

Приложение I

Списък на наименованията, фармацевтичната форма, концентрациите на ветеринарномедицинските продукти, животинските видове, начина на приложение, притежателите на лиценз за употреба в държавите членки

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Австрия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, зайци	Перорален
Австрия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, зайци	Перорален
Австрия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Белгия	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Белгия	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Перорален прах	Прасета	Перорален
Белгия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Белгия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
България	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
България	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/1000 g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
България	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Кипър	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικσμα για χοίρους	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Медикаментозен премикс	Прасета	Перорален
Кипър	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Медикаментозен премикс	Прасета	Перорален
Кипър	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμικσμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Медикаментозен премикс	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Чешка република	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Перорален прах	Прасета, пилета, пуйки	Перорален
Чешка република	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Чешка република	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská časť Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Чешка република	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Перорален прах за приложение в медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки	Перорален
Чешка република	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Чешка република	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Дания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Финландия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Перорален прах	Прасета	Перорален
Франция	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	6.5 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Франция	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etrich, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	6.5 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, зайци	Перорален
Франция	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	16.2 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Франция	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	81 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Германия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Прахобразна форма	Прасета	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Германия	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	250 mg/g	Гранули	Прасета, пилета, пуйки	Перорален
Германия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Гърция	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Гърция	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για фарμακούχο τροφή 10%	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Унгария	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Ирландия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Ирландия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Италия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Италия	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценз за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Италия	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Малта	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Нидерландия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Полша	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Полша	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premix do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Португалия	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (porcos de engorda)	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Португалия	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 100 mg/g, pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на гранулиран прах	Прасета	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Португалия	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 20 mg/g, pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos e coelhos.	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на гранулиран прах	Прасета, зайци	Перорален
Португалия	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 800 mg/g, pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	800 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на гранулиран прах	Прасета	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Португалия	Representagro – Representações LDA, Estrada da Lapa nº 1 2665-540 Venda do Pinheiro Portugal	Nemutin 10 % Premix - P 100 mg/g pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Медикаментозен премикс за медикаментозни храни	Прасета	Перорален
Португалия	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Медикаментозен премикс за медикаментозни храни	Прасета	Перорален
Португалия	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Португалия	Vetlima - SOC. Distribuidora de prod. Agro-pecuarios, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetamulin 100 g/kg pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos de engorda e frangos de carne	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Медикаментозен премикс за медикаментозни храни	Прасета, пилета	Перорален
Португалия	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str.4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 g/kg pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Медикаментозен премикс за медикаментозни храни	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Румъния	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Румъния	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	800 mg/g	Премикс	Прасета, пилета	Перорален
Румъния	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Румъния	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	800 mg/g	Премикс	Прасета	Перорален
Румъния	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	800 mg/g	Премикс	Прасета, пилета, пуйки	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Словашка република	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета	Перорален
Словашка република	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Испания	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Испания	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Tiamulina Calier 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Испания	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на гранулиран прах	Прасета, зайци	Перорален
Испания	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на фин бял прах	Прасета, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Испания	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Испания	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на гранулиран прах	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Испания	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на гранулиран прах	Прасета	Перорален
Испания	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Испания	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	800 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи под формата на гранулиран прах	Прасета	Перорален
Испания	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета	Перорален
Обединено кралство	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 10% w/w premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Държава — членка на ЕС/ЕИП	Притежател на лиценза за употреба	Наименование	Международно непатентно наименование (INN)	Концентрация	Фармацевтична форма	Животински видове	Начин на приложение
Обединено кралство	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 2% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	20 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален
Обединено кралство	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 80% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens and turkeys	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	800 mg/g	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки	Перорален
Обединено кралство	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Тиамулин (под формата на хидроген фумарат)	100 g/kg	Премикс за медикаментозни фуражи	Прасета, пилета, пуйки, зайци	Перорален

Приложение II

Научни заключения и основания за промяна на кратката характеристика на продукта

Цялостно обобщение на научната оценка за ветеринарномедицински продукти, съдържащи тиамулин хидроген фумарат, предлагани под формата на премикс за медикаментозни фуражи и перорален прах за приложение в храната за прасета (вж. Приложение I)

1. Въведение

Тиамулин е бактериостатичен полусинтетичен антибиотик, принадлежащ към групата на плевомутилиновите антибиотици, който действа на рибозомно ниво, за да инхибира синтеза на бактериални протеини. Използва се само във ветеринарната медицина. Тиамулин е показал високо ниво на *in vitro* активност срещу видове *Mycoplasma*, причиняващи инфекции при свинете и птиците, както и срещу Грам-положителни аероби (стрептококи и стафилококи), анаероби (клостридии), Грам-отрицателни анаероби (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) и Грам-отрицателни аероби (*Actinobacillus pleuropneumoniae* и *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10% премикс за медикаментозни фуражи съдържа 100 mg/g тиамулин хидроген фумарат, разрешен е за употреба в Белгия от 28 август 2006 г. и се предлага на пазара от VMD NV. През 2010 г. продуктът е предмет на процедура по сезиране на CVMP (ЕМЕА/V/A/042)¹ съгласно член 34 от Директива 2001/82/ЕО, в резултат на която се препоръчва следното показание и съответния режим на дозиране при свине:

„Когато заболяването е на ниво стадо, за лечение и превенция на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*, чувствителна към тиамулин. Преди употреба трябва да бъде установено, че в стадото има заболяване. [...]”

Дозата за лечението е 5-10 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентни на 4,05-8,1 mg тиамулинова основа) на килограм телесно тегло (тг) дневно, прилаган за 7 до 10 последователни дни.

За профилактика на дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae*, дозата е 2 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 1,62 mg тиамулинова основа) на килограм тг дневно, прилагана в продължение на 2 до 4 седмици.

Vetmulin 100 g/kg премикс за медикаментозни фуражи е одобрен по децентрализирана процедура (BE/V/0020/001), като Белгия е референтната държава членка. Заявлението е подадено съгласно член 13, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕС (заявление за генеричен продукт), като цитира Tiamutin 10% премикс за медикаментозни фуражи, който е разрешен за употреба в Белгия като референтен продукт.

За Vetmulin 100 g/kg премикс за медикаментозни фуражи, както е одобрен в Белгия, горепосоченото показание е за „лечение и метафилактика“ (терминът „превенция“, както е приет за референтния продукт Tiamutin 10% премикс, има значението на термина „метафилактика“ при настоящата му употреба).

През 2019 г., по време на процедурата за подновяване на генеричния продукт Vetmulin 100 g/kg премикс за медикаментозни фуражи, Белгия установява проблем, който изисква преразглеждане на разрешения дозов режим за метафилактика (когато не е свързан с лечение) на дизентерия при свине, причинена от *B. hyodysenteriae*, чувствителен към тиамулин, т.е. ниската доза с дълга

¹ Commission Decision concerning, in the framework of Article 34 of Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations for all veterinary medicinal products containing “Tiamutin premix and associated names”, veterinary medicinal products which contain the active substance “Tiamulin hydrogen fumarate” (C(2010)5372 of 27 July 2010) – [link](#)

продължителност на приложение (2 mg тиамулин хидроген фумарат (еквивалентна на 1,62 mg тиамулинова основа) на kg тт дневно за 2 до 4 седмици).

Според скорошната научна литература²³⁴⁵⁶ разпределението на минималната инхибиторна концентрация (MIC) на *B. hyodysenteriae* се е променило от първото разрешаване на референтния продукт и са съобщени мултирезистентни щамове на *B. hyodysenteriae*. Това поставя под въпрос доколко е адекватен препоръчителният дозов режим за превенция или метафилактика (която не е свързана с лечението) на дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae*.

В допълнение, съгласно документа на CVMP за обсъждане на употребата на плевомутилини (ЕМА/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, „продължителността на лечението трябва да се ограничи до времето, необходимо за излекуване на заболяванията“. С оглед на широко разпространената плевомутилинова резистентност на *Brachyspira* spp, голямата продължителност на приложение при метафилактика или превенция (когато не е свързана с лечението) и много ниската доза, рискът от селекция на антимикробна резистентност поражда безпокойство.

Въз основа на горепосочената информация Белгия счита, че дозовият режим за превенция или метафилактика (когато не е свързан с лечението) вече не е подходящ и може да повлияе на съотношението полза/риск на тези продукти.

Отбелязано е, че в държавите членки на ЕС горепосочения режим на дозиране е разрешен и за редица ветеринарномедицински продукти, съдържащи тиамулин хидроген фумарат, предлагани под формата на премикс за медикаментозни фуражи и перорален прах за употреба в храната за прасета.

С оглед на описаните по-горе елементи и необходимостта от предприемане на действия на равнище ЕС, Белгия счита, че въпросът следва да бъде отнесен до CVMP в интерес на защитата на здравето на животните в Съюза.

От CVMP е поискано да преразгледа препоръчаната дозировка за метафилактика (или профилактика) на дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae* за гореспоменатите ветеринарномедицински продукти, и да препоръча дали съотношението полза/риск остава положително за това показание и дозировка и дали лицензите за употреба за посочените по-горе продукти трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

2. Обсъждане на наличните данни

За ветеринарномедицинските продукти, които попадат в обхвата на тази процедура по сезиране, препоръчителната доза за профилактика или метафилактика (когато не е свързана с лечението) варира от 2 до 5 mg тиамулин като хидроген фумарат на килограм тт дневно за период от 5 дни до 6 седмици. Един продукт има по-висока доза за профилактика от 7,5 до 10 mg тиамулин под формата на хидрогенен фумарат на килограм тт дневно в продължение на 21 дни. Дозата, препоръчвана за лечение (и свързаната, съпътстваща метафилактика), варира от 4 до 10 mg тиамулин под формата на хидрогенен фумарат на килограм тт дневно в продължение на до 10

² Card, R.M. et al. (2018) Identification of a new antimicrobial resistance gene provides fresh insights into pleuromutilin resistance in *Brachyspira hyodysenteriae*, aetiological agent of swine dysentery. *Front Microbial* **9**, 1183.

³ Hampson, D.J. et al. (2019) Antimicrobial resistance in *Brachyspira* – An increasing problem for disease control. *Veterinary Microbiology* **229**, 59-71.

⁴ Massacci, F.R. et al. (2018) Multiresistant *Brachyspira hyodysenteriae* shedding by pigs during the fattening period. *Vet Rec* **183** (8), 264.

⁵ Rugna G. et al. (2015) Sequence types and pleuromutilin susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* isolates from Italian pigs with swine dysentery: 2003-2012. *The Veterinary Journal*, **203**, 115-119.

⁶ Van Duijkeren, E. et al. (2014) Pleuromutilins: use in food-producing animals in the European Union, development of resistance and impact on human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **69** (8), 2022-2031.

⁷ CVMP Reflection paper on use of pleuromutilins in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1) – [link](#)

дни. Дозата от 2 mg тиамулин под формата на хидрогенен фумарат на килограм тт отговаря на честота на смесване в храната от 38,5 ppm, когато се взема предвид прием на храна от 50 g на 10 kg тт.

В подкрепа на показанията и дозовите режими, засегнати от тази процедура по сезиране, няколко притежатели на лицензи за употреба предоставиха собствени предклинични и клинични данни, данни за чувствителността на *B. hyodysenteriae* към тиамулин, както и публикувана научна литература.

Данни за резистентност

Притежателите на лиценза за употреба са предоставили патентовани данни относно определянето на MIC на тиамулин срещу *B. hyodysenteriae*, както и редица научни публикации за механизмите на резистентност. CVMP счита, че данните за чувствителността от общодостъпната литература, обхващаща докладите за резистентност в Европа и по света, въпреки несъответствието в методологиите и интерпретациите, показват нарастващи MIC. Има редица съобщения, описващи механизмите на резистентност, по-специално гена *tva(A)*, който наскоро е открит от Card *et al.* (2018)⁸; и корелацията между наличието на детерминанти за резистентност с повишените MIC на изолати, описани от Hampson *et al.* (2019)⁹. Дори ако не са налични валидирани критерии за микробиологично тълкуване и няма тест за определяне на антибиотична чувствителност преди скорошното кръгово изследване в ЕС от Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, много съобщения показват тенденция към повишаване на MIC с течение на времето.

Според Pringle *et al.* (2012)¹¹, в *Brachyspira* spp. понижената чувствителност към тиамулин се развива поетапно. Поради това авторът счита, че за целите на наблюдението е по-важно да се вземе предвид ниската резистентност (или понижената чувствителност), отколкото да се открият изолатите с най-високи MIC, тъй като ниската резистентност може да бъде първата стъпка към по-високи MIC. В проучване за наблюдение, проведено в Швеция за дълъг период от време със същата методология, са съобщени случаи на клинични неуспехи, свързани с резистентност.

Освен това някои притежатели на лицензи за употреба са предоставили данни за чувствителността, получени от тяхното собствено събиране на европейски изолати. Въпреки че някои са скорошни (2016 г.), а други не са (2005 г.), и двете имат ограничен размер (съответно 34 и 30 изолати), и е отбелязан широк спектър от MIC, 0,25 до > 16 µg/ml; тази вариабилност трябва да бъде взета предвид при обсъждане на фармакокинетичните/фармакодинамичните (ФК/ФД) модели.

Като цяло тези наблюдения потвърждават, че въпреки липсата на сравнимост между резултатите, тъй като няма хармонизирани методи за културите, изпитване на антимикробната чувствителност и тълкуване на резултатите (прагови стойности и гранични стойности) до 2020 г., повишаването и вариабилността на MIC, както и високият процент на изолати от не див тип не могат да бъдат отречени. Освен това наскоро са демонстрирани различни механизми на резистентност, като гена *tva(A)*. Една от причините за това понижение на чувствителността на *B. hyodysenteriae* към тиамулин може да бъде текущата употреба на ветеринарномедицински продукти, особено при ниски дози и за дълги периоди от време (вж. по-долу точка „Предклинични данни“).

⁸ Card, R.M. *et al.* (2018) Identification of a new antimicrobial resistance gene provides fresh insights into pleuromutilin resistance in *Brachyspira hyodysenteriae*, aetiological agent of swine dysentery. *Front Microbial* **9**, 1183.

⁹ Hampson, D.J. *et al.* (2019) Antimicrobial resistance in *Brachyspira* - An increasing problem for disease control. *Veterinary Microbiology* **229**, 59-71.

¹⁰ Stubberfield, E. *et al.* (2020). Validation of an antimicrobial susceptibility testing protocol for *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* in an international ring trial. *Veterinary Microbiology*. **244**, 108645. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108645>

¹¹ Pringle, M. *et al.* (2012). Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. *Acta veterinaria Scandinavica*. **54**(1) 54. doi:10.1186/1751-0147-54-54

Предклинични данни

За да се оправдае показанието за профилактика или метафилактика (когато не е свързано с лечението) и съответният режим на дозиране от 2 mg тиамулин като хидрогенфосфат фумарат на килограм тт дневно за 2 до 4 седмици или 5 mg тиамулин под формата на хидрогенен фумарат на килограм тт дневно за 14 дни, засегнатите притежатели на лицензи за употреба са предоставили експериментални данни и библиографски справки.

Механизмът на действие на тиамулин е добре описан, както и механизмите на резистентност.

ПРУ SP Veterinaria и Cenavisa са предоставили собствено фармакокинетично проучване, проведено през 2005 г. при свине, получавали медикаментозни фуражи (286 ppm тиамулин хидроген фумарат) два пъти дневно, еквивалентен на доза от 10 mg тиамулин под формата на хидроген фумарат на килограм тт дневно в продължение на 14 последователни дни. Тази лечебна доза е 2 до 5 пъти по-висока от одобрената профилактична доза. Тиамулин е наличен в дебелото черво на всички 8 животни в диапазона 0,423–0,599 µg тиамулинова основа на грам. За да се предвиди ефикасността, са предоставени данни за чувствителността на *B. hyodysenteriae* и е извършен ФК/ФД анализ. Данните за чувствителността на *B. hyodysenteriae* са събрани през 2005 г., но всички подробности за произхода на изолатите са неизвестни (дата, географски район и животни). MIC на чувствителните щамове се изчислява: MIC₅₀ = 0,25 µg/mL и MIC₉₀ = 1 µg/mL. Концентрациите на съдържание в дебелото черво, измерени чрез валидирана течна хроматография с метода на тандем масспектрометрия (LC-MS/MS), не надвишават MIC₉₀ на пробите от изолати *B. hyodysenteriae*.

ПРУ Elanco предоставя друг анализ на ФК/ФД, публикуван от Burch and Hammer (2013 г.)¹², въз основа на данните от старо проучване на остатъчните количества, проведено от Anderson (1994 г.)¹³. Концентрациите на съдържанието на тиамулин в дебелото черво, определени чрез микробиологичен метод, са измерени в 3 групи от 5 прасета, хранени с тиамулин в доза от 38,5, 110 и 220 ppm или 2, 6,6 и 13,2 mg на kg тт дневно. Концентрациите на съдържание в дебелото черво са под границата за количествено определяне от 38,5 ppm (установено от авторите от 0,99 µg/g), 2,84 µg/g на 110 ppm и 8,05 µg/g на 220 ppm. Според авторите може да се очаква тиамулин от 38,5 ppm в храната да има инхибиращ ефект върху повечето изолати на *B. hyodysenteriae* от див тип, т.е. с MIC до 0,5 µg/mL.

Различните методи на дозиране (микробиологичен анализ *спрямо* LC-MS/MS) може да обяснят по-ниските концентрации на съдържанието в дебелото черво в по-скорошното проучване при подобни дозови нива на тиамулин.

Счита се, че превантивното лечение на голям брой животни в ниска доза за дълги периоди на прилагане представлява голяма експозиция, която би довела до селектиране на резистентност, която в крайна сметка ще се наблюдава по клиничен начин. Може да се спекулира, че дългата продължителност на лечение в субтерапевтична доза може да е допринесла за широко разпространената плевромутилинова резистентност на *Brachyspira* spp.

Въпреки това CVMP счита, че фармакокинетичните/фармакодинамичните анализи не са убедителни, тъй като няма критерий за ФК/ФД и няма прагова стойност, одобрена специално за тиамулин и *B. hyodysenteriae*. Освен това простото сравнение на MIC с концентрацията на съдържание в дебелото черво не се счита за подходящо. Тези данни не се считат за основни.

¹² Burch DGS and Hammer JM. (2013). Managing *Lawsonia* and *Brachyspira* infections using pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. American Association of Swine Veterinarians. 2013 AASV Annual Meeting: Purpose-Inspired Practice, 231-6.

¹³ Anderson, M. et al. (1994). Tiamulin (Denagard) activity in certain swine tissues following oral and intramuscular administration. Proceedings of the American Association of Swine Practitioners Meeting, Chicago, Illinois, USA, 115-118.

Клинични данни

За да се обоснове дозовият режим за профилактика или метафилактика (когато не е свързан с лечение), засегнатите притежатели на лицензи за употреба са предоставили експериментални данни и библиографски справки.

Предишните проучвания на Taylor, Burch и други от началото на 1980 г., предоставени от притежателя на лиценз за употреба Elanco, изследват ефикасността на тиамулин за предотвратяване на клиничните симптоми и отделянето на *B. hyodysenteriae* след изкуствена инфекция и в полеви условия. Някои общи коментари за тези проучвания са, че не са докладвани MIC; не е имало период на проследяване след лечението, за да се оценят рецидиви след лечение; и въпреки, че *B. hyodysenteriae* е изолиран от лекуваните животни, броят на вземането на проби и изолациите невинаги са оптимални, за да се направи заключение за пълното елиминиране на патогена.

В експериментални проучвания, проведени от Taylor¹⁴, е важно да се отбележи, че *B. hyodysenteriae* е изолиран от някои животни в дозовите групи от 35 ppm и 40 ppm тиамулин при аутопсия. Това демонстрира, че тези дози не пречат напълно на установяването на *B. hyodysenteriae* при някои прасета, въпреки че са предотвратени клинични признаци и постмортални лезии от експериментална дизентерия при свинете. В друго проучване, проведено от Taylor¹⁵, настъпват рецидиви и *B. hyodysenteriae* е изолиран при някои прасета от групите, лекувани с тиамулин, по време на лечението или в периода на наблюдение след лечението. Дори при 160 ppm *B. hyodysenteriae* се открива в изпражненията до 10 дни след спиране на лечението.

В полевите изпитвания, цитирани от Burch¹⁶, където ефикасността на тиамулин хидрогенфосфат фумарат е изследвана при 20 и 30 ppm в храна в продължение на 4–6 седмици за профилактика и контрол на дизентерията при свинете, при 30 ppm не е установено наличие на *B. hyodysenteriae*. В това изпитване обаче няма наблюдение след лечението.

В клинично полево проучване, проведено през 2005 г., проведено от притежателите на лиценз за употреба SP Veterinaria и Cenavisa, асимптоматичните прасенца от заразено испанско стадо са третирани с тиамулин в храната в доза от 4 mg тиамулин (еквивалентна на 5 mg тиамулин като хидроген фумарат или 100 ppm) на килограм тт дневно в продължение на 2 седмици и са сравнени с отрицателна контролна група. По време на лечението се наблюдава значителна разлика в честотата на диария между третираната група и отрицателната контролна група. Въпреки това диарията се възобновява по време на едноседмичния период след лечението. Рецидивите са значително по-чести в третираната група. Това отговаря на резултатите от горепосочените предишни проучвания.

В това проучване чувствителността на щамове не е изследвана и прицелният патоген не се изолира нито в края на проучването, нито при животните, проявяващи рецидиви. Следователно може да се заключи, че този режим на дозиране (еквивалентен на 5 mg тиамулин като хидроген фумарат на килограм тт дневно в продължение на 14 дни) е ефективен за предотвратяване появата на клинични признаци, но само през периода на лечение и срещу щам с неизвестна чувствителност. Резултатите от това проучване показват, че превантивната употреба без характеризиране на резистентността или чувствителността може да доведе до терапевтичен

¹⁴ Taylor D.J. (1980). Tiamulin in the treatment and prophylaxis of experimental swine dysentery. *The veterinary record*. **106**; 526-528.

¹⁵ Taylor, D.J. (1982). In feed medication with tiamulin in the treatment of experimental swine dysentery. *Proceedings of the 7th IPVS Congress, Mexico City, Mexico*, p47.

¹⁶ Burch D.G. (1982). Tiamulin feed premix in the prevention and control of swine dysentery under farm conditions in the UK. *Vet Rec.* **110**(11):244-246. doi:10.1136/vr.110.11.244

неуспех. Вероятно този дозов режим не елиминира причинителя и благоприятства появата на резистентност.

Вследствие на предишна процедура по сезиране профилактичната употреба е одобрена като част от програма, включваща други мерки по отношение на управлението с цел ликвидиране или контрол на заболяването. Освен това продължителността на приложение е намалена до максимум 4 седмици. Научната литература, предоставена от притежателите на лиценз за употреба, показва, че тези планове за ликвидиране са успешни само когато се предприемат в глобален подход (управление на фермата, добри стопански и хигиена практики, строга дезинфекция, изолиране и характеризирание на патогена, депопулация и т.н.), заедно с по-висока доза тиамулин за по-дълга продължителност на лечение от понастоящем одобрените. Затова тези данни не са сметени за подкрепящи понастоящем одобрения дозов режим за профилактика или метафилактика (когато не е свързан с лечението), засегнат от тази процедура по сезиране.

В заключение, не са предоставени клинични данни или обоснования, които биха могли да подкрепят употребата на тиамулин за профилактика на дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae* в каквато и да било доза. Клинично проучване на метафилактика на дизентерия при свинете (която не е свързана с лечението) в доза от 5 mg тиамулин под формата на хидроген фумарат на килограм тт дневно показва, че този дозов режим е ефикасен само за временно предотвратяване на клинични признаци, но не и за ликвидирането на патогена, което вероятно би довело до селектиране на резистентност към плевромутилин.

3. Оценка на съотношението полза/риск

Въведение

Тиамулин е антибиотик, принадлежащ към плевромутилиновата група. Тези антибиотици се класифицират като важни антимикубни средства за хуманната медицина и като изключително важни антимикубни средства във ветеринарната медицина поради ограничения брой възможности за лечение на дизентерия при свине.

Тази процедура по сезиране е свързана с препоръчителния режим на дозиране за профилактика или метафилактика (несвързана с лечението) на дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae* за ветеринарномедицински продукти, съдържащи тиамулин хидроген фумарат под формата на премикс за медикаментозни фуражи и перорален прах за приложение в храната за прасета.

Оценка на ползите

Одобрените понастоящем дозови режими за лечение и свързаната с тях съпътстваща метафилактика на дизентерия при свинете са извън обхвата на сезирането и не са оценени подкрепящи данни за ефикасността. Следователно съотношението полза/риск на тези режими на дозиране продължава да се счита за положително.

Въз основа на наличните предклинични и клинични данни дозовите режими от 2 mg тиамулин под формата на хидрогенен фумарат на килограм тт дневно за 2 до 4 или 2 до 6 седмици и 5 mg тиамулин под формата на хидрогенфумарат на килограм тт дневно в продължение на 5 до 14 дни са ефективни само временно за предотвратяване на клинични признаци на дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae*. Не може да бъде показано, че тези режими на дозиране гарантират ликвидирането на патогена. Обратно, наблюдаваните рецидиви след лечението могат да обяснят отчасти селекцията на резистентност или за повишена MIC при щамовете, експонирани на тиамулин.

Не са предоставени данни, които да покажат ползата от засегнатите дозови режими като част от план за ликвидиране. За пълно елиминиране на *B. hyodysenteriae* от инфектираните ферми са използвани само по-високи терапевтични дози за по-дълги периоди в комбинация с допълнителни мерки (напр. управление на фермата, добри стопански и хигиена практики, строга дезинфекция, изолиране и характеризирание на патогена, депопулация и др.).

Оценка на риска

Качеството, целевата безопасност на животните, безопасността на потребителите и екологичният риск за съответните ветеринарномедицински продукти не са оценявани в тази процедура по сезиране.

Установен е риск по отношение на дозовите режими за профилактика или метафилактика (когато не е свързан с лечението), който може да се окаже недостатъчен за защита на здравето на животните, и освен това може да допринесе за развитието на антимикробна резистентност. Въз основа на наличните данни *B. hyodysenteriae* не може да бъде елиминиран от инфектирани прасета след прилагане на тиамулин в дозовите режими, които понастоящем са одобрени за профилактика или метафилактика (когато не са свързани с лечението), което води до терапевтичен неуспех и стимулиране на появата на резистентност.

Понижената чувствителност на изолати *B. hyodysenteriae* към тиамулин е причина за безпокойство, тъй като има само ограничен брой налични антимикробни средства за лечение на дизентерия при свинете и широко разпространената резистентност към плевромутилините ще представлява заплаха за здравето на прасетата.

Широк обзор на литературата показва многобройни случаи на резистентност в Европа и по света през последните 20 години. Наблюдавана е значима тенденция за намаляване на чувствителността с времето. Разпространението на мултирезистентни щамове също нараства. Като се има предвид, че развитието на резистентност на *B. hyodysenteriae* се осъществява поетапно, популациите с понижена чувствителност са изложени на риск за допълнително селектиране на силно резистентни бактерии. Многократната експозиция на субинхибиторни концентрации на тиамулин води до развитие на клинична резистентност. Тези дозови режими съответстват на перорално групово лечение за предотвратяване на заболяване при ниски дози за дълъг период от време, което директно ще изложи на експозиция микробиотата на храносмилателния тракт, основният риск от увреждане на храносмилателния тракт по време на курса на лечение.

Плевромутилините, използвани при животни, селектират ген за мултирезистентност *cf* при метицилин-резистентния *Staphylococcus aureus* (MRSA), включително свързан с добитък MRSA (LA-MRSA), който е опасност със зоонотично значение. Генът *cf* медира кръстосаната резистентност към оксазолидинони. Освен това са установени други предизвикващи опасения гени на резистентност като *vga*, които показват резистентност към стрептограмин А. Важно е да се отбележи, че гените *vga* и *cf* може да се намират в мобилни генетични елементи и по този начин са преносими между бактериите и различни бактериални видове.

Като цяло, тези наблюдения потвърждават спешната необходимост от намаляване на риска от резистентност към това критично важно антимикробно средство, за да се запази ефективността му.

Управление на риска или мерки за смекчаването му

За да се ограничи селекционният натиск върху бактериите, трябва да се избягва ненужната употреба. Ограничаването на употребата на перорален тиамулин при дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae*, за лечението и метафилактиката на заболяването в понастоящем

одобрените дозови режими на лечение, ще намали риска от селектиране на резистентност, без да се затрудни ефективното приложение на тези продукти за това показание.

Оценка и заключения относно съотношението полза/риск

Пероралният тиамулин се счита за ефективно лекарство срещу няколко заболявания при прасетата и също така като много важно антимикубно средство за лечение на дизентерия при свинете, причинена от *B. hyodysenteriae*. Удължените периоди на употреба на веществото в субтерапевтични дози за профилактика или метафилактика (които не са свързани с лечението) представляват риск от гледна точка на резистентността и от научна гледна точка няма да бъдат оправдани, като се вземат предвид епидемиологията на болестта, както и настоящата информираност, независимо от необходимостта употребата на антибиотици винаги да се съчетава с подходящи санитарни мерки.

При условие че дозовите режими за профилактика или метафилактика (които не са свързани с лечението) се премахнат и употребата се ограничава до лечението и метафилактиката на дизентерия при свинете в одобрените понастоящем дозови режими на лечение, съотношението полза/риск за ветеринарномедицинските продукти, съдържащи тиамулин хидроген фумарат, под формата на премикс за медикаментозни фуражи и перорален прах за приложение в храна, което да се прилага при прасета, може да продължи да се разглежда като положително.

Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че

- наличните данни показват, че дозовите режими от 2 mg тиамулин под формата на хидрогенен фумарат на килограм тт на ден за 2 до 4 или 2 до 6 седмици и 5 mg тиамулин под формата на хидроген фумарат на килограм тт дневно в продължение на 5 до 14 дни са ефективни само временно за предотвратяване на клинични признаци на дизентерия при свинете;
- с течение на времето е наблюдавана значителна тенденция за понижаване на чувствителността на *B. hyodysenteriae* към тиамулин и е установен риск за селектирането на резистентни щамове;
- за да се ограничи селекционният натиск върху бактериите, трябва да се избягва ненужната употреба на перорален тиамулин при прасета;
- CVMP счита, че цялостното съотношение полза/риск за продуктите по тази процедура остава положително съгласно измененията в продуктовата информация;

CVMP препоръчва изменението на лицензите за употреба на ветеринарномедицинските продукти, съдържащи тиамулин хидроген фумарат, предлагани като премикс за медикаментозни фуражи и перорален прах за употреба в храната за прасета, както е посочено в Приложение I, за които в Приложение III са посочени кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката.

Приложение III

Изменения в съответните точки на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Кратка характеристика на продукта

4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

Прасета:

За лечение и метафилактика, когато заболяването е налице в групата, на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*, чувствителни към тиамулин. Наличието на заболяване в групата трябва да бъде установено, преди да бъде използван продуктът. [...]

4.9 Доза и начин на приложение

Да се изтрие, където е приложимо, всяка конкретна препоръка за дозиране (различна от терапевтичната доза), свързана с профилактиката или метафилактиката на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.

Където е приложимо, да се сменят препоръките за „лечение“ или „лечение и превенция“ с „лечение и метафилактика“.

4.11 Карентен срок/карентни срокове

Да се изтрие, където е приложимо, всеки конкретен карентен срок, свързан с профилактиката или метафилактиката на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.

Етикет

6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Прасета:

За лечение и метафилактика, когато заболяването е налице в групата, на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*, чувствителни към тиамулин. Наличието на заболяване в групата трябва да бъде установено, преди да бъде използван продуктът. [...]

7. МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛОЖЕНИЕ
--

Да се изтрие, където е приложимо, всяка конкретна препоръка за дозиране (различна от терапевтичната доза), свързана с профилактиката или метафилактиката на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.

Където е приложимо, да се сменят препоръките за „лечение“ или „лечение и превенция“ с „лечение и метафилактика“.

8. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ
--

Да се изтрие, където е приложимо, всеки конкретен карентен срок, свързан с профилактиката или метафилактиката на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.

Листовка

4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

Прасета:

За лечение и метафилактика, когато заболяването е налице в групата, на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*, чувствителни към тиамулин. Наличието на заболяване в групата трябва да бъде установено, преди да бъде използван продуктът. [...]

8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Да се изтрие, където е приложимо, всяка конкретна препоръка за дозиране (различна от терапевтичната доза), свързана с профилактиката или метафилактиката на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.

Където е приложимо, да се сменят препоръките за „лечение“ или „лечение и превенция“ с „лечение и метафилактика“.

10. КАРЕНТЕН СРОК/КАРЕНТНИ СРОКОВЕ

Да се изтрие, където е приложимо, всеки конкретен карентен срок, свързан с профилактиката или метафилактиката на дизентерия при свинете, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae*.