

Bilaga I

Förteckning över namn, läkemedelsform, det veterinärmedicinska läkemedlets styrka, djurslag, administreringsväg, innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedels- form	Djurslag	Administrering sväg
Österrike	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulat zum Eingeben über das Trinkwasser	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat	Svin, Höns, Kalkon	Oralt
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat för användning i dricksvatten	Svin	Oralt
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Chicken- Turkey	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat för användning i dricksvatten	Höns, Kalkon	Oralt
Belgien	VMD nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 45% Pigs- Chicken-Turkey	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat för användning i dricksvatten	Svin, Höns, Kalkon	Oralt
Tjeckien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 450 mg/g granule pro přípravu perorálníhoo roztoku	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat för användning i dricksvatten	Svin, Höns (broiler, unghöns, värphöns och avelshöns), Kalkon (gödkalkon och avelsfåglar)	Oralt
Finland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard vet 450 mg/g rakeet	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat	Svin	För oral administrering i dricksvatten

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedels- form	Djurslag	Administrering sväg
Tyskland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% Granulat	Tiamulinväte- fumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulat	Svin, Höns, Kalkon	I dricksvatten
Tyskland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% oral	Tiamulinväte- fumarat	45% w/w (36.4% tiamulin w/w)	Granulat	Svin	För användning i dricksvatten eller foder
Grekland	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%, κοκκία για πόσιμο διάλυμα	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat för oral lösning	Svin, Höns, Kalkon	Oralt
Ungern	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45% granulátum belsőleges oldathoz A.U.V.	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Granulat för användning i dricksvatten	Svin, Höns, Kalkon	För användning i dricksvatten
Italien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45%	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, Höns	Oralt
Lettland	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% WSG	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g	Vattenlösliga granulat	Svin, Höns, Kalkon	För användning i dricksvatten

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedels- form	Djurslag	Administrering sväg
Litauen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	DENAGARD 45 %, vandenije tirpios granulės	Tiamulinväte- fumarat	450 mg/g, correspond s to 365 mg tiamulin/g	Vattenlösliga granulat	Svin, Höns (broiler, ersättande unghöns, värphöns / avelshöns), Kalkon (växande och avelskalkon)	Oralt
Nederländerna	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	DENAGARD 45% W.S.G. voor varkens en kippen	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granulat för administrering med dricksvatten	Svin, Höns	Oralt
Polen	Novartis Animal Health d.o.o. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Denagard 45% granulat dla świń, kur i indyków	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granulat	Svin, Höns, Kalkon	Oral användning
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 hydrogen fumarate	450 mg/g	Orala granulat	Svin, Höns (broiler, uppfödning av broiler, värphöns / avelshöns), Kalkon (för gödkalkon och avelskalkon)	Oralt, administrerat i dricksvatten

Medlemsstat EU/EEA	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedels- form	Djurslag	Administrering sväg
Rumänien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 45%	Tiamulin hydrogen fumarate	45mg tiamulin hydrogen fumarate /g product	Granulat för användning i dricksvatten	Svin, Höns (broiler, ersättande unghöns, värphöns / avelshöns), Kalkon (växande och avelskalkon)	I dricksvatten
Slovakien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g granulát na perorálny roztok	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granulat för oral lösning	Svin, Höns (broiler, värphöns och avelshöns), Kalkon	Oralt
Spanien	Elanco Europe Ltd. Lilly House, Priestley Road Basingstoke, Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 450 mg/g Granulado Oral	Tiamulin hydrogen fumarate	450 mg/g	Granulat för användning i dricksvatten	Svin, Höns, Kalkon	Oralt

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Denagard 45 % och associerade namn (se bilaga I)

1. Inledning

Denagard 45 % och associerade namn är veterinärmedicinska läkemedel i form av granulat för användning i dricksvatten till svin, höns och kalkon innehållande 450 mg tiamulinvätefumarat som aktiv substans per gram produkt. Tiamulinvätefumarat är ett bakteriostatiskt halvsyntetiskt antibiotikum som tillhör antibiotikagruppen pleuromutiliner och verkar på ribosomal nivå för att hämma bakteriernas proteinsyntes. Tiamulin har uppvisat hög *in vitro*-aktivitet mot porcina och aviära *Mycoplasma*-arter liksom grampositiva aerobier (streptokocker och stafylokocker), anaerobier (klostridier), gramnegativa anaerobier (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), samt gramnegativa aerobier (*Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella multocida*).

Den 25 augusti 2015 skickade Tyskland en hänskjutningsanmälan i enlighet med artikel 34.1 i direktiv 2001/82/EG till CVMP/Europeiska läkemedelsmyndigheten för Denagard 45 % och associerade namn (nedan kallat Denagard 45 %). Tyskland hänsköt ärendet till följd av avvikande nationella beslut inom EU:s medlemsstater med åtföljande avvikelser i produktinformationen för Denagard 45 %.

De områden som främst behöver harmoniseras i den befintliga produktinformationen avser målarter, indikationer, dosering och karenstider.

2. Diskussion om tillgängliga data

Djurslaget svin, indikationer och dosering

Behandling av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae* som är känsliga för tiamulin. Närvaron av sjukdomen i besättningen måste vara fastställd innan läkemedlet används.

- Dosering: 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i dricksvattnet till svin i 3 till 5 dagar i sträck beroende på infektionens svårighetsgrad och/eller sjukdomens varaktighet.

Indikationen för behandling av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* omvärderades genom en granskning i litteraturen och äganderättsligt skyddade *in vitro*-känslighetsdata och gamla kliniska studier.

I europeiska isolat som insamlades mellan 1990 och 2012 varierade den minsta inhiberande koncentrationen (MIC) från $\leq 0,016$ µg/ml till > 16 µg/ml, med MIC₅₀ på $\leq 0,063$ µg/ml till 4 µg/ml och MIC₉₀ på $\leq 0,016$ µg/ml till > 16 µg/ml. Det epidemiologiska gränsvärdet eller MIC av vildtyp var cirka 0,5 µg/ml medan resistens-MIC-värdena föreföll starta vid $> 2,0$ µg/ml. Förhöjda MIC-värden mot *B. hyodysenteriae*-isolat i olika medlemsstater i EU väcker farhågor till följd av att endast begränsade antimikrobiella medel finns kvar för behandlingen av svindysenteri.

Klinisk effekt vid behandlingen av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* påvisades i två studier av artificiell infektion och i en serie av sex fältstudier. I dessa studier uttrycktes doser som koncentrationer i dricksvatten. De faktiska doserna i mg/kg kroppsvikt kunde bara uppskattas. Vid 60 ppm tiamulinvätefumarat (motsvarande 8–9 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt administrerat i tre

till fem dagar) uppvisade de infekterade svinen signifikanta förbättringar i kliniska effektmått, sjukdomstecken och eliminering av *B. hyodysenteriae*.

Av dessa data drog CVMP slutsatsen att Denagard 45 % vid en dos på 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt i tre till fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae*.

Behandling av porcin kolonspiroketos (kolit) orsakad av *Brachyspira pilosicoli* som är känsliga för tiamulin. Närvaron av sjukdomen i besättningen måste vara fastställd innan läkemedlet används.

- Dosering: 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i dricksvattnet till svin i 3 till 5 dagar i sträck beroende på infektionens svårighetsgrad och/eller sjukdomens varaktighet.

Indikationen porcin kolonspiroketos (kolit) orsakad av *B. pilosicoli* fick stöd av *in vitro*-känslighetsdata och fältstudier.

Känsligheten hos *B. pilosicoli* för tiamulin undersöktes i tre studier.

Nittiotre isolat av *B. pilosicoli* som insamlats i Sverige (Pringle *et al.* 2006¹), 33 isolat som insamlats i Förenade kungariket, Spanien och Tyskland (äganderättsligt skyddade data från innehavaren av godkännande för försäljning, 2008) och 324 isolat som insamlats i Sverige mellan 2002 och 2010 (Pringle *et al.* 2012²) testades. I dessa studier varierade MIC-värdena från $\leq 0,008$ –64 µg/ml, med MIC_{50s} på $\leq 0,062$ µg/ml upp till 0,125 µg/ml och MIC_{90s} på 0,25 µg/ml upp till 8 µg/ml. Det epidemiologiska gränsvärdet eller MIC av vildtyp var cirka $\leq 0,25$ µg/ml medan resistens-MIC-värdena föreföll starta vid 0,5 µg/ml (förstastegsmutant) och 4,0 µg/ml (andrastegsmutant) (äganderättsligt skyddade data från innehavaren av godkännande för försäljning, 2008).

Klinisk effekt vid behandlingen av porcin kolonspiroketos (kolit) orsakad av *B. pilosicoli* påvisades i tre fältstudier. Tiamulin vid inblandningshalter av 100 ppm (motsvarande 5 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt) och doser på 8 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt tillfördes i fem till tio dagar. De behandlade djurens kliniska effektmått förbättrades signifikant, t.ex. grad av diarré, foderomvandlingseffektivitet, genomsnittlig daglig viktökning, och bakteriell utsöndring avbröts fullständigt (undersöktes inte i samtliga studier). Inga specifika studier av artificiell provokation fanns tillgängliga.

Av dessa data drog CVMP slutsatsen att Denagard 45 % vid en dos på 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt i tre till fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling av porcin kolonspiroketos (kolit) orsakad av *B. pilosicoli*.

Behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *Lawsonia intracellularis* som är känsliga för tiamulin. Närvaron av sjukdomen i besättningen måste vara fastställd innan läkemedlet används.

- Dosering: 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i dricksvattnet till svin i 5 dagar i sträck.

Indikationen behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *L. intracellularis* fick stöd av *in vitro*-känslighetsdata, studier av artificiell infektion och en fältstudie.

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.

Känslighetstester av *L. intracellularis* är prövande eftersom detta är en obligat intracellulär organism. De *in vitro*-känslighetsdata som finns till stöd för indikationen är begränsade. McOrist *et al.* (1995)³ undersökte tre stammar av *L. intracellularis* och fann att intracellulärt MIC (iMIC) och extracellulärt MIC (eMIC) för tiamulin var 4 µg/ml. McOrist and Gebhart (1995)⁴ fann en intracellulär minimal baktericid koncentration (iMBC) på < 2 µg/ml i en annan stam. Wattanaphansak *et al.* (2009)⁵ testade 10 isolat av *L. intracellularis* (sex från USA, fyra från Europa). iMIC₅₀ var 0,125 µg/ml, iMIC₉₀ 0,125 µg/ml med ett iMIC-intervall på 0,125–0,5 µg/ml. eMIC₅₀ var 4,0 µg/ml, eMIC₉₀ 8,0 µg/ml med ett iMIC-intervall på 1,0–32 µg/ml. Efter att ha beaktat alla tillgängliga data föreföll det epidemiologiska gränsvärdet vara 0,5 µg/ml medan mindre känsliga stammar var grupperade vid ≥ 2,0 µg/ml. För närvarande har ytterligare isolat testats från Korea (Yeh *et al.*, 2011)⁶, Brasilien och från Thailand (äganderättsligt skyddade data från innehavaren av godkännande för försäljning, 2016). Ett antal isolat i Korea och Thailand kan ha högre iMIC-värden än vad som tidigare rapporterats i EU och USA av Wattanaphansak *et al.* (2009). Detta tyder på att nedsatt känslighet hos enskilda *Lawsonia*-stammar kan inträffa, men eftersom det inte har rapporterats några biverkningar inom EU avseende behandlingssvikt vid ileit verkar en sådan nedsatt känslighet inte ha utvecklats på större skala inom EU. De tiamulin-MIC-data som bestämdes för de *Lawsonia*-stammar som är tillgängliga inom EU underskrider samtliga det uppskattade innehållet av ileal tiamulin på 0,63 µg/ml.

Klinisk effekt vid behandlingen av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *L. intracellularis* påvisades i tre studier av artificiell infektion och en fältstudie. I dessa studier uttrycktes doser som koncentrationer i dricksvatten. De faktiska doserna i mg/kg kroppsvikt uppskattades till 8,8 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt. Vid administrering under fem dagar orsakade dessa doser signifikanta förbättringar i kliniska effektmått (t.ex. foderomvandlingseffektivitet, genomsnittlig daglig viktökning, grad av diarré) och sjukdomstecken, även om fullständig eliminering av *L. intracellularis* inte kunde uppnås.

Av dessa data drog CVMP slutsatsen att Denagard 45 % vid en dos på 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt i fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *L. intracellularis*.

Behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakad av *Mycoplasma hyopneumoniae*, inräknat infektioner komplicerade av *Pasteurella multocida* som är känsliga för tiamulin. Närvaron av sjukdomen i besättningen måste vara fastställd innan läkemedlet används.

- Dosering: 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i 5 dagar i sträck.

Indikationen för behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakad av *M. hyopneumoniae*, inräknat infektioner komplicerade av *P. multocida*, fick stöd av *in vitro*-känslighetsuppgifter från det europeiska MycoPath I-projektet, äganderättsligt skyddade kliniska studier och litteraturen.

I europeiska isolat var tiamulin högaktivt mot *M. hyopneumoniae*, med MIC₅₀ på 0,016 µg/ml, MIC₉₀ på 0,062 µg/ml, och ett MIC-intervall på 0,002–0,125 µg/ml (MycoPath I-projekt, 2014). Liknande fynd rapporterades från andra studier från 1997–2014 med MIC₅₀ varierande mellan ≤ 0,015 µg/ml–0,06 µg/ml, MIC₉₀ varierande mellan 0,031 µg/ml–0,125 µg/ml, och MIC-intervall på 0,002–0,125

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.

µg/ml. Känslighetsmönstren som bestämdes i dessa studier hade ett vildtypmönster, vilket tyder på att ingen resistens hade utvecklats i den undersökta perioden.

Behandlingen av enzootisk pneumoni orsakad av *M. hyopneumoniae* undersöktes i två studier av artificiell infektion och en serie av åtta fältstudier. De administrerade doserna varierade mellan 8,8–20 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt under 5 dagar. Lägre doser på 8,8 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt övervägdes för att ge en inhiberande/bakteriostatisk effekt vid MIC₉₀ nivån. Högre doser som tillfördes i dricksvattnet gav en mykoplasmadödande effekt vid MIC₉₀, minskade lunglesionerna och eliminerade organismen i vissa fall.

Av dessa data drog CVMP slutsatsen att Denagard 45 % vid en dos på 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg av produkten)/kg kroppsvikt i fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakad av *M. hyopneumoniae*, inräknat infektioner komplicerade av *P. multocida*.

Behandling av pleuropneumoni orsakad av *Actinobacillus pleuropneumoniae* som är känsliga för tiamulin. Närvaron av sjukdomen i besättningen måste vara fastställd innan läkemedlet används.

- Dosering: 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i 5 dagar i sträck.

Indikationen pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae* fick stöd av *in vitro*-känslighetsuppgifter och av studier av artificiell infektion.

I europeiska isolat insamlade mellan 2009 och 2012 som en del av VetPath III-projektet erhöles följande MIC-värden för tiamulin: MIC₅₀ på 8,0 µg/ml, MIC₉₀ på 16 µg/ml, MIC-intervall på 2,0–16 µg/ml. MIC₅₀ ansågs vara högt, men isolaten som lades fram som ett vildtypkänslighetsmönster tydde på att resistens saknades. Data som rapporterats från ytterligare studier (Felmingham, 2009⁷; Kuzerova *et al.*, 2011⁸) bekräftar dessa fynd med MIC₅₀ och MIC₉₀ på 8 µg/ml respektive 16 µg/ml och MIC-intervall på 0,25–16 µg/ml och 0,5–64 µg/ml. Tiamulins MIC-värden är höga mot *A. pleuropneumoniae*. De enstaka känslighetsmönstren tydde på att resistensutvecklingen hittills varit låg. Det epidemiologiska gränsvärdet ansågs ligga på 16 µg/ml vilket motsvarar den aktuella normen från Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ($S \leq 16 \mu\text{g/ml}$, $R \geq 32 \mu\text{g/ml}$).

Studier av artificiell provokation utfördes med inblandningshalter av tiamulin i dricksvatten från 120 till 180 ppm vilket motsvarar doser på 20 till 40 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt. Vid lägre doser (20 mg) sågs dosrelaterade minskningar av mortalitet, genomsnittligt lunglesionsområde och återisolering av *A. pleuropneumoniae* men ingen fullständig klinisk läkning. Vid högre doser (40 mg) sågs inga dödsfall, signifikant minskade lunglesioner, liksom ingen återisolering av *A. pleuropneumoniae*, vilket visar på en kraftig baktericid effekt.

Av dessa data drog CVMP slutsatsen att Denagard 45 % vid en dos på 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg av produkten)/kg kroppsvikt i fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling av pleuropneumoni orsakad av *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.

Djurslaget höns, indikationer och dosering

Behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *Mycoplasma gallisepticum* och alveolit och infektiös synovit orsakade av *Mycoplasma synoviae* som är känsliga för tiamulin. Närvaron av sjukdomen i flocken måste vara fastställd innan läkemedlet används.

- Dosering: 25 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 55,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i 3 till 5 dagar i sträck.

Indikationerna för höns fick stöd av *in vitro*-känslighetsuppgifter från tre studier och olika studier av artificiell infektion och fältstudier.

In vitro-känsligheten hos *M. gallisepticum* och *M. synoviae* från höns och kalkon testades i två studier med isolat från medlemsstater i EU som insamlats mellan 2005–2007 och 2010–2013, och i en studie med globala isolat som insamlats före 1997. I de äldre europeiska uppgifterna förekom ett bredare intervall av MIC-värden för *M. gallisepticum* ($\leq 0,004$ och > 256 µg/ml) med ett MIC₅₀ på 0,008 µg/ml och ett MIC₉₀ på 1 µg/ml. Tre distinkta multiresistenta stammar isolerades. För *M. synoviae* varierade MIC-värdena från 0,004 till 0,5 µg/ml med ett MIC₅₀ på 0,125 µg/ml och ett MIC₉₀ på 0,25 µg/ml.

I de nyare europeiska stammarna och de äldre globala isolaten varierade MIC-värdena på liknande sätt för *M. gallisepticum* mellan 0,001–0,037 µg/ml med MIC_{50s} på 0,001 och 0,008 µg/ml och MIC_{90s} på 0,025 och 0,031 µg/ml. Inga resistenta stammar påträffades. För *M. synoviae* varierade MIC-värdena från 0,05 till 0,5 µg/ml med MIC_{50s} på 0,1 µg/ml och ett MIC₉₀ på 0,25 µg/ml.

Nio äldre studier av artificiell infektion och tre fältstudier lades fram till stöd för indikationen "behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *M. gallisepticum*".

Studier av artificiell provokation utfördes med inblandningshalter av tiamulin i dricksvatten från 60 till 250 ppm eller uppskattade doser från 10 till 64,2 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt. I fältstudierna tillfördes tiamulin vid inblandningshalter på 125–250 ppm och uppskattade doser från 13,3–32,5 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt under tre dagar. Doser så låga som 10 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt genom sondmatning gav utmärkta mikrobiologiska resultat när de användes för förebyggande/metafylax men mycket högre doser krävdes för behandling. Vid 250 ppm tiamulinvätefumarat som administrerades under tre dagar uppvisades signifikanta förbättringar i kliniska effektmått, sjukdomstecken och eliminering av *M. gallisepticum*.

Av dessa data drog CVMP slutsatsen att Denagard 45 % vid en dos på 25 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 55,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt i tre till fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *M. gallisepticum*.

Vad gäller indikationen "behandling och metafylax av alveolit och infektiös synovit orsakade av *M. synoviae*" framlades två studier av artificiell infektion och två gamla och en ny fältstudie till stöd för påståendet. Studierna av artificiell infektion utfördes med inblandningshalter av tiamulin i dricksvatten från 60 till 250 ppm eller uppskattade doser från 15,4 till 64,2 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt. I fältstudierna tillfördes tiamulin vid inblandningshalter på 125–250 ppm eller dagliga doser från 12,7 till 59,7 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt under tre dagar. Doser så låga som 10 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt genom sondmatning gav utmärkta mikrobiologiska resultat när de användes för förebyggande/metafylax men mycket högre doser krävdes för behandling. Fältexponering för tiamulin vid omkring den föreslagna dosen på 25 mg/kg kroppsvikt gav 100 % mikrobiologiskt svar.

CVMP fann att uppgifterna för *M. synoviae* visserligen var begränsade jämfört med *M. gallisepticum*, men att den tillgängliga informationen från de tillhandhållna studierna räcker för att stödja slutsatsen att Denagard 45 % vid dosen 25 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 55,6 mg av produkten)/kg

kroppsvikt i tre till fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling och metafylax av alveolit och infektiös synovit orsakade av *M. synoviae*.

Djurslaget kalkon, indikationer och dosering

Behandling och metafylax av infektiös sinuit och alveolit orsakade av *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Mycoplasma meleagridis* som är känsliga för tiamulin. Närvaron av sjukdomen i flocken måste vara fastställd innan läkemedlet används.

- Dosering: 40 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 88,9 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i 3 till 5 dagar i sträck.

Indikationerna för kalkon fick stöd av *in vitro*-känslighetsuppgifter från samma tre studier som för höns och begränsade känslighetsuppgifter om *M. meleagridis*, ett begränsat antal studier av artificiell infektion och fältstudier, samt ett antal fallrapporter som offentliggjordes i slutet av 1970-talet och början av 1980-talet.

Känsligheten (MIC-data) hos *M. gallisepticum* och *M. synoviae* från kalkon för tiamulin sammanfattas nedan med *in vitro*-känslighetsuppgifter för höns. För fem franska isolat av *M. meleagridis* varierade MIC-värdet mellan 0,03–0,06 µg/ml. Aktuella *M. meleagridis*-isolat är svåra att få tag på eftersom dessa har utrotats från de flesta avelsflockar och bara sällan inträffar i fält.

Tre studier av artificiell infektion som redan diskuterats för höns och två fältstudier gav stöd åt påståendena om behandling och metafylax av infektiös sinuit och alveolit. Tiamulin tillfördes under tre dagar genom sondmatning vid 20–30 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt eller i dricksvattnet. Efter administrering i dricksvattnet vid 125, 250 eller 500 ppm varierade de uppskattade doserna från så lågt som 22 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt till maximalt 102 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt. En viss variation förekom i de kliniska resultaten och det fanns en rapporterad minskning i vattenintaget med tiamulin i dricksvattnet. Minskning av lesioner och minskning av mikrobiologisk återisolering varierade från 55 % till 100 % för förebyggande/metafylax men nådde så låga värden som 33 % till 67 % vid behandling av *M. gallisepticum*. Vidare studier visade en lesionsminskning på 95 % för förebyggande och 74 % under behandling vid omkring den föreslagna dosen på 40 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt som gavs i dricksvattnet. Faktiskt tydde kliniska fallrapporter på att *M. synoviae* behandlades effektivt i en fransk studie, och ungerska och brittiska studier visade att *M. meleagridis* också behandlades effektivt med minskningar av kliniska tecken, alveolit och sinuit som följd.

Av dessa data drog CVMP slutsatsen att Denagard 45 % vid en dos på 40 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 88,9 mg av produkten)/kg kroppsvikt i tre till fem dagar i sträck skulle vara effektivt vid behandling och metafylax av infektiös sinuit och alveolit orsakade av *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Mycoplasma meleagridis* som är känsliga för tiamulin.

Karenstider

För svin tillhandahölls lämpliga studiedata i enlighet med god laboratoriesed (GLP) för att hämta karenstider för ätbara vävnader för två olika doseringsscheman. För den lägre dosen (8,8 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt i upp till fem dagar) utfördes en studie på 20 svin som behandlades via dricksvattnet under fältförhållanden. Vid 0, 24, 36 och 48 timmar efter den sista behandlingen obducerades djuren, och hela levern analyserades avseende 8- α -hydroximutilin utifrån en analytisk GC-metod. Uppgifterna om leverrestmängder genomgick log-linjär regression med hjälp av WT1.4-beräkningsprogrammet, vilket gav en karenstid på 42 timmar, avrundat till två dagar.

För den högre doseringen (20 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt i upp till fem dagar) tillhandahölls en GLP-studie om restmängdseliminering med en bioekvivalent produkt innehållande 125 mg

tiamulinvätefumarat per ml (Tiamutin 12,5 % lösning). Svin behandlades vid avsedd dos och slaktades 24 timmar, 3, 4, 5 och 6 dagar efter den sista administreringen. Från varje enskilt svin insamlades prov från levern och muskulaturen som analyserades avseende 8- α -hydroxymutilin med en validerad analytisk LCMS-MS-metod. En 4 dagars karenstid beräknades utifrån restmängdskoncentrationer i levervävnader med hjälp av WT1.4-beräkningsprogrammet och värden som sattes under kvantifieringsgränsen (LOQ) vid $\frac{1}{2}$ LOQ i enlighet med CVMP:s "Note for guidance: Approach towards harmonisation of withdrawal periods" (EMA/CVMP/036/95)⁹.

Vad gäller höns utfördes en GLP-studie om restmängdseliminering hos värphöns. Djuren fick en genomsnittlig dos på 29 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt i fem dagar via dricksvatten; denna dos överskred den indicerade dosen (25 mg tiamulinvätefumarat). Ägg samlades två gånger om dagen. Grupper av fåglar slaktades 0 timmar, 8 timmar, 1 dag, 2 dagar, 3 dagar och 5 dagar efter indragen behandling och prov från muskulatur (blandade prov från bröst och lår), lever, hud och underliggande subkutant fett togs för restmängdsanalys. Vad gäller ätbara vävnader och utifrån restmängdskoncentrationerna i levern, beräknades en karenstid på 26,2 timmar med hjälp av WT1.4-beräkningsprogrammet, avrundat till två dagar. Restmängderna i ägg låg under gränsvärdet för högsta tillåtna resthalter (MRL-värdet) vid samtliga tidpunkter. Även om VICH-riktlinjen GL48 om "Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods" (EMA/CVMP/VICH/463199/2009) rekommenderar provtagning på ägg fram till åtminstone 12 dagar efter slutet av behandlingen, visar data från två andra studier (där tiamulin-lik aktivitet uppmättes i den ena med hjälp av en mikrobiologisk metod och totala radioaktiva restmängder uppmättes i den andra) att tiamulin-nivåerna i ägg når sin topp omedelbart efter slutet av behandlingen. Det finns följaktligen ingen oro att tiamulin-nivåerna i ägg skulle öka vid tidpunkter bortom dem som uppmättes i den pivotala studien om restmängdseliminering. Följaktligen accepteras en karenstid för ägg på noll dagar.

För kött och inälvor från kalkon, tillhandahölls en GLP-studie om restmängdseliminering. Djuren behandlades vid avsedd dos (40 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt administrerad dagligen under 5 dagar) och slaktades vid 0 timmar, 8 timmar, 1 dag, 2 dagar och 3 dagar efter behandlingen och prov togs från skelettmuskulatur, hud och underliggande fett samt levern. Karenstiderna beräknades utifrån restmängdskoncentrationer i levern och med hjälp av 99/95-toleransintervallet för att förklara en enskild restmängdskoncentration över MRL-värdet på dag 3 efter behandlingen, vilket gav en karenstid på 6 dagar, beräknat med WT1.4-beräkningsprogrammet.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Inledning

Denagard 45 % är ett veterinärmedicinskt läkemedel i form av granulat för användning i dricksvatten till svin, höns och kalkon innehållande 450 mg tiamulinvätefumarat per gram produkt. Det har godkänts i 16 av EU:s medlemsstater.

Det har noterats att Denagard 45% och associerade namn inte har samma produktinformation i samtliga medlemsstater vad gäller t.ex. djurslag, indikationer, dosering och karenstider.

Bedömning av nyttan

Under denna hänskjutning har tillräckliga data inlämnats till stöd för följande indikationer:

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

Svin

- Behandling av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* som är känsliga för tiamulin.
- Behandling av porcin kolonspiroketos (kolit) orsakad av *B. pilosicoli* som är känsliga för tiamulin.
- Behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *L. intracellularis* som är känsliga för tiamulin.
- Behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakad av *M. hyopneumoniae*, inräknat infektioner komplicerade av *P. multocida* som är känsliga för tiamulin.
- Behandling av pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae* som är känsliga för tiamulin.

Höns

- Behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *M. gallisepticum* samt alveolit och infektiös synovit orsakade av *M. synoviae* som är känsliga för tiamulin.

Kalkon

- Behandling och metafylax av infektiös sinuit och alveolit orsakad av *M. gallisepticum*, *M. synoviae* och *M. meleagridis* som är känsliga för tiamulin.

Riskbedömning

Under denna hänskjutning och med tanke på förfarandets tillämpningsområde har lämpliga data lämnats in till stöd för följande doseringar:

Svin

- Svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* eller porcin kolonspiroketos (kolit) orsakad av *B. pilosicoli*: 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i dricksvattnet till svin i 3 till 5 dagar i sträck beroende på infektionens svårighetsgrad och/eller sjukdomens varaktighet.
- Förhöjda MIC-värden mot *B. hyodysenteriae*-isolat i olika medlemsstater i EU väcker farhågor till följd av att endast begränsade antimikrobiella medel finns kvar för behandlingen av svindysenteri. Porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *L. intracellularis*: 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i dricksvattnet till svin i 5 dagar i sträck.
- Enzootisk pneumoni orsakad av *M. hyopneumoniae*, inräknat infektioner komplicerade av *Pasteurella multocida*, eller pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae*: 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i 5 dagar i sträck.

Höns

- Kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *M. gallisepticum* samt alveolit och infektiös synovit orsakade av *M. synoviae*: 25 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 55,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i 3 till 5 dagar i sträck.

Kalkon

- Infektiös sinuit och alveolit orsakade av *M. gallisepticum*, *M. synoviae* och *M. meleagridis*: 40 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 88,9 mg av produkten)/kg kroppsvikt administrerad dagligen i 3 till 5 dagar i sträck.

De rekommenderade harmoniserade indikationerna och doseringskurerna har inte utökats och användningen av läkemedlet enligt produktinformationens rekommendationer ska därför inte leda till någon ökad miljöexponering.

Denagard 45 % tolereras i allmänhet väl av djurslaget och lämplig information har lagts in i produktinformationen. Måldjurets säkerhet kan påverkas negativt vid oavsiktlig samtidig tillförsel av jonoforer såsom monensin, salinomycin och narasin. Motsvarande formulering har lagts in i produktinformationen.

Risken för användare gäller potentialen för förorening av användarens ögon och topikal exponering av huden under läkemedlets förberedelse för administrering. Lämplig vägledning har lagts in i produktinformationen för att minska risken.

Baserat på de tillgängliga uppgifterna om restmängdseliminering rekommenderas följande karenstider:

Svin

- Kött och inälvor: 2 dagar (när den administrerade dosen är 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg av produkten)/kg kroppsvikt)
- Kött och inälvor: 4 dagar (när den administrerade dosen är 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg av produkten)/kg kroppsvikt)

Höns

- Kött och inälvor: 2 dagar
- Ägg: Noll dagar

Kalkon

- Kött och inälvor: 6 dagar

Riskhanterings- eller riskreducerande åtgärder

Den harmoniserade produktinformationen till Denagard 45 % innehåller den information som behövs för att garantera säker och effektiv användning av läkemedlet. I detta ingår specifikation av målpatogener, ersättning av påståendet om förebyggande genom metafylax och tydliga dosrekommendationer baserade på mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt för varje djurslag och indikation samt rekommendationer för återhållsam användning av antimikrobiella veterinärmedicinska läkemedel som godkänts inom EU. Användare tillråds vidta lämpliga försiktighetsåtgärder när de hanterar läkemedlet för att undvika exponering. En kontraindikation för specifika jonoforer har lagts in i produktinformationen. Karenstiderna har ändrats efter bedömning av tillgängliga data om restmängdseliminering för att garantera konsumentssäkerheten.

Bedömning av och slutsats gällande nytta-riskförhållandet

Läkemedlet har visat sig vara effektivt vid behandling av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae*, porcin kolonspiroketos (kolit) orsakad av *B. pilosicoli* och porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *L. intracellularis*. Förhöjda MIC-värden mot *B. hyodysenteriae*-isolat i olika medlemsstater i EU väcker farhågor till följd av att endast begränsade antimikrobiella medel finns kvar för behandlingen av svindysenteri.

Denagard 45 % har även visat sig vara effektivt vid behandling av enzootisk pneumoni orsakad av *M. hyopneumoniae* inräknat infektioner komplicerade av *Pasteurella multocida*. Resistenssituationen för dessa patogener anses gynnsamt. Denagard 45 % är även effektivt vid behandling av pleuropneumoni orsakad av *A. pleuropneumoniae* hos svin.

Det finns få belägg för svåra biverkningar, förutom när det används med de oförenliga koccidiostatiska jonoforererna monensin, salinomycin och narasin. Så länge som en kombinerad användning undviks med dessa jonoforer, särskilt till slaktkycklingar, har Denagard 45 % bevisats vara säkert och effektivt vid behandlingen av alveolit, synovit och sinuit orsakade av *M. gallisepticum*, *M. synoviae* och/eller *M. meleagridis* hos höns och kalkon. Vattenintaget kan vara sänkt hos höns och kalkon under tillförseln av tiamulin i dricksvatten och en inblandningshalt av 250 ppm får inte överskridas.

Riskerna för användarna ansågs vara låga och lämplig information har lagts in i produktinformationen för att garantera användarens säkerhet.

Tillräckliga karenstider har fastställts för att säkerställa konsumentssäkerheten.

Det totala nytta-riskförhållandet för Denagard 45 % anses vara positivt förutsatt att de rekommenderade ändringarna införs i produktinformationen (se bilaga III).

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- CVMP fann att hänskjutningen gällde harmonisering av produktresumén, märkningen och bipacksedeln.
- CVMP har granskat produktresumén, märkningen och bipacksedeln från innehavarna av godkännandet för försäljning och beaktat samtliga inlämnade data.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av Denagard 45 % och associerade namn i enlighet med bilaga I för vilka produktresuméer, märkning och bipacksedel återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Produktreumé, märkning och bipacksedel

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. DET VETERINÄRMEDICINSKA LÄKEMEDELETS NAMN

Denagard vet. 450 mg/g granulat för användning i dricksvatten till svin, höns och kalkon.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktiv substans: Tiamulinvätefumarat 450 mg/g
(motsvarande 365 mg/g tiamulin)

Hjälpämnen:

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat för användning i dricksvatten.
Vita till ljusst gula granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Djurslag

Svin
Höns
Kalkon

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Svin

- i) Behandling av svindysenteri orsakat av *Brachyspira hyodysenteriae* känslig för tiamulin. Sjukdomens förekomst i hjorden måste påvisas innan produkten används.
- ii) Behandling av porcin kolonspiroketos (kolit) orsakat av *Brachyspira pilosicoli* känslig för tiamulin. Sjukdomens förekomst i hjorden måste påvisas innan produkten används.
- iii) Behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakat av *Lawsonia intracellularis* känslig för tiamulin. Sjukdomens förekomst i hjorden måste påvisas innan produkten används.
- iv) Behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakat av *Mycoplasma hyopneumoniae*, inklusive infektioner med komplikationer av *Pasteurella multocida* känslig för tiamulin. Sjukdomens förekomst i hjorden måste påvisas innan produkten används.
- v) Behandling av pleuropneumoni orsakat av *Actinobacillus pleuropneumoniae* känslig för tiamulin. Sjukdomens förekomst i hjorden måste påvisas innan produkten används.

Höns

Behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakat av *Mycoplasma gallisepticum* och luftsäcksinflammation och infektiös ledhinneinflammation (synovit) orsakat av *Mycoplasma synoviae* känslig för tiamulin. Sjukdomens förekomst i hjorden måste påvisas innan produkten används.

Kalkon

Behandling och metafylax av infektiös bihåleinflammation (sinuit) och luftsäcksinflammation orsakat av *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Mycoplasma meleagridis* känsliga för tiamulin. Sjukdomens förekomst i flocken måste påvisas innan produkten används.

4.3 Kontraindikationer

Använd inte till svin och fåglar som kan få produkter som innehåller monensin, narasin eller salinomycin under eller åtminstone 7 dagar före eller efter behandling med tiamulin. Det kan orsaka svår tillväxtdepression eller död.

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

Se avsnitt 4.8 för information om interaktion mellan tiamulin och jonoforer.

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Djur med minskat vattenintag och/eller djur i försvagat tillstånd ska behandlas parenteralt.

Vattenintaget kan minska under administrering av tiamulin till fåglar. Detta verkar vara koncentrationsberoende så att 500 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 1,11 g produkt) i 4 liter vatten minskar intaget med cirka 10 % och 500 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 1,11 g produkt) i 2 liter vatten minskar intaget med 15 % hos höns. Detta verkar inte ge upphov till några biverkningar avseende fåglarnas allmänna funktionsförmåga eller det veterinärmedicinska läkemedlets effekt, men vattenintaget ska kontrolleras med täta mellanrum, särskilt vid varmt väder. Hos kalkon är detta tydligare, med en minskning på ca 20 % och därför rekommenderas det att en koncentration om 500 mg tiamulinvätefumarat i 2 liter dricksvatten inte överskrids.

4.5 Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur

Användning av produkten ska basera sig på känslighetstest för bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt ska behandlingen basera sig på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information avseende känslighet hos målbakterier.

Olämplig användning av det veterinärmedicinska läkemedlet kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot tiamulin.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som administrerar läkemedlet till djur

Personlig skyddsutrustning som består av skyddsglasögon och handskar ska användas vid hantering av det veterinärmedicinska läkemedlet för att undvika kontaminering av användarens ögon och lokal exponering av hud. På grund av de irriterande egenskaperna rekommenderas det också att andningsskydd används för att minimera exponering via andning.

Vid exponering eller oavsiktligt spill på huden ska det påverkade hudområdet tvättas med tvål och vatten. Vid oavsiktligt spill i ögat ska det öppna ögat sköljas med vatten.

Vid oavsiktligt intag, uppsök omedelbart läkare och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Personer med känd överkänslighet för tiamulin ska administrera det veterinärmedicinska läkemedlet med försiktighet.

4.6 Biverkningar (frekvens och allvarlighetsgrad)

I mycket sällsynta fall kan erytem eller lätt hudödem förekomma hos svin efter användning av tiamulin.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande konvention:

- mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)

- vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

4.7 Användning under dräktighet, laktation eller äggläggning

Dräktighet och laktation:

Kan användas under dräktighet och laktation till svin.

Äggläggande fåglar:

Kan användas till äggläggande höns och till avelshöns och –kalkon.

4.8 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har visat sig att tiamulin påverkar jonoforer såsom monensin, salinomycin och narasin vilket kan leda till tecken som inte går att skilja från jonofortoxikos. Djur ska inte få produkter som innehåller monensin, salinomycin eller narasin under eller åtminstone 7 dagar före eller efter behandling med tiamulin. Det kan orsaka svår tillväxtdepression, ataxi, förlamning eller dödsfall.

Om tecken på interaktion förekommer, avbryt omedelbart både administreringen av tiamulinpreparerat dricksvatten och även administreringen av jonoforkontaminerat foder. Fodret ska avlägsnas och ersättas med färskt foder som inte innehåller koccidiosmedlen monensin, salinomycin eller narasin.

Samtidig användning av tiamulin och de divalenta jonofor-koccidiosmedlen lasalocid och semduramicin verkar inte orsaka några interaktioner. Samtidig användning av maduramicin kan ändå orsaka mild eller måttlig tillväxtdepression hos höns. Situationen är övergående och återhämtning sker normalt inom 3–5 dagar efter att behandlingen med tiamulin avslutats.

4.9 Dosering och administreringssätt

Vägledning för beredning av lösning:

Vid preparering av stora vattenvolymer, gör först en koncentrerad lösning och späd sedan till den slutliga koncentration som krävs.

Färska lösningar av tiamulinpreparerat dricksvatten ska färdigställas dagligen.

För att säkerställa korrekt dos ska kroppsvikten bestämmas så noggrant som möjligt för att undvika underdosering. Intag av preparerat vatten beror på djurets kliniska tillstånd. För att få rätt dos ska koncentrationen av tiamulin justeras enligt behov.

För att undvika interaktion mellan jonoforer och tiamulin ska veterinären och uppfödaren kontrollera att foderetiketten inte anger att fodret innehåller salinomycin, monensin och narasin.

För att undvika interaktion mellan de inkompatibla jonoforerna monensin, salinomycin samt narasin och tiamulin ska det på hönsens och kalkonernas foderkvarn, som ger fåglarna tillgång till foder, tillkännages att tiamulin används och att dessa koccidiosmedel inte skall tillsättas i fodret eller kontaminera fodret.

Om det förekommer misstanke om att kontaminering av fodret kan förekomma ska fodret testas för jonoforer före användning.

Om interaktion förekommer, avbryt omedelbart medicineringen med tiamulin och ersätt lösningen med färskt dricksvatten. Avlägsna kontaminerat foder så fort som möjligt och ersätt det med foder som inte innehåller jonoforer som är inkompatibla med tiamulin.

Dosen av produkt som ska tillsättas ska bestämmas enligt följande schema:

$$\frac{\text{Dos (mg produkt per kg kroppsvikt per dag)} \times \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos djur som ska behandlas}}{\text{Genomsnittligt dagligt vattenintag (liter) per djur per dag}} = \text{mg produkt per liter dricksvatten}$$

Svin

i) För behandling av svindysenteri orsakat av *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dosen är 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat i svinens dricksvatten under 3–5 på varandra följande dagar beroende på infektionens svårighetsgrad och/eller sjukdomens varaktighet.

ii) För behandling av porcin kolonspiroketos (kolit) orsakat av *Brachyspira pilosicoli*.

Dosen är 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat i svinens dricksvatten under 3–5 på varandra följande dagar beroende på infektionens svårighetsgrad och/eller sjukdomens varaktighet.

iii) För behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakat av *Lawsonia intracellularis*.

Dosen är 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat i svinens dricksvatten under 5 på varandra följande dagar.

iv) För behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakat av *Mycoplasma hyopneumoniae*, inklusive infektioner med komplikationer av *Pasteurella multocida* känslig för tiamulin.

Dosen är 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under 5 på varandra följande dagar.

v) För behandling av pleuropneumoni orsakat av *Actinobacillus pleuropneumoniae* känslig för tiamulin.

Dosen är 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under 5 på varandra följande dagar.

Höns

För behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakat av *Mycoplasma gallisepticum* och luftsäcksinflammation och infektiös ledhinneinflammation (synovit) orsakat av *Mycoplasma synoviae*.

Dosen är 25 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 55,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under en period på 3–5 dagar.

Kalkon

För behandling och metafylax av infektiös bihåleinflammation (sinuit) och luftsäcksinflammation orsakat av *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Mycoplasma meleagridis*.

Dosen är 40 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 88,9 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under en period på 3–5 dagar.

4.10 Överdoser (symptom, akuta åtgärder, motgift), om nödvändigt

Enkla orala doser om 100 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt till svin orsakade hyperpné och obehag i magen. Vid 150 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt noterades inga effekter på det centrala nervsystemet förutom en lugnande effekt. Vid 55 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt dagligen under 14 dagar förekom övergående salivering och lätt irritation i magen.

Tiamulinvätefumarat anses ha ett lämpligt terapeutiskt index hos svin och en lägsta dödliga dos har inte fastställts.

När det gäller fjäderfä har tiamulinvätefumarat ett relativt högt terapeutiska index och sannolikheten för överdos anses vara ytterst liten, särskilt eftersom vattenintaget och därmed intaget av tiamulinvätefumarat minskar om onormalt höga koncentrationer ges. LD₅ är 1 090 mg/kg kroppsvikt hos höns och 840 mg/kg kroppsvikt hos kalkon.

De kliniska tecknen på akut toxicitet hos höns är kackel, kloniska kramper och att djuret ligger på sidan, och hos kalkon kloniska kramper, att djuret ligger på sidan eller på rygg, salivering och ptos.

Om tecken på förgiftning förekommer, avlägsna omgående det preparerade vattnet och ersätt det med färskt vatten.

4.11 Karenstid(er)

Svin

Kött och slaktbiprodukter:	2 dagar (8,8 mg tiamulinvätefumarat [motsvarande 19,6 mg produkt]/kg kroppsvikt)
Kött och slaktbiprodukter:	4 dagar (20 mg tiamulinvätefumarat [motsvarande 44,4 mg produkt]/kg kroppsvikt)

Höns

Kött och slaktbiprodukter:	2 dagar
Ägg:	0 dagar

Kalkon

Kött och slaktbiprodukter:	6 dagar
----------------------------	---------

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, pleuromutiliner, tiamulin.
ATCvet-kod: QJ 01 XQ 01

Tiamulin är en bakteriostatisk semi-syntetisk antibiotika som hör till gruppen pleuromutiliner antibiotika och verkar på ribosomnivå genom att inhibera bakteriernas proteinsyntes.

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Det har visat sig att tiamulin har hög *in vitro* aktivitet mot *Mycoplasma* arter hos svin och fåglar samt mot gram-positiva aeroba organismer (streptokocker och stafylokocker), anaeroba organismer (klostridium), gram-negativa anaeroba organismer (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) och gram-negativa aeroba organismer (*Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella multocida*).

Det har visat sig att tiamulin verkar på 70S-ribosomnivå och de huvudsakliga bindningsställena är på 50S subenheten. Det verkar inhibera mikrobernas proteinproduktion genom att bilda biokemiskt inaktiva initiationskomplex som hindrar förlängning av polypeptidkedjan.

Det är möjligt att uppnå baktericid koncentration, men den varierar beroende på bakterie.

Koncentrationen kan vara så låg som två gånger MIC-värdet för *Brachyspira hyodysenteriae* och *Actinobacillus pleuropneumoniae* men så hög som 50–100 gånger jämfört med bakteriostat nivå för *Staphylococcus aureus*. MIC-distributionen för tiamulin mot *Brachyspira hyodysenteriae* är bimodal, vilket tyder på minskad känslighet för tiamulin hos vissa stammar. På grund av tekniska hinder är det svårt att testa känsligheten hos *Lawsonia intracellularis* bakterier *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Svin

Tiamulinvätefumarat absorberas bra hos svin (över 90 %) efter oral administrering och distribueras i stor utsträckning i kroppen. Efter en enkel oral dos om 10 mg och 25 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt var $C_{\max}$ i serum 1,03 mikrog/ml respektive 1,82 mikrog/ml mätt med mikrobiologiskt test och $T_{\max}$ var 2 timmar för båda doserna. Det har visat sig att tiamulin koncentreras i lungorna,

polymorfnukleära lymfocyter och även i levern, där det metaboliseras och utsöndras i gallan (70–85 %), resten utsöndras via njurarna (15–30 %). Serumproteinbindningen är ca 30 %. Tiamulin som inte har absorberats eller metaboliserats passerar genom tunntarmen till tjocktarmen. Tiamulinkoncentrationer i tjocktarmen har uppskattats till 3,41 mikrog/ml efter administrering av 8,8 mg/kg kroppsvikt tiamulinvätefumarat.

Höns

Tiamulinvätefumarat absorberas bra hos höns (70–90 %) efter oral administrering och når maximal koncentration på 2–4 timmar ($T_{\max}$ 2,85 timmar). Efter en enkel dos om 50 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt var $C_{\max}$ i serum 4,02 mikrog/ml mätt med mikrobiologiskt test och efter en dos om 25 mg/kg var $C_{\max}$ 1,86 mikrog/ml. I dricksvatten gav en tiamulinvätefumaratkoncentration på 250 ppm (0,025 %) en serumkoncentration på 0,78 mikrog/ml (variationsintervall 1,4–0,45 mikrog/ml) som gick i vågor under en 48 timmars medicineringsperiod medan 125 ppm (0,0125 %) gav en serumkoncentration på 0,38 mikrog/ml (variationsintervall 0,65–0,2 mikrog/ml) hos 8 veckor gamla höns. Serumproteinbindningen var ca 45 %. Tiamulin distribueras i stor utsträckning i kroppen och det har visat sig att det koncentreras i levern och njurarna (utsöndringsställena) och i lungorna (30 gånger koncentrationen i serum). Utsöndring sker huvudsakligen via gallan (55–65 %) och njurarna (15–30 %), huvudsakligen som mikrobiologiskt inaktiva metaboliter. Utsöndringen är ganska snabb, 99 % av dosen utsöndras inom 48 timmar.

Kalkon

Hos kalkon är nivåerna av tiamulinvätefumarat i serum lägre. En enkel dos om 50 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt ger en $C_{\max}$ på 3,02 mikrog/ml i serum och 25 mg/kg ger en $C_{\max}$ på 1,46 mikrog/kg. Dessa nivåer uppnåddes ungefär 2–4 timmar efter dosering. Hos avelsdjur som fick 0,025 % tiamulinvätefumarat var den genomsnittliga koncentrationen i serum 0,36 mikrog/ml (variationsintervall 0,22–0,5 mikrog/ml). Serumproteinbindningen var ca 50 %.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktos

6.2 Viktiga inkompatibiliteter

Inga kända.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning: 3 år

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 3 månader

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: Lösningen är stabil i 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Inre förpackning (förpackningstyp och material)

Påsar av aluminiumfolie med 55,6 g och 111,2 g.

Förformade foliepåsar om 1 112 g och 5 000 g.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktions av ej använt läkemedel eller avfall efter användningen

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Kompletteras nationellt.

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Kompletteras nationellt.

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Kompletteras nationellt.

FÖRBUD MOT FÖRSÄLJNING, TILLHANDAHÅLLANDE OCH/ELLER ANVÄNDNING

Ej relevant.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. KOMBINERAD MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN INRE FÖRPACKNINGEN – KOMBINERAD MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

LAMINERAD ALUMINIUMPÅSE

- 1. Namn och adress till innehavaren av godkännande för försäljning och namn på och adress till innehavaren av tillverkningstillstånd som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats, om olika**

Innehavare av godkännande för försäljning

Kompletteras nationellt.

Tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

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

- 2. Det veterinärmedicinska läkemedlets namn**

Denagard vet. 450 mg/g granulat för användning i dricksvatten till svin, höns och kalkon
tiamulinvätefumarat

- 3. Aktiva substanser och andra ämnen**

1 g innehåller:
Tiamulinvätefumarat 450 mg

- 4. Läkemedelsform**

Granulat för användning i dricksvatten
Vita till ljusst gula granulat.

- 5. Förpackningsstorlek**

55,6 g
111,2 g
1 112 g
5 000 g

- 6. Indikationer**

Svin

- Behandling av svindysenteri orsakat av *Brachyspira hyodysenteriae* känslig för tiamulin.
- Behandling av porcín kolonspiroketos (kolit) orsakat av *Brachyspira pilosicoli* känslig för tiamulin.

- Behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakat av *Lawsonia intracellularis* känslig för tiamulin.
- Behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakat av *Mycoplasma hyopneumoniae*, inklusive infektioner med komplikationer av *Pasteurella multocida* känslig för tiamulin.
- Behandling av pleuropneumoni orsakat av *Actinobacillus pleuropneumoniae* känslig för tiamulin.

Sjukdomens förekomst i hjorden måste påvisas innan produkten används.

Höns

- Behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakat av *Mycoplasma gallisepticum* och luftsäcksinflammation och infektiös ledhinneinflammation (synovit) orsakat av *Mycoplasma synoviae* känslig för tiamulin.

Sjukdomens förekomst i flocken måste påvisas innan produkten används.

Kalkon

- Behandling och metafylax av infektiös bihåleinflammation (sinuit) och luftsäcksinflammation orsakat av *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Mycoplasma meleagridis* känsliga för tiamulin.

Sjukdomens förekomst i flocken måste påvisas innan produkten används.

7. Kontraindikationer

Använd inte till svin och fåglar som kan få produkter som innehåller monensin, narasin eller salinomycin under eller åtminstone 7 dagar före eller efter behandling med tiamulin. Det kan orsaka svår tillväxtdepression eller död.

Använd inte vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.

8. Biverkningar

I mycket sällsynta fall kan hudrodnad eller lätt svullen hud förekomma hos svin efter användning av tiamulin.

Frekvensen av biverkningar anges enligt följande:

- mycket vanliga (fler än 1 av 10 behandlade djur som uppvisar biverkningar)
- vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 100 behandlade djur)
- mindre vanliga (fler än 1 men färre än 10 djur av 1 000 behandlade djur)
- sällsynta (fler än 1 men färre än 10 djur av 10 000 behandlade djur)
- mycket sällsynta (färre än 1 djur av 10 000 behandlade djur, enstaka rapporterade händelser inkluderade)

Om du observerar biverkningar, även sådana som inte nämns i denna etikett, eller om du tror att läkemedlet inte har fungerat, meddela din veterinär.

9. Djurslag

Svin
Höns
Kalkon

10. Dosering för varje djurslag, administreringssätt och administreringsvägar

För användning i dricksvatten.

Vägledning för beredning av lösning:

Vid preparering av stora vattenvolymer, gör först en koncentrerad lösning och späd sedan till den slutliga koncentration som krävs.

Färska lösningar av tiamulinpreparerat dricksvatten ska färdigställas dagligen.

För att säkerställa korrekt dos ska kroppsvikten bestämmas så noggrant som möjligt för att undvika underdosering. Intag av preparerat dricksvatten beror på djurets kliniska tillstånd. För att få rätt dos ska koncentrationen av tiamulin justeras enligt behov.

Dosen av produkt som ska tillsättas bestäms enligt följande schema:

$$\frac{\text{Dos (mg produkt per kg kroppsvikt per dag)} \times \text{Genomsnittlig kroppsvikt (kg) hos djur som ska behandlas}}{\text{Genomsnittligt dagligt vattenintag (liter) per djur per dag}} = \text{mg produkt per liter dricksvatten}$$

Svin

i) För behandling av svindysenteri orsakat av *Brachyspira hyodysenteriae*.

Dosen är 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat i svinens dricksvatten under 3–5 på varandra följande dagar beroende på infektionens svårighetsgrad och/eller sjukdomens varaktighet.

ii) För behandling av porcin kolonspiroketos (kolit) orsakat av *Brachyspira pilosicoli*.

Dosen är 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat i svinens dricksvatten under 3–5 på varandra följande dagar beroende på infektionens svårighetsgrad och/eller sjukdomens varaktighet.

iii) För behandling av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakat av *Lawsonia intracellularis*.

Dosen är 8,8 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 19,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat i svinens dricksvatten under 5 på varandra följande dagar.

iv) För behandling och metafylax av enzootisk pneumoni orsakat av *Mycoplasma hyopneumoniae*, inklusive infektioner med komplikationer av *Pasteurella multocida* känslig för tiamulin.

Dosen är 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under 5 på varandra följande dagar.

v) För behandling av pleuropneumoni orsakat av *Actinobacillus pleuropneumoniae* känslig för tiamulin.

Dosen är 20 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 44,4 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under 5 på varandra följande dagar.

Höns

För behandling och metafylax av kronisk respiratorisk sjukdom orsakat av *Mycoplasma gallisepticum* och luftsäcksinflammation och infektiös ledhinneinflammation (synovit) orsakat av *Mycoplasma synoviae*.

Dosen är 25 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 55,6 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under en period på 3–5 dagar.

Kalkon

För behandling och metafylax av infektiös bihåleinflammation (sinuit) och luftsäcksinflammation orsakat av *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* och *Mycoplasma meleagridis*. Dosen är 40 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 88,9 mg produkt)/kg kroppsvikt dagligen administrerat under en period på 3–5 dagar.

11. Anvisning för korrekt administrering

För att undvika interaktion mellan jonoforer och tiamulin ska veterinären och uppfödaren kontrollera att foderetiketten inte anger att fodret innehåller salinomycin, monensin och narasin.

För att undvika interaktion mellan de inkompatibla jonoforerna monensin, salinomycin samt narasin och tiamulin ska det på hönsens och kalkonernas foderkvarn, som ger fåglarna tillgång till foder, tillkännages att tiamulin används och att dessa koccidiosmedel inte skall tillsättas i fodret eller kontaminera fodret.

Om det förekommer misstanke om att kontaminering av fodret kan förekomma ska fodret testas för jonoforer före användning.

Om interaktion förekommer, avbryt omedelbart medicineringen med tiamulin och ersätt med färskt dricksvatten. Avlägsna kontaminerat foder så fort som möjligt och ersätt med foder som inte innehåller jonoforer som är inkompatibla med tiamulin.

12. Karenstid(er)

Svin

Kött och slaktbiprodukter: 2 dagar (8,8 mg tiamulinvätefumarat [motsvarande 19,6 mg produkt]/kg kroppsvikt)

Kött och slaktbiprodukter: 4 dagar (20 mg tiamulinvätefumarat [motsvarande 44,4 mg produkt]/kg kroppsvikt)

Höns

Kött och slaktbiprodukter: 2 dagar

Ägg: Noll dagar

Kalkon

Kött och slaktbiprodukter: 6 dagar

13. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Använd inte detta läkemedel efter utgångsdatumet på etiketten efter EXP.

14. Särskilda varningar

Särskilda varningar för respektive djurslag:

Djur med minskat vattenintag och/eller djur i försvagat tillstånd ska behandlas parenteralt.

Vattenintaget kan minska under administrering av tiamulin till fåglar. Detta verkar vara koncentrationsberoende så att 500 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 1,11 g produkt) i 4 liter vatten minskar intaget med cirka 10 % och 500 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 1,11 g produkt)

i 2 liter vatten minskar intaget med 15 % hos höns. Detta verkar inte ge upphov till några biverkningar avseende fåglarnas allmänna funktionsförmåga eller det veterinärmedicinska läkemedlets effekt, men vattenintaget ska kontrolleras med täta mellanrum, särskilt vid varmt väder. Hos kalkon är detta tydligare, med en minskning på ca 20 % och därför rekommenderas det att en koncentration om 500 mg tiamulinvätefumarat i 2 liter dricksvatten inte överskrids.

Särskilda försiktighetsåtgärder för djur:

Användning av produkten ska basera sig på känslighetstest för bakterier som isolerats från djuret. Om detta inte är möjligt ska behandlingen basera sig på lokal (regional, gårdsnivå) epidemiologisk information avseende känslighet hos målbakterier.

Olämplig användning av det veterinärmedicinska läkemedlet kan öka förekomsten av bakterier som är resistenta mot tiamulin.

Särskilda försiktighetsåtgärder för personer som ger läkemedlet till djur:

Personlig skyddsutrustning som består av skyddsglasögon och handskar ska användas vid hantering av det veterinärmedicinska läkemedlet för att undvika kontaminering av användarens ögon och lokal exponering av hud. På grund av de irriterande egenskaperna rekommenderas det också att andningsskydd används för att minimera exponering via andning.

Vid exponering eller oavsiktligt spill på hud ska det påverkade hudområdet tvättas med tvål och vatten. Vid oavsiktligt spill i ögat ska det öppna ögat sköljas med vatten.

Vid oavsiktligt intag, uppsök omedelbart läkare och visa bipacksedeln eller etiketten för läkaren.

Personer med känd överkänslighet för tiamulin ska administrera det veterinärmedicinska läkemedlet med försiktighet.

Dräktighet och digivning:

Kan användas under dräktighet och laktation till svin.

Äggläggning:

Kan användas till äggläggande höns och till avelshöns och -kalkon.

Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner:

Det har visat sig att tiamulin påverkar jonoforer såsom monensin, salinomycin och narasin vilket kan leda till tecken som inte går att skilja från jonofortoxikos. Djur ska inte få produkter som innehåller monensin, salinomycin eller narasin under eller åtminstone 7 dagar före eller efter behandling med tiamulin. Det kan orsaka svår tillväxtdepression, ataxi, förlamning eller dödsfall.

Om tecken på interaktion förekommer, avbryt omedelbart både administreringen av tiamulinpreparerat dricksvatten och även administreringen av jonoforkontaminerat foder. Fodret ska avlägsnas och ersättas med färskt foder som inte innehåller koccidiosmedlen monensin, salinomycin eller narasin.

Samtidig användning av tiamulin och de divalenta jonofor-koccidiosmedlen lasalocid och semduramicin verkar inte orsaka några interaktioner. Samtidig användning av maduramicin kan ändå orsaka mild eller måttlig tillväxtdepression hos höns. Situationen är övergående och återhämtning sker normalt inom 3–5 dagar efter att behandlingen med tiamulin avslutats.

Överdoser (symtom, akuta åtgärder, motgift):

Enkla orala doser om 100 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt till svin orsakade hyperpné och obehag i magen. Vid 150 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt noterades inga effekter på det centrala nervsystemet förutom en lugnande effekt. Vid 55 mg tiamulinvätefumarat/kg kroppsvikt dagligen under 14 dagar förekom övergående salivering och lätt irritation i magen. Tiamulinvätefumarat anses ha ett lämpligt terapeutiskt index hos svin och en lägsta dödliga dos har inte fastställts.

När det gäller fjäderfä har tiamulinvätefumarat ett relativt högt terapeutiska index och sannolikheten för överdos anses vara ytterst liten, särskilt eftersom vattenintaget och därmed intaget av tiamulinvätefumarat minskar om onormalt höga koncentrationer ges. LD₅ är 1 090 mg/kg kroppsvikt hos höns och 840 mg/kg kroppsvikt hos kalkon.

De kliniska tecknen på akut toxicitet hos höns är – kackel, kloniska kramper och att djuret ligger på sidan, och hos kalkon – kloniska kramper, att djuret ligger på sidan eller på rygg, salivering och hängande ögonlock (ptos).

Om tecken på förgiftning förekommer, avlägsna omgående det preparerade vattnet och ersätt det med färskt vatten.

Inkompatibiliteter:

Inga kända.

15. Särskilda försiktighetsåtgärder för destruktion av ej använt läkemedel eller avfall efter användning

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

16. Datum då bipacksedeln senast godkändes

Kompletteras nationellt.

17. Övriga upplysningar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

För ytterligare upplysningar om detta läkemedel, kontakta den lokala företrädaren för innehavaren av godkännandet för försäljning.

18. Texten ”För djur” samt villkor eller begränsningar avseende tillhandahållande och användning, i förekommande fall
--

För djur. Receptbelagt.

19. Texten ”Förvaras utom syn- och räckhåll för barn”
--

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

20. Utgångsdatum

EXP { månad/år }

Hållbarhet i öppnad innerförpackning: 3 månader

Hållbarhet efter spädning eller beredning enligt anvisning: Lösningen är stabil i 24 timmar.

21. Nummer på godkännande för försäljning
--

Kompletteras nationellt.

22. Tillverkningssatsnummer

Lot {nummer}