralna uporaba
Finska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard vet 450 mg/g rakeet	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca	prašiči	peroralna uporaba za dajanje v vodo za pitje

Država članica EU / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	Učinkovina	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Nemčija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard 45% Granulat	tiamulinijev hidrogenfumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	zrnca	prašiči, piščanci, purani	dajanje v vodo za pitje
Nemčija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard 45% oral	tiamulinijev hidrogenfumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	zrnca	prašiči	dajanje v vodo za pitje ali v krmo
Grčija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za peroralno raztopino	prašiči, piščanci, purani	peroralna uporaba
Madžarska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za uporabo v pitni vodi	prašiči, piščanci, purani	dajanje v vodo za pitje
Italija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	DENAGARD 45%	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralna uporaba
Latvija	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenija	Denagard 45% WSG	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	v vodi topljiva zrnca	prašiči, piščanci, purani	dajanje v vodo za pitje

Država članica EU / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	Učinkovina	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Litva	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenija	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g, corresponds to 365 mg tiamulin/g	v vodi topljiva zrnca	prašiči, piščanci (brojlerji, nadomestne mlade kokoši, nesnice/vzrejne živali), purani (pitanci in vzrejne živali)	peroralna uporaba
Nizozemska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za uporabo v pitni vodi	prašiči, piščanci	peroralna uporaba
Poljska	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenija	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca	prašiči, piščanci, purani	peroralna uporaba
Portugalska	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard 450 mg/g granulado oral para suínos, galinhas e perus	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	peroralna zrnca	prašiči, piščanci (brojlerji, brojlerji za rejo, nesnice/vzrejne živali), purani (ta pitanje in vzrejo)	peroralna uporaba, dajanje v vodo za pitje

Država članica EU / EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	Učinkovina	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Način uporabe
Romunija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno krljestvo	Denagard 45%	tiamulinijev hidrogenfumarat	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	zrnca za uporabo v pitni vodi	prašiči, piščanci (brojlerji, nadomestne mlade kokoši, nesnice/vzrejne živali), purani (pitanci in vzrejne živali)	dajanje v vodo za pitje
Slovaška	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard 450 mg/g granulát na peroralny roztok	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za peroralno raztopino	prašiči, piščanci (brojlerji, nesnice in vzrejne kokoši), purani	peroralna uporaba
Španija	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL Združeno kraljestvo	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	tiamulinijev hidrogenfumarat	450 mg/g	zrnca za uporabo v pitni vodi	prašiči, piščanci, purani	peroralna uporaba

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Denagard 45 % in povezanih imen (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Denagard 45% in povezana imena so zdravila za uporabo v veterinarski medicini, na voljo v obliki zrnca za uporabo v pitni vodi za prašiče, piščance in purane, ki kot zdravilno učinkovino vsebujejo 450 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na gram zdravila. Tiamulinjev hidrogenfumarat je bakteriostatični polsintetični antibiotik, ki spada v skupino plevromutilinskih antibiotikov ter deluje na ribosomski ravni in zavira sintezo bakterijskih beljakovin. Tiamulin ima dokazano visoko raven aktivnosti *in vitro* proti prašičjim in ptičjim vrstam rodu *Mycoplasma* in grampozitivnim aerobom (streptokokom in stafilokokom), anaerobom (klostridijem), gramnegativnim anaerobom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) in gramnegativnim aerobom (*Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*).

Nemčija je 25. avgusta 2015 odboru CVMP Evropski agenciji za zdravila v skladu s členom 34(1) Direktive 2001/82/ES predložila obvestilo o napotitvi za zdravilo Denagard 45% in povezana imena (v nadaljevanju zdravilo Denagard 45%). Nemčija je zadevo napotila zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice, kar je privedlo do razlik med informacijami o zdravilu za zdravilo Denagard 45%.

Glavna področja neskladij v obstoječih informacijah o zdravilu se nanašajo na ciljne živalske vrste, indikacije, odmerjanje in karenci.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Ciljna vrsta prašiči, indikacije in odmerjanje

Zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva za tiamulin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v čredi.

- Odmerjanje: Dnevni odmerek 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 3 do 5 dni zaporedoma, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.

Indikacija za zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, je bila ponovno ovrednotena s pregledom literature in lastniških podatkov o občutljivosti *in vitro* ter starih kliničnih študij.

Pri evropskih izolatih, zbranih med letoma 1990 in 2012, je bila minimalna inhibitorna koncentracija (MIK) v razponu med $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ in $> 16 \mu\text{g/ml}$, MIK_{50} v razponu med $\leq 0,063 \mu\text{g/ml}$ in $4 \mu\text{g/ml}$ ter MIK_{90} v razponu med $\leq 0,016 \mu\text{g/ml}$ in $> 16 \mu\text{g/ml}$. Epidemiološka mejna vrednost oziroma MIK divjega tipa je bila približno $0,5 \mu\text{g/ml}$, MIK odpornosti pa naj bi se začela pri $> 2,0 \mu\text{g/ml}$. Zvišanje MIK proti izolatom *B. hyodysenteriae* v različnih državah članicah je zaskrbljujoče, saj je za zdravljenje prašičje dizenterije na voljo le še omejeno število protimikrobnih zdravil.

Klinično učinkovitost pri zdravljenju prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, so dokazali v dveh študijah z umetno okužbo in v seriji šestih terenskih preskušanj. V teh študijah so bili odmerki izraženi kot koncentracija v pitni vodi. Dejanske odmerke v mg/kg telesne mase je bilo mogoče le oceniti. Tiamulinjev hidrogenfumarat v odmerku 60 ppm, kar ustreza 8–9 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, ki so ga okuženim prašičem dajali tri do pet

dni, je pokazal pomembno izboljšanje kliničnih opazovanih dogodkov, bolezenskih znakov in odstranitev *B. hyodysenteriae*.

Na podlagi teh podatkov je odbor CVMP zaključil, da je zdravilo Denagard 45% v odmerku 8,8 mg tiamulinjevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju treh do petih dni zaporedoma učinkovito pri zdravljenju prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*.

Zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*, občutljiva za tiamulin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v čredi.

- *Odmerjanje: Dnevni odmerek 8,8 mg tiamulinjevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 3 do 5 dni zaporedoma, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.*

Indikacijo spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *B. pilosicoli*, podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro* in terenske študije.

Občutljivost *B. pilosicoli* za tiamulin so preučevali v treh študijah.

Testirali so 93 izolatov *B. pilosicoli*, zbranih na Švedskem (Pringle idr., 2006¹), 33 izolatov, zbranih v Združenem kraljestvu, Španiji in Nemčiji (lastniški podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom iz leta 2008) ter 324 izolatov, zbranih na Švedskem med letoma 2002 in 2010 (Pringle idr., 2012²). V teh študijah so bile MIK v razponu med $\leq 0,008$ in 64 $\mu\text{g/ml}$, MIK_{50} v razponu med $\leq 0,062$ $\mu\text{g/ml}$ in 0,125 $\mu\text{g/ml}$ ter MIK_{90} v razponu med 0,25 $\mu\text{g/ml}$ in 8 $\mu\text{g/ml}$. Epidemiološka mejna vrednost oziroma MIK divjega tipa je bila približno $\leq 0,25$ $\mu\text{g/ml}$, medtem ko naj bi se MIK odpornosti začela pri 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (prvostopenjski mutant) in 4,0 $\mu\text{g/ml}$ (drugostopenjski mutant) (lastniški podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom iz leta 2008).

Klinično učinkovitosti pri zdravljenju spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *B. pilosicoli*, so dokazali v treh terenskih študijah. Tiamulin so dajali pet do deset dni z vsebnostjo 100 ppm (kar ustreza 5 mg tiamulinjevega hidrogenfumarata/kg telesne mase) in odmerkom 8 mg tiamulinjevega hidrogenfumarata/kg telesne mase. Pri zdravljenih živalih je prišlo do pomembnega izboljšanja kliničnih opazovanih dogodkov, kot so resnost driske, učinkovitost presnavljanja krme, povprečni dnevni prirast telesne mase, izločanje bakterij iz telesa pa se je popolnoma ustavilo (česar niso preučevali v vseh študijah). Na voljo ni bilo posebnih študij z umetno izpostavitvijo.

Na podlagi teh podatkov je odbor CVMP zaključil, da je zdravilo Denagard 45% v odmerku 8,8 mg tiamulinjevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju treh do petih dni zaporedoma učinkovito pri zdravljenju spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *B. pilosicoli*.

Zdravljenje prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*, občutljiva za tiamulin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v čredi.

- *Odmerjanje: Dnevni odmerek 8,8 mg tiamulinjevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 5 dni zaporedoma.*

Indikacijo zdravljenja prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzroča *L. intracellularis*, podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro*, študije z umetno okužbo in terensko preskušanje.

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.

Testiranje občutljivosti *L. intracellularis* je težavno, saj gre za obligatni znotrajcelični organizem. Podatki o občutljivosti *in vitro* v podporo indikaciji so omejeni. McOrist idr. (1995)³ so preučevali tri seve *L. intracellularis* in ugotovili, da sta znotrajcelična MIK (iMIK) in zunajcelična MIK (eMIK) tiamulina 4 µg/ml. McOrist in Gebhart (1995)⁴ sta pri drugem sevu ugotovila, da je minimalna znotrajcelična baktericidna koncentracija (iMBK) < 2 µg/ml. Wattanaphansak idr. (2009)⁵ so testirali 10 izolatov *L. intracellularis* (šest iz ZDA, štiri iz Evrope). iMIK₅₀ je bila 0,125 µg/ml, iMIK₉₀ 0,125 µg/ml z razponom iMIK med 0,125 in 0,5 µg/ml. eMIK₅₀ je bila 4,0 µg/ml, eMIK₉₀ 8,0 µg/ml z razponom eMIC med 1,0 in 32 µg/ml. Glede na vse razpoložljive podatke naj bi bila epidemiološka mejna vrednost 0,5 µg/ml, vrednost manj občutljivih sevov pa je bila okrog ≥ 2,0 µg/ml. Testirali so še druge izolate, in sicer iz Koreje (Yeh idr., 2011)⁶, Brazilije in s Tajske (lastniški podatki imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, 2016). Številni izolati v Koreji in na Tajskem imajo morda višje vrednosti iMIK od tistih, o katerih so iz EU in ZDA predhodno poročali Wattanaphansak idr. (2009). To kaže, da je zmanjšana občutljivost posameznih sevov rodu *Lawsonia* možna, a ker v EU še niso poročali o neželenih učinkih v zvezi z neuspešnim zdravljenjem ileitisa, kaže, da se v EU zmanjšana občutljivost še ni pojavila v večjem obsegu. Podatki o MIK za tiamulin, ugotovljeni za razpoložljive seve rodu *Lawsonia* v EU, so vsi pod ocenjeno vsebnostjo tiamulina v ileumu, ki je 0,63 µg/ml.

Klinično učinkovitost zdravljenja prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzroča *L. intracellularis*, so dokazali v treh študijah z umetno okužbo in enem terenskem preskušanju. V teh študijah so bili odmerki izraženi kot koncentracija v pitni vodi. Ocenili so, da je dejanski odmerek v mg/kg telesne mase 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase. Ti odmerki, dani v obdobju petih dni, so povzročili pomembna izboljšanja kliničnih opazovanih dogodkov (npr. učinkovitosti presnavljanja krme, povprečnega dnevnega prirasta telesne mase, resnosti driske) in bolezenskih znakov, a popolne odstranitve *L. intracellularis* ni bilo mogoče doseči.

Na podlagi teh podatkov je odbor CVMP zaključil, da je zdravilo Denagard 45% v odmerku 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju petih dni zaporedoma učinkovito pri zdravljenju prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzroča *L. intracellularis*.

Zdravljenje in metafilaksa enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, vključno z okužbami, ki se zapletejo zaradi bakterije *Pasteurella multocida*, občutljive na tiamulin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v čredi.

- Odmerjanje: Dnevni odmerek 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 5 dni zaporedoma.

Indikacijo za zdravljenje in metafilakso enzooske pljučnice, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae*, vključno z okužbami, ki se zapletejo zaradi bakterije *P. multocida*, podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro* evropskega projekta MycoPath I, lastniške klinične študije in literatura.

Pri evropskih izolatih je bil tiamulin zelo učinkovit proti bakteriji *M. hyopneumoniae*, z MIK₅₀ 0,016 µg/ml, MIK₉₀ 0,062 µg/ml in razponom MIK med 0,002 in 0,125 µg/ml (projekt MycoPath I, 2014). O podobnih izsledkih so poročali iz drugih študij, izvedenih v obdobju med letoma 1997 in 2014, pri čemer je bil razpon MIK₅₀ med ≤ 0,015 µg/ml in 0,06 µg/ml, MIK₉₀ v razponu med

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.

0,031 µg/ml in 0,125 µg/ml, MIK pa v razponu med 0,002 in 0,125 µg/ml. Občutljivost, ugotovljena v teh študijah, je bila podobna kot občutljivost divjega tipa, kar kaže, da se v preučevanem obdobju odpornost ni razvila.

Zdravljenje enzooske pljučnice, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae*, so preučevali v dveh študijah z umetno okužbo in v seriji osmih terenskih preskušanj. Odmerki so bili v razponu med 8,8 in 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, dajali pa so jih v obdobju 5 dni. Manjši odmerki, 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, so imeli inhibitorni/bakteriostatični učinek na ravni MIK₉₀. Večji odmerki, dani v pitno vodo, so imeli mikoplazmaciden učinek pri MIK₉₀, zmanjšali so pljučne lezije in v nekaterih primerih odstranili mikroorganizme.

Na podlagi teh podatkov je odbor CVMP zaključil, da je zdravilo Denagard 45% v odmerku 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju petih dni zaporedoma učinkovito pri zdravljenju in metafilaksi enzooske pljučnice, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae*, vključno z okužbami, ki se zapletejo zaradi *P. multocida*.

Zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, občutljiv za tiamulin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v čredi.

- Odmerjanje: Dnevni odmerek 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 5 dni zaporedoma.

Indikacijo plevropnevmonije, ki jo povzroča *A. pleuropneumoniae*, podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro* in študije z umetno okužbo.

Pri evropskih izolatih, zbranih med letoma 2009 in 2012 v okviru projekta VetPath III, so za tiamulin določili naslednje MIK: MIK₅₀ 8,0 µg/ml, MIK₉₀ 16 µg/ml, razpon MIK med 2,0 in 16 µg/ml. MIK₅₀ je bil ocenjen kot visok, vendar so imeli izolati občutljivost divjega tipa, kar pomeni odsotnost odpornosti. Podatki, o katerih so poročali iz nadaljnjih študij (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova idr., 2011⁸), potrjujejo te izsledke o MIK₅₀ 8 µg/ml in MIK₉₀ 16 µg/ml ter razponih MIK med 0,25 in 16 µg/ml in med 0,5 in 64 µg/ml. MIK tiamulina proti *A. pleuropneumoniae* so visoke. En sam način občutljivosti kaže, da se je odpornost do zdaj le malo razvijala. Epidemiološka mejna vrednost je bila ocenjena kot 16 µg/ml, kar ustreza trenutnemu standardu Inštituta za klinične in laboratorijske standarde (CLSI) ($S \leq 16 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$).

Opravljenе so bile študije z umetno izpostavitvijo, v katerih je bila uporabljena vsebnost tiamulina v pitni vodi med 120 in 180 ppm, kar ustreza odmerkom od 20 do 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase. Pri manjšem odmerku (20 mg) so opazili od odmerka odvisno zmanjšanje umrljivosti, povprečne površine pljučnih lezij in ponovne izolacije *A. pleuropneumoniae*, ne pa popolne klinične ozdravitve. Pri večjem odmerku (40 mg) niso opazili nobene smrti, pomembno zmanjšanje izid pljučnih lezij in nobene ponovne izolacije *A. pleuropneumoniae*, kar kaže na močan baktericidni učinek.

Na podlagi teh podatkov je odbor CVMP zaključil, da je zdravilo Denagard 45% v odmerku 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju petih dni zaporedoma učinkovito pri zdravljenju plevropnevmonije, ki jo povzroča *A. pleuropneumoniae*.

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

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

Ciljna vrsta piščanci, indikacije in način odmerjanja

Zdravljenje in metafilaksa kronične respiratorne bolezni, ki jo povzroča *Mycoplasma gallisepticum*, ter vnetja zračnih vrečk in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*, občutljiva za tiamulin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v jati.

- Odmerjanje: Dnevni odmerek 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 55,6 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju 3 do 5 dni zaporedoma.

Indikacije pri piščancih podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro* iz treh študij ter različne študije z umetno okužbo in terenske študije.

Občutljivost *in vitro* *M. gallisepticum* in *M. synoviae* pri piščancih in puranih so testirali v dveh študijah z izolati iz držav članic, zbranih v obdobjih 2005–2007 in 2010–2013, in v eni študiji z globalnimi izolati, zbranimi pred letom 1997. Pri starejših evropskih podatkih je bil pri *M. gallisepticum* večji razpon MIK ($\leq 0,004$ in > 256 µg/ml), z MIK₅₀ 0,008 µg/ml in MIC₉₀ 1 µg/ml. Izolirani so bili trije različni, večkratno odporni izolati. MIK za *M. synoviae* so bile v razponu med 0,004 in 0,5 µg/ml z MIK₅₀ 0,125 µg/ml in MIK₉₀ 0,25 µg/ml.

Pri novejših evropskih sevih in starejših globalnih izolatih *M. gallisepticum* so bili razponi MIK podobni, in sicer med 0,001 in 0,037 µg/ml, z MIK_{50s} 0,001 in 0,008 µg/ml in MIK_{90s} 0,025 in 0,031 µg/ml. Odpornih sevov niso našli. MIK za *M. synoviae* so bile v razponu med 0,05 in 0,5 µg/ml z MIK₅₀ 0,1 µg/ml in MIK₉₀ 0,25 µg/ml.

V podporo indikaciji „zdravljenje in metafilaksa kronične respiratorne bolezni, ki jo povzroča *M. gallisepticum*“ so predložili devet starejših študij z umetno okužbo in tri stare terenske študije.

Opravljenе so bile študije z umetno izpostavitvijo, v katerih je bila uporabljena vsebnost tiamulina v pitni vodi med 60 in 250 ppm oziroma ocenjeni odmerki od 10 do 64,2 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase. V terenskih preskušanjih je bila uporabljena vsebnost tiamulina 125–250 ppm in ocenjeni odmerki 13,3–32,5 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase v obdobju treh dni. Tudi tako majhni odmerki, kot je 10 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, ki so jih dajali z gavažo, so dali odlične mikrobiološke rezultate, ko so jih uporabili za preprečevanje/metafilakso, za zdravljenje pa so bili potrebni precej večji odmerki. Dokazali so, da tiamulinijev hidrogenfumarat v odmerku 250 ppm, ki so ga dajali tri dni, povzroči pomembno izboljšanje kliničnih opazovanih dogodkov, bolezenskih znakov in odstranitvev *M. gallisepticum*.

Na podlagi teh podatkov je odbor CVMP zaključil, da je zdravilo Denagard 45% v odmerku 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 55,6 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju treh do petih dni zaporedoma učinkovito pri zdravljenju in metafilaksi kronične respiratorne bolezni, ki jo povzroča *M. gallisepticum*.

Pri indikaciji „zdravljenje in metafilaksa vnetja zračnih vrečk in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *M. synoviae*“ sta bili v podporo trditve predstavljeni dve študiji z umetno okužbo ter dve stari in ena nova terenska študija. Študiji z umetno okužbo sta bili opravljeni z uporabo vsebnosti tiamulina v pitni vodi med 60 in 250 ppm oziroma z ocenjenimi dnevnimi odmerki od 15,4 do 64,2 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase. V terenskih preskušanjih je bila uporabljena vsebnost tiamulina 125–250 ppm oziroma dnevni odmerki 12,7–59,7 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase v obdobju treh dni. Tudi tako majhni odmerki, kot je 10 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, ki so jih dajali z gavažo, so dali odlične mikrobiološke rezultate, ko so jih uporabili za preprečevanje/metafilakso, za zdravljenje pa so bili potrebni precej večji odmerki. Terenska izpostavljenost tiamulinu v približno predlaganem odmerku 25 mg/kg telesne mase je povzročila 100-odstoten mikrobiološki odziv.

Odbor CVMP se je strinjal, da kljub omejenim podatkom za *M. synoviae* v primerjavi z *M. gallisepticum* razpoložljive informacije iz predloženih študij zadoščajo za potrditev zaključka, da je zdravilo Denagard 45% v odmerku 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 55,6 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju treh do petih dni učinkovito pri zdravljenju in metafilaksi vnetja zračnih vrečk in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *M. synoviae*.

Ciljna vrsta purani, indikacije in način odmerjanja

Zdravljenje in metafilaksa infekcijskega sinusitisa in vnetja zračnih vrečk, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*, občutljive za tiamulin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v jati.

- Odmerjanje: Dnevni odmerek 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 88,9 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju 3 do 5 dni zaporedoma.

Indikacije pri puranih podpirajo podatki o občutljivosti *in vitro* iz istih treh študij kot pri piščancih in omejeni podatki o občutljivosti za *M. meleagridis*, omejeno število študij z umetno okužbo in terenskih študij ter številna poročila o primerih, objavljena v poznih 70. in zgodnjih 80. letih 20. stoletja.

Občutljivost (podatki o MIK) *M. gallisepticum* in *M. synoviae* iz puranov za tiamulin je povzeta zgoraj, skupaj s podatki o občutljivosti *in vitro* pri piščancih. Pri petih francoskih izolatih *M. meleagridis* je bila MIK v razponu med 0,03 in 0,06 µg/ml. Novejše izolate *M. meleagridis* je težko pridobiti, saj je bila bakterija pri večini matičnih jat izkoreninjena, na terenu pa je redka.

Tri študije z umetno okužbo, že obravnavane pri piščancih, in dve terenski preskušnji podpirajo trditve o zdravljenju in metafilaksi infekcijskega sinusitisa in vnetju zračnih vrečk. Tiamulin so dajali v obdobju treh dni z gavažo v odmerku 20–30 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase ali v pitni vodi. Ko so ga dajali v pitni vodi v vsebnosti 125, 250 ali 500 ppm, so bili ocenjeni odmerki v razponu od najmanj 22 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase do največ 102 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase. Klinični rezultati se nekoliko razlikujejo, ob prisotnosti tiamulina v pitni vodi pa so poročali tudi o manjšem vnosu vode. Zmanjšanje lezij in zmanjšanje ponovne izolacije mikroorganizmov je bilo v razponu od 55 % do 100 % pri preprečevanju/metafilaksi, pri zdravljenju *M. gallisepticum* pa je bilo manjše, in sicer od 33 % do 67 %. Nadaljnje študije so pokazale zmanjšanje lezij za 95 % pri preprečevanju in za 74 % pri zdravljenju s približno predlaganim odmerkom 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, danega s pitno vodo. Klinična poročila kažejo, da so v francoski študiji uspešno zdravili *M. synoviae*, v madžarski in britanski študiji pa so uspešno zdravili tudi *M. meleagridis*, saj je prišlo do zmanjšanja kliničnih znakov, vnetja zračnih vrečk in sinusitisa.

Na podlagi teh podatkov je odbor CVMP zaključil, da je zdravilo Denagard 45 % v odmerku 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 88,9 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju treh do petih dni zaporedoma učinkovito pri zdravljenju in metafilaksi infekcijskega sinusitisa in vnetja zračnih vrečk, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*, občutljive za tiamulin.

Karenca

Pri prašičih so bili predloženi ustrezni podatki iz študije, skladne z dobro laboratorijsko prakso, iz katerih je bilo mogoče izpeljati karenco za užitna tkiva pri dveh različnih režimih odmerjanja. Pri manjšem odmerku (8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na kg telesne mase v obdobju do petih dni) so študijo izvedli pri 20 prašičih, ki so jih zdravili s pitno vodo v terenskih pogojih. Po 0, 24, 36 in 48 urah po zadnjem zdravljenju so na živalih opravili obdukcijo in s plinsko kromatografijo analizirali 8- α -hidroksimutilin v celotnih jetrih. Podatke o ostankih v jetrih so obdelali z logistično linearno regresijo z računskim programom WT1.4. Dobljena karenca je bila 42 ur, zaokrožena na dva dni.

Pri večjih odmerkih (20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na kg telesne mase v obdobju do petih dni) je bila predložena študija o izločanju ostankov, skladna z dobro laboratorijsko prakso, v kateri so uporabljali biološko enakovredno zdravilo, ki je vsebovalo 125 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na ml (Tiamutin 12,5 % raztopina). Prašiče so zdravili s predvidenim odmerkom in jih nato 24 ur, 3, 4, 5 in 6 dni po zadnjem odmerku žrtvovali. Pri vsakem prašiču so odvzeli vzorce jeter in mišic ter v njih analizirali vsebnost 8- α -hidroksimutilina z validirano analitsko metodo LCMS-MS. Na podlagi koncentracij ostankov v jetrnem tkivu so izračunali karenc 4 dni, in sicer z računskim programom WT1.4 in nastavljenimi vrednostmi pod mejo določljivosti pri polovičnih vrednostih meje določljivosti v skladu z navodili odbora CVMP „Pristop k usklajevanju karenc“ (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Pri kokoših nesnicah so opravili študijo izločanja ostankov, skladno z dobro laboratorijsko prakso. Živali so prejele povprečni odmerek 29 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase v obdobju petih dni s pitno vodo. Ta odmerek je presegal indicirani odmerek (25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata). Jajca so vzorčili dvakrat dnevno. Skupine ptic so žrtvovali po 0 urah, 8 urah, 1 dnevu, 2 dneh, 3 dneh in 5 dneh po ukinitvi zdravljenja. Odvzeli so vzorce mišic (mešane vzorce prsi in nog), jeter, kože in podkožne maščobe ter analizirali ostanke. Na podlagi koncentracij ostankov v jetrih so z računskim programom WT1.4 za užitna tkiva določili karenc 26,2 ure (zaokroženo na 2 dni). Ostanke v jajcih so bili v vseh časovnih točkah precej pod najvišjimi mejnimi vrednostmi ostankov. Čeprav smernica VICH GL48 o študijah za vrednotenje presnove in kinetike ostankov zdravil za uporabo v veterinarski medicini pri živalih za proizvodnjo živil: študije o izločanju ostankov označevalcev za ugotavljanje karence zdravil (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) priporoča vzorčenje jajc vsaj še 12 dni po koncu zdravljenja, podatki iz drugih dveh študij (od katerih so v eni merili tiamulinu podobno aktivnost z mikrobiološko metodo, v drugi pa skupne radioaktivne ostanke) kažejo, da je raven tiamulina v jajcih najvišja po koncu zdravljenja, zato ni skrbi, da bi se zvišane ravni tiamulina v jajcih pojavile pozneje kot ob časovnih točkah, izmerjenih v ključni študiji izločanja ostankov. Zato je sprejeta karenc za jajca nič dni.

Za meso in notranje organe puranov je bila predložena študija izločanja ostankov, skladna z dobro laboratorijsko prakso. Živali so zdravili s predvidenim odmerkom (40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, ki so ga dajali vsakodnevno v obdobju 5 dni), jih žrtvovali po 0 urah, 8 urah, 1 dnevu, 2 dnevih in 3 dnevih po zdravljenju ter odvzeli vzorce skeletnih mišic, kože in podkožne maščobe ter jeter. Karenc so izračunali na podlagi koncentracij ostankov v jetrih s tolerančnim intervalom 99/95, s čimer so upoštevali eno koncentracijo ostankov, ki je presegala najvišje mejne koncentracije ostankov 3. dan po zdravljenju. Določili so karenc 6 dni, ki so jo izračunali z računskim programom WT1.4.

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Zdravilo Denagard 45% je zdravilo za uporabo v veterinarski medicini, na voljo v obliki zrnca za uporabo v pitni vodi za prašiče, piščance in purane, ki vsebuje 450 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata na gram zdravila. Dovoljenje za promet z zdravilom ima v 16 državah članicah.

Ugotovljeno je bilo, da se informacije o zdravilu za zdravilo Denagard 45% in povezana imena med državami članicami razlikujejo, in sicer v zvezi z npr. ciljnim vrstami, indikacijami, odmerjanjem in karenc.

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

Ocena koristi

V tej napotitvi so bili predloženi ustrezni podatki v podporo naslednjim indikacijam:

Prašiči

- Zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, občutljiva za tiamulin.
- Zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *B. pilosicoli*, občutljiva za tiamulin.
- Zdravljenje prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzroča *L. intracellularis*, občutljiva za tiamulin.
- Zdravljenje in metafilaksa enzooske pljučnice, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae*, vključno z okužbami, ki se zapletejo zaradi bakterije *P. multocida*, občutljive za tiamulin.
- Zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča *A. pleuropneumoniae*, občutljiv za tiamulin.

Piščanci

- Zdravljenje in metafilaksa kronične respiratorne bolezni, ki jo povzroča *M. gallisepticum*, ter vnetja zračnih vrečk in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *M. synoviae*, občutljiva za tiamulin.

Purani

- Zdravljenje in metafilaksa infekcijskega sinusitisa in vnetja zračnih vrečk, ki ju povzročajo *M. gallisepticum*, *M. synoviae* in *M. meleagridis*, občutljive za tiamulin.

Ocena tveganja

V tej napotitvi in glede na namen napotitve so bili predloženi ustrezni podatki v podporo naslednjemu odmerjanju:

Prašiči

- Prašičja dizenterija, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, in spirohetoza debelega črevesa (ileitis) pri prašičih, ki jo povzroča *B. pilosicoli*: Dnevni odmerek 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 3 do 5 dni zaporedoma, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.
- Zvišanje MIK proti izolatom *B. hyodysenteriae* v različnih državah članicah je zaskrbljujoče, saj je za zdravljenje prašičje dizenterije na voljo le še omejeno število protimikrobnih zdravil. Prašičja proliferativna enteropatija (ileitis), ki jo povzroča *L. intracellularis*: Dnevni odmerek 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 5 dni zaporedoma.
- Enzooska pljučnica, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae*, vključno z okužbami, ki se zapletejo zaradi bakterije *Pasteurella multocida*, in plevropnevmonija, ki jo povzroča *A. pleuropneumoniae*: Dnevni odmerek 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase v pitni vodi za prašiče v obdobju 5 dni zaporedoma.

Piščanci

- Kronična respiratorna bolezen, ki jo povzroča *M. gallisepticum*, ter vnetje zračnih vrečk in infekcijski sinovitis, ki ju povzroča *M. synoviae*: Dnevni odmerek 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 55,6 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju 3 do 5 dni zaporedoma.

Purani

- Infekcijski sinusitis in vnetje zračnih vrečk, ki ju povzročajo *M. gallisepticum*, *M. synoviae* in *M. meleagridis*: Dnevni odmerek 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 88,9 mg zdravila)/kg telesne mase v obdobju 3 do 5 dni zaporedoma.

Priporočene usklajene indikacije in režimi odmerjanja niso bili razširjeni, zato uporaba zdravila v skladu s priporočilom v informacijah o zdravilu ne bi smela privedi do večje izpostavljenosti okolja.

Ciljne vrste zdravilo Denagard 45% na splošno dobro prenašajo in informacije o zdravilu vsebujejo ustrezne informacije. Varnost ciljnih živali je lahko ogrožena v primeru nenamerne sočasne uporabe ionoforjev, kot so monenzin, salinomycin in narazin. V informacije o zdravilu je dodano ustrezno besedilo.

Tveganje za uporabnike je povezano z možnostjo kontaminacije uporabnikovih oči in lokalne izpostavljenosti kože med pripravo zdravila za uporabo. V informacije o zdravilu so dodana ustrezna navodila za zmanjševanje tveganja.

Na podlagi razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov se priporočajo naslednje karence:

Prašiči

- Meso in organi: 2 dni (ob uporabi odmerka 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase)
- Meso in organi: 4 dni (ob uporabi odmerka 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase)

Piščanci

- Meso in organi: 2 dni
- Jajca: Nič dni

Purani

- Meso in organi: 6 dni

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Usklajene informacije o zdravilu Denagard 45% vsebujejo potrebne informacije za zagotavljanje varne in učinkovite uporabe zdravila. To vključuje opredelitev ciljnih patogenov, zamenjavo predhodne trditve o preprečevanju z metafilakso in jasna priporočila za odmerjanje na podlagi mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase za vsako ciljno vrsto in indikacijo ter priporočila za preudarno rabo protimikrobnih zdravil za uporabo v veterinarski medicini, odobrenih v EU. Uporabnikom se svetuje, naj med ravnanjem z zdravilom upoštevajo ustrezne previdnostne ukrepe, da se izognejo izpostavljenosti. V informacije o zdravilu je vključena kontraindikacija za določene ionoforje. Po oceni razpoložljivih podatkov o izločanju ostankov so bile karence zaradi zagotavljanja varnosti potrošnikov spremenjene.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med tveganji in koristmi

Zdravilo je dokazano učinkovito pri zdravljenju prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, spirohetoze debelega črevesa (kolitisa), ki jo povzroča *B. pilosicoli*, in prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzroča *L. intracellularis*. Zvišanje MIK proti izolatom *B. hyodysenteriae* v različnih državah članicah je zaskrbljujoče, saj je za zdravljenje prašičje dizenterije na voljo le še omejeno število protimikrobnih zdravil.

Zdravilo Denagard 45% je dokazano učinkovito tudi pri zdravljenju enzooske pljučnice, ki jo povzroča *M. hyopneumoniae*, vključno z okužbami, ki se zapletejo zaradi bakterije *Pasteurella*

multocida. Odpornost pri teh patogenih velja za ugodno. Zdravilo Denagard 45% je učinkovito tudi pri zdravljenju plevropneumonije pri prašičih, ki jo povzroča *A. pleuropneumoniae*.

Dokazov o resnih neželenih učinkih je le malo, razen kadar se zdravilo uporablja z nezdružljivimi kokcidiostatičnimi ionoforji monenzinom, salinomycinom in narazinom. Če se kombinirani uporabi z navedenimi ionoforji izogibamo, zlasti pri pitovnih piščancih, je zdravilo Denagard 45% dokazano varno in učinkovito pri zdravljenju vnetja zračnih vrečk, sinovitisa in sinusitisa, ki jih povzročajo *M. gallisepticum*, *M. synoviae* oziroma *M. meleagridis*, pri piščancih in puranih. Pri piščancih in puranih lahko med dajanjem tiamulina s pitno vodo pride do zmanjšane vnosa vode; vsebnost 250 ppm se ne sme preseči.

Tveganja za uporabnike so bila ocenjena kot nizka, informacije o zdravilu pa vsebujejo ustrezne informacije za zagotavljanje varnosti uporabnikov.

Določene so bile zadovoljive karence, ki zagotavljajo varnost potrošnikov.

Splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo Denagard 45% je bilo ocenjeno kot pozitivno, pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe informacij o zdravilu (glejte Prilogo III).

Podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je presodil, da je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- odbor CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in preučil vse predložene podatke;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravilo Denagard 45% in povezana imena, navedena v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Denagard 450 mg/g zrnca za uporabo v pitni vodi za prašiče, piščance in purane

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: tiamulinijev hidrogenfumarat 450 mg/g
(kar ustreza 365 mg tiamulina na g)

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca za uporabo v pitni vodi.
Bela do blede rumena zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči.
Piščanci.
Purani.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Prašiči

i) Zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva na tiamulin. Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

ii) Zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*, občutljiva na tiamulin. Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

iii) Zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*, občutljiva na tiamulin. Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

iv) Zdravljenje in metafilaksa enzootske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, in njenih zapletov, ki jih povzroča *Pasteurella multocida*, občutljiva na tiamulin. Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

v) Zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, občutljiv na tiamulin. Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

Piščanci

Zdravljenje in metafilaksa kronične bolezni dihal, ki jo povzroča *Mycoplasma gallisepticum*, ter vnetja zračnih vreč in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*, občutljiva na tiamulin. Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v jati.

Purani

Zdravljenje in metafilaksa infekcijskega sinusitisa in vnetja zračnih vreč, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*, občutljive na tiamulin. Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v jati.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite pri prašičih in pticah, ki bi lahko med zdravljenjem s tiamulinom ali vsaj sedem dni pred njim ali po njem prejeli zdravila, ki vsebujejo monenzin, narazin ali salinomycin. Lahko pride do hudega zaostajanja v rasti ali pogina.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

Za informacije o medsebojnem delovanju tiamulina in ionoforjev glejte poglavje 4.8.

4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Živali z zmanjšanim vnosom vode in/ali poslabšanim splošnim zdravstvenim stanjem je treba zdraviti parenteralno.

Vnos vode se pri pticah med zdravljenjem s tiamulinom lahko zmanjša. Kaže, da je to odvisno od koncentracije, in sicer pri piščancih 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 1,11 g zdravila) v 4 litrih vode zmanjša vnos za približno 10 %, 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 1,11 g zdravila) v 2 litrih vode pa za 15 %. Ni videti, da bi to imelo neželene učinke na splošno zmogljivost ptic ali učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vendar je treba vnos vode pogosto spremljati, zlasti v vročem vremenu. Pri puranih je pojav izrazitejši – vnos se zmanjša za približno 20 %, zato je priporočljivo, da ne presežete odmerka 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata v 2 litrih vode za pitje.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o dovzetnosti ciljnih bakterij.

Neustrezna uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini lahko poveča pojavnost bakterij, odpornih proti tiamulinu.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Pri ravnanju z zdravilom nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz zaščitnih očal in rokavic, da ne pride do kontaminacije uporabnikovih oči in topikalne izpostavljenosti kože. Zaradi dražilnih lastnosti je priporočljiva tudi uporaba protiprašne maske, da se zmanjša inhalacijska izpostavljenost.

V primeru izpostavljenosti ali nenamernega razlitja po koži prizadeti predel sperite z milom in vodo. V primeru nenamernega razlitja v oči odprto oko sperite z vodo.

V primeru nenamernega zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite ovojnino.

Osebe z znano preobčutljivostjo na tiamulin naj zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dajejo previdno.

4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Zelo redko se lahko pojavita eritem ali blag edem kože pri prašičih po uporabi tiamulina.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)

- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri)

4.7 Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Brejost in laktacija:

Lahko se uporablja pri prašičih v obdobju brejosti in laktacije.

Ptice v obdobju nesnosti:

Lahko se uporablja pri piščancih v obdobju nesnosti ter pri vzrejnih piščancih in puranih.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tiamulin dokazano medsebojno deluje z ionoforji, kot so monenzin, salinomycin in narazin, kar lahko povzroči znake, ki jih ni mogoče ločiti od zastrupitve z ionoforji. Živali med zdravljenjem s tiamulinom ali vsaj 7 dni pred njim oziroma 7 dni po njem ne smejo prejemati zdravil, ki vsebujejo monenzin, salinomycin ali narazin. Lahko pride do hudega zaostajanja v rasti, ataksije, paralize ali pogina.

Če se pojavijo znaki medsebojnega delovanja, je treba takoj prenehati dajati vodo za pitje, ki vsebuje tiamulin, kot tudi krmo, kontaminirano z ionoforji. Krmo je treba odstraniti in jo zamenjati s svežo krmo, ki ne vsebuje kokcidiostatikov monenzina, salinomicina in narazina.

Ni videti, da bi sočasna uporaba tiamulina in divalentnih kokcidiostatičnih ionoforjev lasalocida in semduramicina povzročala kakršno koli medsebojno delovanje, medtem ko sočasna uporaba z maduramicinom pri piščancih lahko privede do blagega ali zmernega zaostajanja v rasti. Gre za prehodno stanje in v 3–5 dneh po prenehanju zdravljenja s tiamulinom običajno pride do okrevanja.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Navodila za pripravo raztopine zdravila:

Pri pripravi večjih količin vode z dodanim zdravilom najprej pripravite koncentrirano raztopino in jo nato razredčite do potrebne končne koncentracije.

Vsak dan pripravite svežo raztopino vode za pitje z dodanim tiamulinom.

Za zagotovitev pravilnega odmerka je treba čim natančneje določiti telesno maso, da ne pride do premajhnega odmerjanja. Vnos vode z dodanim zdravilom je odvisen od kliničnega stanja živali. Koncentracijo tiamulina je treba ustrezno prilagoditi, da bo odmerek pravilen.

Da bi se izognili medsebojnemu delovanju med ionoforji in tiamulinom, morata veterinar in kmet preveriti nalepko na krmi, da le-ta ne vsebuje salinomicina, monenzina in narazina.

Da bi se izognili medsebojnemu delovanju med nezdružljivimi ionoforji monenzinom, narazinom in salinomycinom ter tiamulinom pri piščancih in puranih, morajo biti obrati za pripravo ptičje krme obveščeni, da bo uporabljen tiamulin in da zato ti antikokcidiki ne smejo biti vključeni v krmo ali jo kontaminirati.

Pred uporabo krme je treba le-to testirati na vsebnost ionoforjev, če obstaja kakršen koli sum na kontaminacijo krme.

Če pride do medsebojnega delovanja, takoj prenehajte z zdravljenjem s tiamulinom in vodo z dodatkom tiamulina zamenjajte s svežo vodo za pitje.

Odstranite kontaminirano krmo takoj, ko je mogoče, in jo zamenjajte s krmo, ki ne vsebuje s tiamulinom nezdružljivih ionoforjev.

Odmerek dodanega zdravila se določi po naslednji formuli:

$$\frac{\text{odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)} \times \text{povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{povprečna dnevna poraba vode (v litrih) na žival na dan}} = \text{___ mg zdravila na liter vode za pitje}$$

Prašiči

i) Za zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.

Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje od 3 do 5 dni zaporedoma, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.

ii) Za zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*.

Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje od 3 do 5 dni zaporedoma, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.

iii) Za zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*.

Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje 5 dni zaporedoma.

iv) Za zdravljenje in metafilakso enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, in njenih zapletov, ki jih povzroča *Pasteurella multocida*, občutljiva na tiamulin.

Odmerek je 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase na dan 5 dni zaporedoma.

v) Za zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, občutljiv na tiamulin.

Odmerek je 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase na dan 5 dni zaporedoma.

Piščanci

Za zdravljenje in metafilakso kronične bolezni dihal, ki jo povzroča *M. gallisepticum*, ter vnetja zračnih vreč in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*.

Odmerek je 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 55,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan od 3 do 5 dni zaporedoma.

Purani

Za zdravljenje in metafilakso infekcijskega sinusitisa in vnetja zračnih vreč, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*.

Odmerek je 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 88,9 mg zdravila)/kg telesne mase na dan od 3 do 5 dni zaporedoma.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

Enkratni peroralni odmerki 100 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase so pri prašičih povzročili hiperpnejo in trebušne težave. Pri odmerku 150 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase razen pomirjevalnega učinka niso opazili drugih učinkov na centralni živčni sistem. Pri odmerku 55 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, ki so ga dajali 14 dni, je prišlo do prehodnega slinjenja in rahlega draženja želodca. Terapevtski indeks tiamulinijevega hidrogenfumarata pri prašičih velja za ustreznega in minimalni smrtni odmerek ni bil ugotovljen.

Pri perutnini velja, da ima tiamulinijev hidrogenfumarat sorazmerno visok terapevtski indeks in preveliko odmerjanje ni verjetno, zlasti, ker se pri nenormalno visokih koncentracijah zmanjša vnos vode in s tem tudi tiamulinijevega hidrogenfumarata. LD₅ je 1090 mg/kg telesne mase pri piščancih in 840 mg/kg telesne mase pri puranih.

Klinični znaki akutne toksičnosti pri piščancih so vokalizacija, klonični krči in ležanje na strani, pri puranih pa klonični krči, ležanje na strani ali hrbtu, slinjenje in ptoza.

Če se pojavijo znaki zastrupitve, takoj odstranite vodo z dodanim zdravilom in jo zamenjajte s svežo vodo.

4.11 Karenca

Prašiči

Meso in organi: 2 dni (8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase).

Meso in organi: 4 dni (20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase).

Piščanci

Meso in organi: 2 dni.

Jajca: nič dni.

Purani

Meso in organi: 6 dni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij/plevromutilini/tiamulin.

Oznaka ATC vet: QJ01XQ01

Tiamulin je polsintetični bakteriostatski antibiotik, ki spada v skupino plevromutilinskih antibiotikov in na ravni ribosomov zavira sintezo bakterijskih beljakovin.

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Tiamulin ima visoko aktivnost *in vitro* proti prašičjim in ptičjim *Mycoplasma* vrstam, po Gramu pozitivnim aerobom (streptokokom in stafilokokom), anaerobom (klostridijem), po Gramu negativnim anaerobom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) in po Gramu negativnim aerobom (*Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*).

Tiamulin dokazano deluje na ravni ribosoma 70S, primarna vezavna mesta pa so na podenoti 50S. Kaže, da zavira tvorbo mikrobnih beljakovin tako, da proizvaja biokemijsko neaktivne iniciacijske komplekse, ki preprečujejo podaljševanje polipeptidne verige.

Baktericidne koncentracije se lahko dosežejo, vendar so odvisne od bakterije. Ta koncentracija je lahko samo dvakratna vrednost MIK, in sicer pri bakterijah *Brachyspira hyodysenteriae* in *Actinobacillus pleuropneumoniae*, pri *Staphylococcus aureus* pa je od 50- do 100-krat večja od bakteriostatske. Porazdelitev MIK za tiamulin proti bakteriji *Brachyspira hyodysenteriae* je bimodalna, kar kaže na zmanjšano dovzetnost nekaterih sevov za tiamulin. Zaradi tehničnih omejitev je težko testirati *in vitro* dovzetnost bakterije *Lawsonia intracellularis*.

5.2 Farmakokinetični podatki

Prašiči

Tiamulinijev hidrogenfumarat se pri prašičih po peroralnem vnosu dobro absorbira (več kot 90 %) in se porazdeli po vsem telesu. Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg in 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase sta bili vrednosti C_{max} , določeni z mikrobiološkim testom, 1,03 µg/ml oziroma 1,82 µg/ml, čas t_{max} pa je bil v obeh primerih 2 uri. Dokazano se koncentrira v pljučih, polimorfonuklearnih levkocitih in tudi v jetrih, kjer se presnovi in izloči (70–85 %) z žolčem, preostanek pa se izloči skozi ledvice (15–30 %). Stopnja vezave na serumske beljakovine je približno 30 %. Neabsorbirani ali nepresnovljeni tiamulin prehaja skozi prebavila v debelo črevo in se tam koncentrira. Ocenjena koncentracija tiamulina v vsebini debelega črevesa je 3,41 µg/ml po dajanju tiamulinijevega hidrogenfumarata v odmerku 8,8 mg/kg telesne mase.

Piščanci

Tiamulinijev hidrogenfumarat se pri piščancih po peroralnem vnosu dobro absorbira (70–95 %) in doseže največje koncentracije po 2–4 urah (t_{max} 2,85 h). Po enkratnem odmerku 50 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase je bila vrednost C_{max} v serumu, določena z mikrobiološkim testom, 4,02 µg/ml, po odmerku 25 mg/kg pa 1,86 µg/ml. V vodi za pitje je tiamulinijev hidrogenfumarat v koncentraciji 250 ppm (0,025 %) pri 8 tednov starih piščancih v 48-urnem obdobju zdravljenja zagotovil serumsko raven 0,78 µg/ml (razpon 1,4–0,45 µg/ml), v koncentraciji 125 ppm (0,0125 %) pa 0,38 µg/ml (razpon 0,65–0,2 µg/ml). Stopnja vezave na serumske beljakovine je bila približno 45 %. Porazdeli se po vsem telesu in se dokazano koncentrira v jetrih in ledvicah (mesti izločanja) ter v pljučih (30-kratna serumska koncentracija). Izločanje poteka predvsem z žolčem (55–65 %) in skozi ledvice (15–30 %), v glavnem v obliki mikrobiološko neaktivnih presnovkov, in je precej hitro, saj se 99 % odmerka izloči v 48 urah.

Purani

Pri puranih so serumske koncentracije tiamulinijevega hidrogenfumarata po enkratnem odmerku 50 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase manjše, in sicer je vrednost C_{max} 3,02 µg/ml, po odmerku 25 mg/kg pa 1,46 µg/ml. Ti vrednosti sta bili doseženi v 2–4 urah po odmerjanju. Pri vzrejnih pticah, ki so prejele 0,025 % tiamulinijevega hidrogenfumarata, je bila povprečna serumska koncentracija 0,36 µg/ml (razpon 0,22–0,5 µg/ml). Stopnja vezave na serumske beljakovine je bila približno 50 %.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza

6.2 Glavne inkompatibilnosti

Niso znane.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: 3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 3 mesece.

Rok uporabnosti po razredčenju ali rekonstituciji v skladu z navodili: Raztopina ostane stabilna 24 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečke iz aluminijaste folije, ki vsebujejo 55,6 g in 111,2 g.
Oblikovana vrečka iz folije, ki vsebuje 1112 g in 5000 g.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, ki nastanejo pri uporabi teh zdravil

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK(I) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Izpolni država članica.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Izpolni država članica.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Ni smiselno.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. ZDRUŽENO OZNAČEVANJE-NAVODILO ZA UPORABO

PODATKI KI MORAJO BITI NAVEDENE NA STIČNI OVOJNINI – ZDRUŽENA STIČNA OVOJNINA IN NAVODILO ZA UPORABO

ALUMINIJASTA LAMINIRANA VREČKA

1. Ime in naslov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ter proizvajalec zdravila, odgovoren za sproščanje serij, če sta si različna

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Izpolni država članica.

Proizvajalec, odgovoren za sproščanje serij:

Elanco France SAS
26 Rue de la Chapelle
68330 Huningue
Francija

2. Ime zdravila za uporabo v veterinarski medicini

Denagard 450 mg/g zrnca za uporabo v pitni vodi za prašiče, piščance in purane
tiamulinijev hidrogenfumarat

3. Navedba učinkovin(e) in druge(ih) sestavin

Vsak gram vsebuje:
tiamulinijev hidrogenfumarat 450 mg

4. Farmacevtska oblika

Zrnca za uporabo v pitni vodi.
Bela do blede rumena zrnca.

5. Velikost pakiranja

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

6. Indikacija(e)

Prašiči

- Zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva na tiamulin.
- Zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa), ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*, občutljiva na tiamulin.

- Zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*, občutljiva na tiamulin.
- Zdravljenje in metafilaksa enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, in njenih zapletov, ki jih povzroča *Pasteurella multocida*, občutljiva na tiamulin.
- Zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, občutljiv na tiamulin.

Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v čredi.

Piščanci

- Zdravljenje in metafilaksa kronične bolezni dihal, ki jo povzroča *Mycoplasma gallisepticum*, ter vnetja zračnih vreč in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*, občutljiva na tiamulin.

Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v jati.

Purani

- Zdravljenje in metafilaksa infekcijskega sinusitisa in vnetja zračnih vreč, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*, občutljive na tiamulin.

Pred zdravljenjem je treba dokazati prisotnost bolezni v jati.

7. Kontraindikacije

Ne uporabite pri prašičih in pticah, ki bi lahko med zdravljenjem s tiamulinom ali vsaj sedem dni pred njim ali po njem prejeli zdravila, ki vsebujejo monenzin, narazin ali salinomycin. Lahko pride do hudega zaostajanja v rasti ali pogina.

Ne uporabite v primerih preobčutljivosti na učinkovino ali na katero koli pomožno snov.

8. Neželeni učinki

Zelo redko se lahko pojavita eritem ali blag edem kože pri prašičih po uporabi tiamulina.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (neželeni učinki se pokažejo pri več kot 1 od 10 zdravljenih živali)
- pogosti (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 100 zdravljenih živali)
- občasni (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 1.000 zdravljenih živali)
- redki (pri več kot 1, toda manj kot 10 živalih od 10.000 zdravljenih živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 zdravljenih živali, vključno s posameznimi primeri)

Če opazite kakršne koli stranske učinke, tudi tiste, ki niso navedeni na tej stični ovojnini, ali mislite, da zdravilo ni delovalo, obvestite svojega veterinarja.

9. Ciljne živalske vrste

Prašiči.
Piščanci.
Purani.

10. Odmerki za posamezne živalske vrste ter pot(i) in način uporabe zdravila

Dajanje v vodo za pitje.

Navodila za pripravo raztopine zdravila:

Pri pripravi večjih količin vode z dodanim zdravilom najprej pripravite koncentrirano raztopino in jo nato razredčite do potrebne končne koncentracije.

Vsak dan pripravite svežo raztopino vode za pitje z dodanim tiamulinom.

Za zagotovitev pravilnega odmerka je treba čim natančneje določiti telesno maso, da ne pride do premajhnega odmerjanja. Vnos vode z dodanim zdravilom je odvisen od kliničnega stanja živali. Koncentracijo tiamulina je treba ustrezno prilagoditi, da bo odmerek pravilen.

Odmerek dodanega zdravila se določi po naslednji formuli:

$$\frac{\text{odmerek (mg zdravila na kg telesne mase na dan)} \times \text{povprečna telesna masa (kg) zdravljenih živali}}{\text{povprečna dnevna poraba vode (v litrih) na žival na dan}} = \text{___ mg zdravila na liter vode za pitje}$$

Prašiči

i) Za zdravljenje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.

Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje od 3 do 5 dni zaporedoma, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.

ii) Za zdravljenje spirohetoze debelega črevesa (kolitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Brachyspira pilosicoli*.

Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje od 3 do 5 dni zaporedoma, odvisno od resnosti okužbe in/ali trajanja bolezni.

iii) Za zdravljenje proliferativne enteropatije (ileitisa) pri prašičih, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*.

Odmerek je 8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan, ki se daje prašičem v vodo za pitje 5 dni zaporedoma.

iv) Za zdravljenje in metafilakso enzooske pljučnice, ki jo povzroča *Mycoplasma hyopneumoniae*, in njenih zapletov, ki jih povzroča *Pasteurella multocida*, občutljiva na tiamulin.

Odmerek je 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase na dan 5 dni zaporedoma.

v) Za zdravljenje plevropnevmonije, ki jo povzroča *Actinobacillus pleuropneumoniae*, občutljiv na tiamulin.

Odmerek je 20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase na dan 5 dni zaporedoma.

Piščanci

Za zdravljenje in metafilakso kronične bolezni dihal, ki jo povzroča *Mycoplasma gallisepticum*, ter vnetja zračnih vreč in infekcijskega sinovitisa, ki ju povzroča *Mycoplasma synoviae*.

Odmerek je 25 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 55,6 mg zdravila)/kg telesne mase na dan od 3 do 5 dni zaporedoma.

Purani

Za zdravljenje in metafilakso infekcijskega sinusitisa in vnetja zračnih vreč, ki ju povzročajo *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* in *Mycoplasma meleagridis*.

Odmerek je 40 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 88,9 mg zdravila)/kg telesne mase na dan od 3 do 5 dni zaporedoma.

11. Nasvet o pravilni uporabi zdravila

Da bi se izognili medsebojnemu delovanju med ionoforji in tiamulinom, morata veterinar in kmet preveriti nalepko na krmi, da le-ta ne vsebuje salinomicina, monenzina in narazina.

Da bi se izognili medsebojnemu delovanju med nezdružljivimi ionoforji monenzinom, narazinom in salinomycinom ter tiamulinom pri piščancih in puranih, morajo biti obrati za pripravo ptičje krme obveščeni, da bo uporabljen tiamulin in da zato ti antikokcidiki ne smejo biti vključeni v krmo ali jo kontaminirati.

Pred uporabo krme je treba le-to testirati na vsebnost ionoforjev, če obstaja kakršen koli sum na kontaminacijo krme.

Če pride do medsebojnega delovanja, takoj prenehajte z zdravljenjem s tiamulinom in vodo z dodatkom tiamulina zamenjajte s svežo vodo za pitje.

Odstranite kontaminirano krmo takoj, ko je mogoče, in jo zamenjajte s krmo, ki ne vsebuje s tiamulinom nezdružljivih ionoforjev.

12. Karenca

Prašiči

Meso in organi: 2 dni (8,8 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 19,6 mg zdravila)/kg telesne mase).

Meso in organi: 4 dni (20 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 44,4 mg zdravila)/kg telesne mase).

Piščanci

Meso in organi: 2 dni.

Jajca: nič dni.

Purani

Meso in organi: 6 dni.

13. Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, navedenega na ovojnini za oznako »EXP«.

14. Posebno(a) opozorilo(a)

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Živali z zmanjšanim vnosom vode in/ali poslabšanim splošnim zdravstvenim stanjem je treba zdraviti parenteralno.

Vnos vode se pri pticah med zdravljenjem s tiamulinom lahko zmanjša. Kaže, da je to odvisno od koncentracije, in sicer pri piščancih 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 1,11 g zdravila) v 4 litrih vode zmanjša vnos za približno 10 %, 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata

(kar ustreza 1,11 g zdravila) v 2 litrih vode pa za 15 %. Ni videti, da bi to imelo neželene učinke na splošno zmogljivost ptic ali učinkovitost zdravila za uporabo v veterinarski medicini, vendar je treba vnos vode pogosto spremljati, zlasti v vročem vremenu. Pri puranih je pojav izrazitejši – vnos se zmanjša za približno 20 %, zato je priporočljivo, da ne presežete odmerka 500 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata v 2 litrih vode za pitje.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Uporaba zdravila mora temeljiti na testiranju občutljivosti bakterij, izoliranih iz živali. Če to ni mogoče, mora zdravljenje temeljiti na lokalnih (regionalnih, na ravni kmetije) epidemioloških podatkih o dovzetnosti ciljnih bakterij.

Neustrezna uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini lahko poveča pojavnost bakterij, odpornih proti tiamulinu.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo:

Pri ravnanju z zdravilom nosite osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz zaščitnih očal in rokavic, da ne pride do kontaminacije uporabnikovih oči in topikalne izpostavljenosti kože. Zaradi dražilnih lastnosti je priporočljiva tudi uporaba protiprašne maske, da se zmanjša inhalacijska izpostavljenost.

V primeru izpostavljenosti ali nenamerne razlitja po koži prizadeti predel sperite z milom in vodo. V primeru nenamerne razlitja v oči odprto oko sperite z vodo.

V primeru nenamerne zaužitja se takoj posvetujte z zdravnikom in mu pokažite ovojnino.

Osebe z znano preobčutljivostjo na tiamulin naj zdravilo za uporabo v veterinarski medicini dajejo previdno.

Brejest in laktacija:

Lahko se uporablja pri prašičih v obdobju brejosti in laktacije.

Nesnost:

Lahko se uporablja pri piščancih v obdobju nesnosti ter pri vzrejnih piščancih in puranih.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:

Tiamulin dokazano medsebojno deluje z ionoforji, kot so monenzin, salinomycin in narazin, kar lahko povzroči znake, ki jih ni mogoče ločiti od zastrupitve z ionoforji. Živali med zdravljenjem s tiamulinom ali vsaj 7 dni pred njim oziroma 7 dni po njem ne smejo prejemati zdravil, ki vsebujejo monenzin, salinomycin ali narazin. Lahko pride do hudega zaostajanja v rasti, ataksije, paralize ali pogina.

Če se pojavijo znaki medsebojnega delovanja, je treba takoj prenehati dajati vodo za pitje, ki vsebuje tiamulin, kot tudi krmo, kontaminirano z ionoforji. Krmo je treba odstraniti in jo zamenjati s svežo krmo, ki ne vsebuje kokcidostatikov monenzina, salinomicina in narazina.

Ni videti, da bi sočasna uporaba tiamulina in divalentnih kokcidostatičnih ionoforjev lasalocida in semduramicina povzročala kakršno koli medsebojno delovanje, medtem ko sočasna uporaba z maduramicinom pri piščancih lahko privede do blagega ali zmernega zaostajanja v rasti. Gre za prehodno stanje in v 3–5 dneh po prenehanju zdravljenja s tiamulinom običajno pride do okrevanja.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi):

Enkratni peroralni odmerki 100 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase so pri prašičih povzročili hiperpnejo in trebušne težave. Pri odmerku 150 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase razen pomirjevalnega učinka niso opazili drugih učinkov na centralni živčni sistem. Pri odmerku 55 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata/kg telesne mase, ki so ga dajali 14 dni, je prišlo do prehodnega slinjenja in rahlega draženja želodca. Terapevtski indeks tiamulinijevega hidrogenfumarata pri prašičih velja za ustreznega in minimalni smrtni odmerek ni bil ugotovljen.

Pri perutnini velja, da ima tiamulinijev hidrogenfumarat sorazmerno visok terapevtski indeks in preveliko odmerjanje ni verjetno, zlasti, ker se pri nenormalno visokih koncentracijah zmanjša vnos vode in s tem tudi tiamulinijevega hidrogenfumarata. LD₅ je 1090 mg/kg telesne mase pri piščancih in 840 mg/kg telesne mase pri puranih.

Klinični znaki akutne toksičnosti pri piščancih so vokalizacija, klonični krči in ležanje na strani, pri puranih pa klonični krči, ležanje na strani ali hrbtu, slinjenje in ptoza.

Če se pojavijo znaki zastrupitve, takoj odstranite vodo z dodanim zdravilom in jo zamenjajte s svežo vodo.

Inkompatibilnosti:

Niso znane.

15. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi, če obstajajo

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi zahtevami.

16. Datum zadnje odobritve stične ovojnine

Izpolni država članica.

17. Druge informacije

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.

Za vse nadaljnje informacije o tem zdravilu se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

18. Besedilo “Samo za živali” in pogoji ali omejitve glede oskrbe in uporabe, če je smiselno

Samo za živali. Rp-Vet.

19. Besedilo “Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom”
--

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

20. Datum izteka roka uporabnosti zdravila

EXP: {mesec/leto}

Rok uporabnosti po prvem odpiranju stične ovojnine: 3 mesece.

Rok uporabnosti po razredčenju ali rekonstituciji v skladu z navodili: Raztopina ostane stabilna 24 ur.

21. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Izpolni država članica.

22. Proizvajalčeva številka serije
--

Serijska: {številka}