

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

Denagard vet 450 mg/g rakeet juomaveteen sekoitettavaksi, sioille, kanoille ja kalkkunoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttava aine: Tiamuliinivetyfumaraatti 450 mg/g
(vastaa 365 mg/g tiamuliinia).

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet juomaveteen sekoitettavaksi
Valkoiset tai kellertävät rakeet

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Sika
Kana
Kalkkuna

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sika

- i) Tiamuliinille herkän *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- ii) Tiamuliinille herkän *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman koliitin hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- iii) Tiamuliinille herkän *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman proliferatiivisen suolistotulehduksen (ileiitin) hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- iv) Tiamuliinille herkän *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman porsasyskän hoito ja metafyksia, mukaan lukien tiamuliinille herkän *Pasteurella multocida* -bakteerin komplisoimat infektiot. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.
- v) Tiamuliinille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman keuhko- ja keuhkokalvontulehduksen hoito. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

Kana

Tiamuliinille herkän *Mycoplasma gallisepticum* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja

tiamuliinille herkän *Mycoplasma synoviae* -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivelulehduksen hoito ja metafylaksia. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

Kalkkuna

Tiamuliinille herkkien *Mycoplasma gallisepticum*, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerien aiheuttaman tarttuvan sivuontelotulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoito ja metafylaksia. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen kuin valmistetta käytetään.

4.3. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää sioille tai linnuille, jotka voivat saada monensiiniä, salinomysiiniä tai narasiiniä sisältäviä valmisteita tiamuliinihoidon aikana tai vähintään 7 päivää ennen sitä tai sen jälkeen. Seurauksena voi olla vaikea kasvun hidastuminen tai kuolema.

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Katso kohdasta 4.8 tietoja tiamuliinin ja ionoforien välisestä yhteisvaikutuksesta.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Eläimet, joiden veden saanti on vähentynyt ja/tai joiden kunto on heikentynyt, on hoidettava parenteraalisesti.

Linnuilla veden saanti saattaa vähentyä tiamuliinin annon aikana. Tämä näyttää olevan pitoisuudesta riippuvaista siten, että kanoilla 500 mg tiamulinivetyfumaraattia (vastaa 1,11 g valmistetta) 4 litrassa vettä vähentää veden saantia noin 10 % ja 500 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 1,11 g valmistetta) 2 litrassa vettä vähentää veden saantia 15 %. Sillä ei näytä olevan haitallisia vaikutuksia lintujen yleiseen toimintakykyyn tai eläinlääkevalmisteen tehoon, mutta veden saantia pitää seurata säännöllisin väliajoin etenkin kuumalla säällä. Kalkkunoilla veden saannin väheneminen on huomattavampaa, vähenemä on noin 20 %, eikä siksi ole suositeltavaa ylittää pitoisuutta 500 mg tiamuliinivetyfumaraattia 2 litrassa juomavettä.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Valmisteen käytön on perustuttava eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon on perustuttava paikalliseen (alueelliseen, maatilatason) epidemiologiseen tietoon kohdebakteerin herkkydestä.

Eläinlääkevalmisteen epäasianmukainen käyttö saattaa lisätä tiamuliinille resistenttien bakteerien esiintyvyyttä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä on käytettävä henkilökohtaisia suojarusteita, kuten suojalaseja ja suojakäsineitä, jotta vältetään käyttäjän silmien kontaminoituminen ja ihon paikallinen altistuminen. Ärsyttävän ominaisuuden vuoksi on suositeltavaa käyttää myös hengityssuojainta inhalaatioaltistuksen minimoimiseksi.

Jos iho altistuu valmisteelle tai valmistetta joutuu vahingossa naarmuuntuneelle iholle, valmisteen kanssa kosketuksiin joutunut ihoalue on pestävä saippualla ja vedellä. Jos valmistetta joutuu vahingossa silmään, avoin silmä on huuhdeltava vedellä.

Jos vahingossa nielet valmistetta, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä hänelle pakkausseloste tai myyntipäällys.

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä tiamuliinille, tulee käsitellä valmistetta varoen.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Sioilla saattaa esiintyä hyvin harvinaisissa tapauksissa ihon punoitusta tai lievää turvotusta tiamuliinin käytön jälkeen.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 hoidettua eläintä saa haittavaikutuksen)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10/100 hoidettua eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/1 000 hoidettua eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10/10 000 hoidettua eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1/10 000 hoidettua eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

4.7 Käyttö tiineyden, imetyksen tai muninnan aikana

Tiineys ja imetys

Voidaan käyttää sioille tiineyden ja imetyksen aikana.

Munivat linnut

Voidaan käyttää muniville kanoille ja siitokseen käytettäville kanoille ja kalkkunoille.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tiamuliinilla on osoitettu olevan ionoforien, kuten monensiinin, salinomysiinin ja narasiinin, kanssa yhteisvaikutuksia, jotka voivat johtaa täysin ionoforimyrkytyksen kaltaisiin merkkeihin. Eläimet eivät saa saada monensiiniä, salinomysiiniä tai narasiiniä sisältäviä valmisteita tiamuliinihoidon aikana eivätkä 7 päivään sitä ennen tai sen jälkeen. Seurauksena saattaa olla vaikea kasvun hidastuminen, ataksia, halvaus tai kuolema.

Jos yhteisvaikutuksen merkkejä ilmenee, lopeta sekä tiamuliinilla käsitellyn juomaveden anto että ionoforilla kontaminoituneen rehun anto välittömästi. Rehu on poistettava ja korvattava tuoreella rehulla, joka ei sisällä kokkidiostaatteja (monensiini, salinomysiini tai narasiini).

Tiamuliinin ja divalenttien ionofori-kokkidiostaattien, lasalosidin ja semduramisiinin, samanaikainen käyttö ei näytä aiheuttavan yhteisvaikutuksia. Kanoilla maduramisiinin samanaikainen käyttö voi kuitenkin johtaa lievään tai keskivaikeaan kasvun hidastumiseen. Tilanne on ohimenevä ja palautuminen tapahtuu tavallisesti 3–5 päivän kuluessa tiamuliinihoidon lopettamisesta.

4.9 Annostus ja antotapa

Ohjeet liuksen valmistamiseksi

Suuria vesimääriä käsiteltäessä valmistetaan ensin väkevä liuos, joka laimennetaan vaadittavaan loppupitoisuuteen.

Tuore tiamuliinia sisältävä juomavesiliuos on valmistettava päivittäin.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläinten paino on määritettävä niin täsmällisesti kuin mahdollista, jotta vältetään aliannostelu. Lääkekasittelyn veden saanti riippuu eläinten kliinisestä tilasta. Jotta saavutetaan oikea annostelu, tiamuliinin pitoisuutta on säädettävä vastaavasti.

Jotta ionoforien ja tiamuliinin väliset yhteisvaikutukset vältetään, eläinlääkärin ja kasvattajan on tarkistettava, että rehu ei sisällä etiketin mukaan salinomysiiniä, monensiiniä ja narasiiniä. Jotta vältetään keskenään yhteensopimattomien ionoforien (monensiinin, narasiinin ja salinomysiinin) ja tiamuliinin yhteisvaikutukset kanoilla ja kalkkunoilla, lintujen rehun toimittavalle rehutehtaalle on ilmoitettava, että tiamuliinia tullaan käyttämään ja että näitä kokkidiostaatteja ei saa lisätä rehuun eivätkä ne saa kontaminoida rehua.

Rehu on testattava ionoforien varalta ennen käyttöä, jos epäillään, että rehu on saattanut kontaminoitua.

Jos yhteisvaikutus ilmenee, lopeta tiamuliinilääkitys välittömästi ja korvaa liuos raikkaalla juomavedellä. Poista kontaminoitunut rehu niin pian kuin mahdollista ja korvaa se rehulla, jossa ei ole tiamuliinin kanssa yhteensopimattomia ionoforeja.

Lisättävän valmisteen annostus on määritettävä seuraavan kaavan mukaisesti:

Annos (mg valmistetta painokiloa Hoidettavien eläinten
kohden vuorokaudessa) \times keskimääräinen paino (kg) = _____ mg valmistetta
Keskimääräinen vedenkulutus (l) eläintä kohden vuorokaudessa _____ juomavesilitraa kohden

Sika

- i) *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikadysenterian hoitoon.
Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 3–5 perättäisenä päivänä infektion vaikeusasteesta ja/tai sairauden kestosta riippuen.
- ii) *Brachyspira pilosicoli* -bakteerin aiheuttaman sikojen koliitin hoitoon.
Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 3–5 perättäisenä päivänä infektion vaikeusasteesta ja/tai sairauden kestosta riippuen.
- iii) *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sikojen proliferatiivisen suolistotulehduksen (ileiitin) hoitoon.
Annostus on 8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna sikojen juomavedessä 5 perättäisenä päivänä.
- iv) *Mycoplasma hyopneumoniae* -bakteerin aiheuttaman porsasyskän hoitoon ja metafylaksiaan, mukaan lukien infektiot, joita komplisoi tiamuliinille herkkä *Pasteurella multocida*.
Annostus on 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna 5 perättäisenä päivänä.
- v) Tiamuliinille herkän *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteerin aiheuttaman keuhko- ja keuhkokalvontulehduksen hoitoon.
Annostus on 20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa annettuna 5 perättäisenä päivänä.

Kana

Mycoplasma gallisepticum -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengitystiesairauden ja *Mycoplasma*

synoviae -bakteerin aiheuttaman ilmapussitulehduksen ja tarttuvan nivelulehduksen hoitoon ja metafylaksiaan.

Annostus on 25 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 55,6 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 3–5 perättäisen päivän jakson ajan annettuna.

Kalkkuna

Mycoplasma gallisepticum, *Mycoplasma synoviae* ja *Mycoplasma meleagridis* -bakteerien aiheuttaman tarttuvan nivelulehduksen ja ilmapussitulehduksen hoitoon ja metafylaksiaan.

Annostus on 40 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 88,9 mg valmistetta) painokiloa kohden vuorokaudessa 3–5 perättäisen päivän jakson ajan annettuna.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet)(tarvittaessa)

Suun kautta annettu tiamuliinivetyfumaraatin kerta-annos 100 mg painokiloa kohden aiheutti sioille hyperpneaa ja vatsavaivoja. Tiamuliinivetyfumaraattiannoksella 150 mg painokiloa kohden ei havaittu keskushermostovaikutuksia rauhoittavaa vaikutusta lukuunottamatta. Päivittäin 14 päivän ajan annetulla tiamuliinivetyfumaraattiannoksella 55 mg painokiloa kohden ilmaantui ohimenevää salivaatiota ja lievää mahaärsytystä. Tiamuliinivetyfumaraatilla katsotaan olevan riittävä terapeuttinen indeksi siialla, eikä pienintä letaaliannosta ole vahvistettu.

Siipikarjassa tiamuliinivetyfumaraatilla on suhteellisen korkea terapeuttinen indeksi, ja yliannostuksen todennäköisyyden katsotaan olevan vähäinen, etenkin kun veden saanti ja siten tiamuliinivetyfumaraatin saanti vähenee epätavallisen suurina pitoisuuksina käytettäessä. Kanoilla LD₅₀-arvo on 1090 mg painokiloa kohden ja kalkkunoilla 840 mg painokiloa kohden.

Kanoilla akuutin myrkytyksen oireet ovat ääntely, klooniset kouristukset ja kyljellään makaaminen, kalkkunoilla klooniset kouristukset, kyljellään tai selällään makaaminen, salivaatio ja ptoosi.

Jos myrkytyksen merkkejä ilmenee, lääkekäsittely vesi on poistettava ripeästi ja korvattava raikkaalla vedellä.

4.11 Varo aika

Sika

Teurastus: 2 vrk (8,8 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 19,6 mg valmistetta) painokiloa kohden)

Teurastus: 4 vrk (20 mg tiamuliinivetyfumaraattia (vastaa 44,4 mg valmistetta) painokiloa kohden)

Kana

Teurastus: 2 vrk

Munat: Nolla vrk

Kalkkuna

Teurastus: 6 vrk

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antibakteerilääkkeet, pleuromutiliinit, tiamuliini.

ATCvet-koodi: QJ01XQ01

Tiamuliini on bakteriostaattinen puolisynteettinen antibiootti, joka kuuluu pleuromutiliinien ryhmään ja vaikuttaa ribosomitasolla estäen bakteerien proteiinisynteesiä.

5.1 Farmakodynamiikka

Tiamuliinilla on osoitettu olevan korkea *in vitro* -aktiivisuus sian ja lintujen *Mycoplasma*-lajeja sekä gram-positiivisia aerobeja (streptokokkeja ja stafylokokkeja), anaerobeja (klostridi), gram-negatiivisia anaerobeja (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ja gram-negatiivisia aerobeja (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida*) vastaan.

Tiamuliinin on osoitettu vaikuttavan 70S-ribosomitasolla ja pääasialliset sitoutumiskohdat ovat 50S-alayksikössä. Se näyttää estävän mikrobien proteiinintuotantoa tuottamalla biokemiallisesti inaktiivisia initiaatiokomplekseja, jotka estävät polypeptidiketjun pidentymisen.

Bakterisidisten pitoisuuksien saavuttaminen on mahdollista, mutta ne vaihtelevat bakteereittain. *Brachyspira hyodysenteriae* ja *Actinobacillus pleuropneumoniae* -bakteereille pitoisuus voi olla jopa vain kaksinkertainen MIC-arvoon nähden, mutta *Staphylococcus aureus* -bakteerille jopa 50–100-kertainen bakteriostaattiseen tasoon nähden. Tiamuliinin MIC-jakauma *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteeria vastaan on kaksihuippuinen, mikä viittaa joidenkin kantojen vähentyneeseen tiamuliiniherkkyyteen. Teknisistä rajoitteista johtuen *Lawsonia intracellularis* -bakteerin herkkyyttä on vaikea testata *in vitro*.

5.2 Farmakokinetiikka

Sika

Sialla tiamuliinivetyfumaraatti imeytyy hyvin (yli 90 %) ja se jakautuu laajalti elimistöön. Suun kautta annettavalla kerta-annoksella 10 mg/kg saavutettiin C_{max} -pitoisuus 1,03 mikrog/ml ja 25 mg kerta-annoksella C_{max} -pitoisuus 1,82 mikrog/ml seerumissa mikrobiologisella menetelmällä määritettynä ja T_{max} oli molemmilla annoksilla 2 tuntia. Tiamuliinin on osoitettu konsentroituvan keuhkoihin, liuskatumaisiin valkosoluihin ja myös maksaan, missä se metaboloituu ja erittyy sappeen (70–85 %), loppuosa erittyy munuaisten kautta (15–30 %). Noin 30 % sitoutuu seerumin proteiineihin. Imeytymätön ja metaboloitumaton tiamuliini kulkeutuu ohutsuoletta paksusuoleen ja konsentroituu siellä. Paksusuolen sisällön tiamuliinipitoisuudeksi on arvioitu 3,41 mikrog/ml, kun tiamuliinivetyfumaraattia on annettu annoksella 8,8 mg painokiloa kohden.

Kana

Kanalla tiamuliinivetyfumaraatti imeytyy hyvin (70–95 %) suun kautta annettuna ja huippupitoisuus saavutetaan 2–4 tunnissa (T_{max} 2,85 tuntia). Tiamuliinivetyfumaraattikerta-annoksen 50 mg painokiloa kohden jälkeen C_{max} oli 4,02 mikrog/ml seerumissa mikrobiologisella menetelmällä määritettynä ja 25 mg/kg annoksen jälkeen C_{max} oli 1,86 mikrog/ml. Juomaveden tiamuliinivetyfumaraattipitoisuus 250 ppm (0,025 %) sai 48 tunnin antoaikavälillä aikaan aaltoilevan 0,78 mikrog/ml pitoisuuden 8 viikon ikäisten kanojen seerumissa (vaihteluväli 1,4–0,45 mikrog/ml) ja 125 ppm (0,0125 %) sai aikaan 0,38 mikrog/ml pitoisuuden (vaihteluväli 0,65–0,2 mikrog/ml). Noin 45 % sitoutui seerumin proteiineihin. Tiamuliini jakautuu laajalti elimistöön ja sen on osoitettu konsentroituvan maksaan ja munuaisiin (erittymispaikkoihin) ja keuhkoihin (30-kertainen pitoisuus seerumin pitoisuuteen nähden). Erittyminen tapahtuu pääasiassa sapen (55–65 %) ja munuaisten (15–30 %) kautta pääasiassa mikrobiologisesti inaktiivisina metaboliitteina. Erittyminen on melko nopeaa, 99 % annoksesta erittyy 48 tunnin kuluessa.

Kalkkuna

Kalkkunoilla seerumin tiamuliinivetyfumaraattipitoisuudet ovat matalammat, 50 mg tiamuliinivetyfumaraattikerta-annos painokiloa kohden tuottaa 3,02 mikrog/ml ja 25 mg/kg annos

1,46 mikrog/ml C_{\max} -pitoisuuden seerumissa. Nämä pitoisuudet saavutettiin noin 2–4 tunnin kuluessa annostelusta. Siitoseläimillä, jotka saivat 0,025 % tiamuliinivetyfumaraattia, keskimääräinen pitoisuus seerumissa oli 0,36 mikrog/ml (vaihteluväli 0,22–0,5 mikrog/ml). Noin 50 % sitoutui seerumin proteiineihin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosi

6.2 Tärkeimmät yhteensopimattomuudet

Ei tunneta.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: 3 vuotta

Sisäpakkauksen ensimmäisen avaamisen jälkeinen kesto aika: 3 kuukautta

Ohjeiden mukaan laimennetun tai käyttökuntoon saatetun valmisteen kesto aika: Liuos säilyy 24 tuntia.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Alumiinifoliopussit 55,6 g ja 111,2 g

Esimuotoillut foliopussit 1112 g ja 5000 g

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jätemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jätemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Elanco GmbH
Heinz-Lohmann-Str. 4
27472 Cuxhaven
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9284

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ
/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.6.1986 / 15.12.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2018

MYyntiä, TOIMITTAMISTA JA/TAI KÄYTTÖÄ KOSKEVA KIELTO

Ei oleellinen.