

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, obsahů léčivých látek ve veterinárních léčivých přípravcích, živočišných druhů, způsobů podání, držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Rakousko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, králíci	perorální podání
Rakousko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, králíci	perorální podání
Rakousko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Belgie	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Belgie	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	perorální prášek	prasata	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Belgie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Belgie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Bulharsko	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/1000 g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí	perorální podání
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Kypr	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	medikovaný premix	prasata	perorální podání
Kypr	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	medikovaný premix	prasata	perorální podání
Kypr	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	medikovaný premix	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Česká republika	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	perorální prášek	prasata, kur domáci, krůty	perorální podání
Česká republika	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Česká republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská část Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Česká republika	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	perorální prášek pro použití pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty	perorální podání
Česká republika	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty	perorální podání
Česká republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Finsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	perorální prášek	prasata	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Francie	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	6.5 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, králíci	perorální podání
Francie	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	6.5 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, králíci	perorální podání
Francie	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	16.2 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Francie	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	81 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Německo	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	prášek	prasata	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Německo	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	250 mg/g	granule	prasata, kur domácí, krůty	perorální podání
Německo	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Řecko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Řecko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógyppremix sertések számára A.U.V.	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Irsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Irsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Itálie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Itálie	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, králíci	perorální podání
Itálie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Nizozemsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Polsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Polsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Portugalsko	Andres Pintaluba 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)	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Portugalsko	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva jako granulovaný prášek	prasata	perorální podání
Portugalsko	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.	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva jako granulovaný prášek	prasata, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Portugalsko	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	800 mg/g	premix pro medikaci krmiva jako granulovaný prášek	prasata	perorální podání
Portugalsko	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	medikovaný premix pro medikované krmivo	prasata	perorální podání
Portugalsko	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	medikovaný premix pro medikované krmivo	prasata	perorální podání
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Portugalsko	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	medikovaný premix pro medikované krmivo	prasata, kur domácí	perorální podání
Portugalsko	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	medikovaný premix pro medikované krmivo	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Rumunsko	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Rumunsko	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	800 mg/g	premix	prasata, kur domácí	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Rumunsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Rumunsko	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	800 mg/g	premix	prasata	perorální podání
Rumunsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	800 mg/g	premix	prasata, kur domácí, krůty	perorální podání
Slovenská republika	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí	perorální podání
Slovenská republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Španělsko	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, králíci	perorální podání
Španělsko	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Španělsko	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Španělsko	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Španělsko	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva jako granulovaný prášek	prasata, králíci	perorální podání
Španělsko	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva jako jemný bílý prášek	prasata, králíci	perorální podání
Španělsko	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Španělsko	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Španělsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva jako granulovaný prášek	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Španělsko	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva jako granulovaný prášek	prasata	perorální podání
Španělsko	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domáci, krůty, králíci	perorální podání
Španělsko	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	800 mg/g	premix pro medikaci krmiva jako granulovaný prášek	prasata	perorální podání

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druh zvířete	Způsob podání
Španělsko	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata	perorální podání
Spojené království	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Spojené království	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	20 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání
Spojené království	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	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	800 mg/g	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty	perorální podání
Spojené království	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (jako hydrogenfumarát)	100 g/kg	premix pro medikaci krmiva	prasata, kur domácí, krůty, králíci	perorální podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících tiamulin hydrogenfumarát dostupný ve formě premixu pro medikaci krmiva a perorálního prášku pro použití v krmivu při podání prasatům (viz příloha I)

1. Úvod

Tiamulin je bakteriostatické polosyntetické antibiotikum, které patří do skupiny antibiotik zvané pleuromutiliny a které působí na ribosomální úrovni a inhibuje syntézu bakteriálních proteinů. Používá se pouze ve veterinární medicíně. Tiamulin *in vitro* vykazuje aktivitu proti prasečím a ptačím druhům bakterie *Mycoplasma* spp., jakož i proti grampozitivním aerobním bakteriím (streptokokům a stafylokokům), anaerobním bakteriím (klostridiím), gramnegativním anaerobům (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) a gramnegativním aerobům (*Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10% premix pro medikaci krmiva obsahuje 100 mg/g tiamulin hydrogenfumarátu a v Belgii je registrován od 28. srpna 2006 a dodáván na trh společností VMD NV. V roce 2010 byl přípravek podroben postupu přezkoumání výborem CVMP (EMA/V/A/042)¹ podle článku 34 směrnice 2001/82/ES, v jehož důsledku byla pro prasata doporučena následující indikace a režim dávkování:

“Pro léčbu a prevenci, pokud je onemocnění přítomno na úrovni stáda, dysenterie prasat způsobenou *Brachyspira hyodysenteriae* citlivou na tiamulin. Před použitím přípravku je třeba prokázat přítomnost onemocnění ve stádu. [...]”

Dávkování pro léčbu je 5-10 mg tiamulin hydrogenfumarátu (ekvivalent 4,05-8,1 mg tiamulin báze) na kg živé hmotnosti podávaného denně 7 až 10 po sobě jdoucích dní.

Pro prevenci dysenterie prasat způsobenou *B. hyodysenteriae* je dávkování 2 mg tiamulin hydrogenfumarátu (ekvivalent 1,62 mg tiamulin báze) na kg živé hmotnosti podávaného denně po 2 až 4 týdny.

Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva byl registrován decentralizovaným postupem (BE/V/0020/001) v Belgii jako referenčním členském státě. Žádost byla předložena podle čl. 13 odst. 1 směrnice 2001/82/ES (žádost o registraci generického přípravku) a odkazovala se na přípravek Tiamutin 10% premix pro medikaci krmiva jako referenční přípravek schválený v Belgii.

Pro přípravek Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva registrovaný v Belgii je výše zmíněná indikace pro „léčbu a metafylaxi“ (termín „prevence“ přijatý pro referenční přípravek Tiamutin 10% premix má ve svém současném použití význam termínu „metafylaxe“).

V roce 2019 v průběhu prodloužení generického přípravku Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva identifikovala Belgie problém vyžadující opětovné zvážení registrovaného režimu dávkování pro metafylaxi (pokud není spojena s léčbou) dysenterie prasat způsobené *B. hyodysenteriae* citlivou na tiamulin, tj. nízkou dávkou s dlouhým trváním podávání (2 mg tiamulin hydrogenfumarátu (ekvivalent 1,62 mg tiamulin báze) na kg živé hmotnosti podávaného denně po 2 až 4 týdny).

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](#)

Podle nedávné rešerše vědecké literatury²³⁴⁵⁶ se distribuce minimální inhibiční koncentrace (MIC) *B. hyodysenteriae* od první registrace referenčního přípravku změnila a byla hlášeny multirezistentní kmeny *B. hyodysenteriae*. V důsledku toho vzbuzuje přiměřenost doporučeného režimu dávkování pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou) dysenterie prasat způsobenou *B. hyodysenteriae* pochybnosti.

Navíc podle diskusního dokumentu výboru CVMP o použití pleuromutilinů (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ „je třeba dobu trvání léčby omezit na dobu nezbytnou pro vyléčení onemocnění“. Vzhledem k rozšířenosti rezistence *Brachyspira* spp. na pleuromutiliny vyvolávalo dlouhé trvání podávání v rámci metafylaxe či prevence (nesouvisející s léčbou) společně s velmi nízkou dávkou obavy s ohledem na rozvoj antimikrobiální rezistence.

Na základě výše uvedených informací Belgie rozhodla, že režim dávkování pro prevence nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou) již není přiměřený a může ovlivnit poměr přínosů a rizik těchto přípravků.

Bylo zjištěno, že ve členských státech EU je již zmíněný režim dávkování také registrován pro několik veterinárních léčivých přípravků obsahujících tiamulin hydrogenfumarát dostupný ve formě premixu pro medikaci krmiva a perorálního prášku pro použití v krmivu při podání prasatům.

Vzhledem k otázkám popsáných výše a nutnosti jednat na úrovni EU Belgie usoudila, že v zájmu ochrany bezpečnosti zdraví zvířat v EU má být záležitost předána výboru CVMP.

Výbor CVMP byl požádán o posouzení doporučeného dávkování již zmíněných veterinárních léčivých přípravků v rámci metafylaxe (nebo prevence) dysenterie prasat způsobené *B. hyodysenteriae* a o doporučení, zda poměr přínosů a rizik zůstává pro tuto indikaci a dávkování příznivý, a zda mají být rozhodnutí o registraci výše uvedených přípravků zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

V případě veterinárních léčivých přípravků spadajících do tohoto přezkoumání se doporučená dávka v rámci prevence nebo metafylaxe (nesouvisející s léčbou) pohybuje v rozmezí od 2 až 5 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po dobu 5 dní až 6 týdnů. Jeden přípravek má pro prevenci vyšší dávku od 7,5 do 10 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po dobu 21 dní. Dávka doporučená pro léčbu (a související souběžnou metafylaxi) je v rozmezí od 4 do 10 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po dobu až 10 dní. Dávka 2 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti odpovídá přidání 38,5 ppm do konečného krmiva při zvažování příjmu 50 gramů na 10 kg živé hmotnosti.

Za účelem podpoření indikace a dávkovacích režimů, na něž se tento postup přezkoumání zaměřil, několik držitelů rozhodnutí o registraci dodalo chráněné předklinické a klinické údaje, údaje o citlivosti *B. hyodysenteriae* na tiamulin a také vydanou vědeckou literaturu.

Údaje o rezistenci

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](#)

Držitelé rozhodnutí o registraci poskytli chráněné údaje o stanovení MIC tiamulinu proti *B. hyodysenteriae* a také několik vědeckých publikací o mechanismech rezistence. Výbor CVMP usoudil, že údaje o citlivosti z veřejné literatury týkající se zpráv o rezistenci v Evropě a na celém světě i přes rozdílné metodologie a interpretace ukazují, že MIC stoupají. Bylo zahrnuto několik zpráv popisujících mechanismy rezistence, a to zejména tva(A) gen objevený v nedávné době skupinou Card *a kol.* (2018)⁸; a korelaci přítomnosti determinant rezistence se stoupajícími MIC izolátů popsanou skupinou Hampson *a kol.* (2019)⁹. Ačkoli před nedávným kruhovým testem provedeným v EU skupinou Stubberfield *a kol.* (2020)¹⁰ nebyla k dispozici žádná validovaná mikrobiologická interpretační kritéria nebo test citlivosti na antibiotika, mnoho zpráv ukázalo tendenci růstu MIC v průběhu času.

Podle skupiny Pringle *a kol.* (2012)¹¹ se snížená citlivost na tiamulin u *Brachyspira* spp. vyvíjí postupně. Dle autorů je proto pro účely sledování důležitější zvážit rezistenci při nízkých dávkách (nebo sníženou citlivost) než najít izoláty s nejvyššími MIC, neboť rezistence při nízkých dávkách může být prvním krokem k vyšší MIC. V monitorovací studii provedené ve Švédsku za použití stejné metodologie v průběhu dlouhého období byly hlášeny případy klinického selhání spojené s rezistencí.

Dále někteří držitelé rozhodnutí o registraci poskytli údaje o citlivosti ze své vlastní sbírky evropských izolátů. Ačkoli některé pocházely z nedávné doby (2016) a jiné byly starší (2005) a obojí měly omezenou velikost (34, respektive 30 izolátů), bylo zaznamenáno široké rozmezí MIC od 0,25 do > 16 µg/ml. Na tuto variabilitu je třeba myslet při diskutování farmakokinetických/farmakodynamických (FK/FD) modelů.

I přes nedostatek porovnatelných výsledků, neboť do roku 2020 nebyly k dispozici žádné harmonizované metody kultivace, testování antimikrobiální citlivosti a interpretace výsledků (cut-off hodnot a breakpointů), tato pozorování společně potvrzují, že nelze popřít zvýšení a variabilitu MIC společně s vysokým podílem non-wild type kmenů izolátů. Navíc byly v nedávné době prokázány jiné mechanismy rezistence, jako je například tva(A) gen. Jedním důvodem tohoto poklesu citlivosti *B. hyodysenteriae* na tiamulin může být současné používání veterinárních léčivých přípravků, a to zejména v nízkých dávkách a po dlouhá časová období (viz níže, bod Předklinické údaje).

Předklinické údaje

Aby bylo možné opodstatnit indikaci prevence nebo metafylaxe (nesouvisející s léčbou) a odpovídající režimy dávkování 2 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po dobu 2 až 4 týdnů nebo 5 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po dobu 14 dní, dotčení držitelé rozhodnutí o registraci poskytli experimentální údaje a odkazy na literaturu.

Mechanismus působení tiamulinu je dobře popsán, stejně jako mechanismy rezistence.

Držitelé rozhodnutí o registraci SP Veterinaria a Cenavisa poskytli chráněnou farmakokinetickou studii, která byla provedena v roce 2005 na prasatech, jimž bylo podáváno medikované krmivo (286 ppm tiamulin hydrogenfumarátu) dvakrát denně odpovídající dávce 10 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně 14 po sobě jdoucích dní. Léčebná dávka je 2krát až 5krát vyšší než schválená preventivní dávka. Tiamulin byl přítomen v obsahu střeva všech osmi zvířat v rozmezí 0,423–0,599 µg tiamulin báze na gram. Aby bylo možné předpovědět účinnost, byly poskytnuty údaje o citlivosti *B. hyodysenteriae* a byla provedena FK/FD analýza. Údaje o citlivosti *B.*

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

hyodysenteriae byly odebrány v roce 2005, ale nebyly známy žádné podrobnosti o původu izolátů (datum, geografická oblast a zvíře). Byly vypočítány MIC citlivých kmenů: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml a MIC₉₀ = 1 µg/ml. Koncentrace v obsahu střeva měřené validovanou kapalinovou chromatografií s tandemovou hmotnostní spektrometrií (LC-MS/MS) nepřesáhly MIC₉₀ vzorků izolátů *B. hyodysenteriae*.

Držitel rozhodnutí o registraci Elanco poskytl další FK/FD analýzu publikovanou skupinou Burch a Hammer (2013)¹² založenou na údajích ze staré studie reziduí provedené skupinou Anderson (1994)¹³. Koncentrace tiamulinu v obsahu střeva stanovené mikrobiologickou metodou byly měřeny ve 3 skupinách po 5 prasatech krmených krmivem obsahujícím tiamulin v dávce 38,5 ppm, 110 ppm a 220 ppm, respektive 2 mg na kg živé hmotnosti, 6,6 mg na kg živé hmotnosti nebo 13,2 mg na kg živé hmotnosti denně. Koncentrace v obsahu střeva byly pod limitem kvantifikace při 38,5 ppm (dle odhadů autorů odpovídající 0,99 µg/g), 2,84 µg/g při 110 ppm a 8,05 µg/g při 220 ppm. Podle autorů lze očekávat, že tiamulin při 38,5 ppm bude působit inhibičně na většinu wild type izolátů *B. hyodysenteriae*, tj s MIC až do 0,5 µg/ml.

Různé metody dávkování (mikrobiologická analýza *versus* LC-MS/MS) mohou vysvětlit nižší koncentrace v obsahu střev v novější studii při podobných úrovních dávek tiamulinu.

Preventivní léčba rozsáhlé populace zvířat nízkou dávkou po dlouhou dobu podávání byla považována za rozsáhlou expozici, v jejímž důsledku by byla vyselektována rezistence, která by nakonec byla pozorována klinicky. Je možné spekulovat, že dlouho trvající léčba subterapeutickou dávkou může přispět k širokému rozšíření rezistence *Brachyspira* spp. na pleuromutilin.

Výbor CVMP však usoudil, že FK/FD analýzy nejsou přesvědčivé, neboť neexistuje žádné FK/FD kritérium a žádná prahová hodnota validovaná specificky pro tiamulin a *B. hyodysenteriae*. Navíc jednoduché porovnání MIC a koncentrace v obsahu střeva nebylo považováno za relevantní. Tyto údaje nebyly považovány za stěžejní.

Klinické údaje

Aby bylo možné opodstatnit režim dávkování pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou), dotčení držitelé rozhodnutí o registraci poskytli experimentální údaje a odkazy na literaturu.

Historické studie provedené v časných 80. letech 20. století skupinami Taylor, Burch a jinými, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci Elanco, hodnotily účinnost tiamulinu v prevenci klinických známek a vylučování *B. hyodysenteriae* po arteficiální infekci a v terénu. Některé obecné komentáře k těmto studiím uvádějí, že nebyly hlášeny MIC, nebylo provedeno období následného sledování po léčbě, aby bylo možné zhodnotit relaps po léčbě, a ačkoli byla *B. hyodysenteriae* izolována z léčených zvířat, počet odebraných vzorků a izolace nebyly optimální, aby bylo možné pro úplnou eliminaci patogenu udělat závěr.

V experimentálních studiích provedených skupinou Taylor¹⁴ je důležité si povšimnout, že *B. hyodysenteriae* byla z některých zvířat ve skupinách s dávkou tiamulinu 35 ppm a 40 ppm izolována při pitvě. To prokázalo, že tyto dávky zcela nezabránilly usídlení *B. hyodysenteriae* v některých prasatech, ačkoli bylo zabráněno klinickým známkám a lézím dysenterie prasat, objeveným při pitvě. V další studii provedené skupinou Taylor¹⁵ se objevily relapsy a z některých prasat ze skupin léčených

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.

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

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

tiamulinem byla izolována *B. hyodysenteriae* v průběhu podávání léčby nebo v průběhu období sledování po léčbě. *B. hyodysenteriae* byla ve stolici detekována 10 dní po ukončení léčby i při 160 ppm.

V hodnocení v terénních podmínkách, které citovala skupina Burch¹⁶, byla účinnost tiamulin hydrogenfumarátu testována při 20 a 30 ppm v krmivu po 4–6 týdnů pro prevenci a kontrolu dysenterie prasat. Při 30 ppm nebyla objevena žádná *B. hyodysenteriae*. V tomto hodnocení však nebylo provedeno žádné sledování po léčbě.

V klinické terénní studii provedené v roce 2005, kterou poskytli držitelé rozhodnutí o registraci SP Veterinaria a Cenavisa, byla asymptomatická selata z infikovaného španělského stáda léčena tiamulinem v krmivu dávkou 4 mg tiamulinu (ekvivalent 5 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu nebo 100 ppm) na kg živé hmotnosti denně po dobu 2 týdnů a výsledky byly porovnávány s negativní kontrolní skupinou. V průběhu léčby byl mezi léčenou skupinou a negativní kontrolní skupinou pozorován významný rozdíl v incidenci průjmu. Průjem se však objevil v průběhu jednotýdenního období sledování po léčbě. Relapsy byly významně častější v léčené skupině. To je v souladu s výsledky výše uvedených historických studií.

V této studii nebyla citlivost kmenů testována a cílový patogen nebyl izolován ani na konci studie, ani u zvířat s relapsem. Je tedy možné učinit závěr, že tento režim dávkování (ekvivalent 5 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po 14 dní) účinně zabraňoval rozvoji klinických známek, ale činil tak pouze v průběhu léčebného období a proti kmenu neznámé citlivosti. Výsledky této studie dokládají, že preventivní použití bez stanovení rezistence nebo citlivosti může vést k selhání léčby. Je pravděpodobné, že tento režim dávkování neeliminuje způsobující agens a že podporuje rozvoj rezistence.

Po předchozím postupu přezkoumání bylo preventivní použití schváleno jako součást programu, který zahrnoval další opatření v rámci managementu zaměřujícího se na eradikaci nebo kontrolu onemocnění. Dále bylo podávání sníženo na maximálně 4 týdny. Vědecká literatura, kterou poskytli držitelé rozhodnutí o registraci, prokázala, že tyto plány eradikace jsou úspěšné pouze tehdy, pokud jsou vykonávány celkově (řídící procesy na farmě, správná chovatelská praxe a hygienické zásady, striktní dezinfekce, izolace a charakterizace patogenu, depopulace atd.) společně s vyšší dávkou tiamulinu pro delší trvání léčby, než jsou v současné době schváleny. Proto nebyly tyto údaje považovány za údaje podporující režim dávkování v současné době schválený pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou), jímž se zabývá tento postup přezkoumání.

Závěrem lze uvést, že nebyly poskytnuty žádné klinické údaje nebo odůvodnění, které by podporovaly použití tiamulinu pro prevenci dysenterie prasat způsobené *B. hyodysenteriae* v jakékoli dávce. Klinická studie metafylaxe dysenterie prasat (nesouvisející s léčbou) při dávce 5 mg tiamulinu v podobě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně prokázala, že tento režim dávkování byl účinný pouze jako dočasná prevence klinických známek, ale ne jako eradikace patogenu, která by pravděpodobně vedla k selekci rezistence na pleuromutilin.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Tiamulin je antibiotikum patřící do pleuromutilinové skupiny. Tato antibiotika jsou klasifikována jako důležité antimikrobiální látky v humánní medicíně a vysoce důležité antimikrobiální látky ve veterinární medicíně vzhledem k omezenému množství možností léčby dysenterie prasat.

¹⁶ Burch DG. (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

Tento postup přezkoumání se týká doporučeného režimu dávkování pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou) dysenterie prasat způsobené *B. hyodysenteriae* u veterinárních léčivých přípravků obsahujících tiamulin hydrogenfumarát dodávaný ve formě premixu pro medikaci krmiva a perorálního prášku pro použití v krmivu při podání prasatům.

Vyhodnocení přínosů

V současné době registrované režimy dávkování pro léčbu a související souběžnou metafylaxi dysenterie prasat byly mimo rozsah tohoto postupu přezkoumání a podpůrné údaje vztahující se k účinnosti nebyly hodnoceny. V souladu s tím poměr přínosů a rizik těchto režimů dávkování zůstává považován za příznivý.

Na základě dostupných předklinických a klinických údajů jsou režimy dávkování 2 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po 2 až 4 nebo 2 až 6 týdnů a 5 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kg živé hmotnosti denně po 5 až 14 dní účinné pouze pro dočasnou prevenci klinických známek dysenterie prasat způsobené *B. hyodysenteriae*. Nebylo možné prokázat, že tyto režimy dávkování zajišťují eradikaci patogenu. Naopak by mohly relapsy po léčbě pozorované u kmenů vystavených tiamulinu částečně vysvětlit selekci rezistence nebo zvýšenou MIC.

Nebyly poskytnuty žádné údaje, které by prokázaly přínos dotčených režimů dávkování v rámci plánu eradikace. Pouze vyšší dávky léčby po delší dobu v kombinaci s dalšími opatřeními (např. řídicími procesy na farmě, správnou chovatelskou praxí a hygienickými zásadami, striktní dezinfekcí, izolací a charakterizací patogenu, depopulací atd.) byly úspěšně použity pro úplnou eliminaci *B. hyodysenteriae* z infikovaných farem.

Hodnocení rizik

V rámci tohoto postupu přezkoumání nebyly hodnoceny kvalita, bezpečnost pro cílové druhy zvířat, bezpečnost pro uživatele, bezpečnost pro spotřebitele a riziko pro životní prostředí dotčených veterinárních léčivých přípravků.

Bylo identifikováno riziko týkající se režimů dávkování pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou), které nemusí dostatečně chránit zdraví zvířat a navíc mohou přispět k rozvoji rezistence vůči antimikrobiálním látkám. Na základě dostupných údajů nemůže být *B. hyodysenteriae* eliminována z infikovaných prasat podáváním tiamulinu v režimech dávkování v současné době schválených pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou) a může tedy vést k selhání léčby a podporovat rozvoj rezistence.

Snížená citlivost izolátů *B. hyodysenteriae* na tiamulin vyvolává obavy, neboť pro léčbu dysenterie prasat je k dispozici pouze omezený počet antimikrobiálních látek a rozšíření rezistence na pleuromutiliny by mohlo pro prasata představovat zdravotní riziko.

Velký přehled literatury za posledních 20 let ukázal četné případy rezistence v Evropě i na celém světě. Byl pozorován významný trend ve snížení citlivosti v průběhu času. Také stoupá prevalence multirezistentních kmenů. Vzhledem k tomu, že k rozvoji rezistence *B. hyodysenteriae* dochází postupně, populace se sníženou citlivostí jsou ohroženy další selekcí vysoce rezistentních bakterií. Opakovaná expozice subinhibičním koncentracím tiamulinu vede k rozvoji klinické rezistence. Tyto režimy dávkování odpovídají perorální skupině léčby zabraňující onemocnění při nízké dávce po delší trvání léčby, které v průběhu léčby přímo vystaví riziku mikrobiota trávicího traktu, hlavní ohrožený rezervoár.

Používání pleuromutilinu u zvířat selektuje gen multilékové rezistence cfr u methicilin-rezistentního *Staphylococcus aureus* (MRSA) včetně MRSA u hospodářských zvířat (LA-MRSA), což je riziko zoonotického významu. Gen cfr zprostředkovává zkříženou rezistenci na oxazolidinony. Byly také identifikovány další dotčené geny rezistence, např. vga, které nesou rezistenci na streptogramin A. Je

důležité poznamenat, že geny vga a cfr mohou být umístěny v mobilním genetickém materiálu a mohou být tedy přenášeny mezi bakteriemi a různými bakteriálními druhy.

Společně tato pozorování potvrzují naléhavou potřebu snížit riziko rezistence na tuto kriticky významnou antimikrobiální látku, aby byla uchována její účinnost.

Opatření k řízení nebo zmírnění rizik

Aby byl omezen selekční tlak na bakterie, má se předcházet nepotřebnému použití. Omezení použití perorálního tiamulinu u prasat na použití proti dysenterii prasat způsobené *B. hyodysenteriae* na léčbu a metafylaxi onemocnění při současně registrovaných léčebných režimech dávkování by snížilo riziko selekce rezistence bez narušení účinného použití těchto přípravků v dané indikaci.

Hodnocení a závěry týkající se poměru přínosů a rizik

Perorální tiamulin je považován za léčivý přípravek účinný proti několika onemocněním u prasat a také za vysoce důležitou antimikrobiální látku v léčbě dysenterie prasat způsobené *B. hyodysenteriae*. Prodloužené období použití této látky v subterapeutických dávkách pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou) představuje riziko z pohledu rezistence a z vědeckého hlediska není možné je odůvodnit, pokud se vezme v potaz epidemiologie onemocnění a současný stav poznání týkající se potřeby vždy kombinovat použití antibiotik a vhodných hygienických opatření.

Pokud budou režimy dávkování pro prevenci nebo metafylaxi (nesouvisející s léčbou) odstraněny a použití omezeno na léčbu a metafylaxi dysenterie prasat v současně registrovaných léčebných režimech dávkování, poměr přínosů a rizik veterinárních léčivých přípravků obsahujících tiamulin hydrogenfumarát dodávaný ve formě premixu pro medikaci krmiva a perorálního prášku pro použití v krmivu pro podání prasatům může i nadále být považován za příznivý.

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- dostupné údaje prokázaly, že režimy dávkování 2 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kilogram živé hmotnosti denně po 2 až 4 nebo 2 až 6 týdnů a 5 mg tiamulinu ve formě hydrogenfumarátu na kilogram živé hmotnosti denně po 5 až 14 dní byly účinné pouze pro dočasnou prevenci klinických známek dysenterie prasat,
- v průběhu času byl pozorován významný trend snížení citlivosti *B. hyodysenteriae* na tiamulin a bylo identifikováno riziko selekce rezistentních kmenů,
- je třeba omezit selekční tlak na bakterie vyhýbáním se nepotřebnému použití perorálního podání tiamulinu u prasat,
- výbor CVMP usoudil, že celkový poměr přínosů a rizik je u přípravků zahrnutých do tohoto postupu i nadále příznivý pod podmínkou, že budou provedeny změny v informacích o přípravku,

výbor CVMP doporučil změnu registrace pro veterinární léčivé přípravky obsahující tiamulin hydrogenfumarát dodávaný ve formě premixu pro medikaci krmiva a perorálního prášku pro použití v krmivu pro podání prasatům uvedené v příloze I, jejichž souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III.

Příloha III

Změny odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace

Souhrn údajů o přípravku

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

prasata:

Pro léčbu a metafylaxi dysenterie prasat způsobenou *Brachyspira hyodysenteriae* citlivou na tiamulin, pokud je onemocnění přítomno ve skupině. Před použitím přípravku musí být přítomnost onemocnění ve skupině prokázána. [...]

4.9 Podávané množství a způsob podání

V případě potřeby vymažte jakékoli specifické doporučení dávkování (lišící se od léčebné dávky) související s prevencí nebo metafylaxí dysenterie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae*.

V případě potřeby nahraďte doporučení pro „léčbu“ nebo „léčbu a prevenci“ termínem „léčbu a metafylaxi“.

4.11 Ochranná(é) lhůta(y)

V případě potřeby vymažte jakoukoli specifickou ochrannou lhůtu související s prevencí nebo metafylaxí dysenterie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae*.

Označení na obalu

6. INDIKACE

prasata:

Pro léčbu a metafylaxi dysenterie prasat způsobenou *Brachyspira hyodysenteriae* citlivou na tiamulin, pokud je onemocnění přítomno ve skupině. Před použitím přípravku musí být přítomnost onemocnění ve skupině prokázána. [...]

7. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

V případě potřeby vymažte jakékoli specifické doporučení dávkování (lišící se od léčebné dávky) související s prevencí nebo metafylaxí dysenterie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae*.

V případě potřeby nahraďte doporučení pro „léčbu“ nebo „léčbu a prevenci“ termínem „léčbu a metafylaxi“.

8. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

V případě potřeby vymažte jakoukoli specifickou ochrannou lhůtu související s prevencí nebo metafylaxí dysenterie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae*.

Příbalová informace

4. INDIKACE

prasata:

Pro léčbu a metafylaxi dysenterie prasat způsobenou *Brachyspira hyodysenteriae* citlivou na tiamulin, pokud je onemocnění přítomno ve skupině. Před použitím přípravku musí být přítomnost onemocnění ve skupině prokázána. [...]

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

V případě potřeby vymažte jakékoli specifické doporučení dávkování (lišící se od léčebné dávky) související s prevencí nebo metafylaxí dysenterie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae*.

V případě potřeby nahradte doporučení pro „léčbu“ nebo „léčbu a prevenci“ termínem „léčbu a metafylaxi“.

10. OCHRANNÁ(É) LHŮTA(Y)

V případě potřeby vymažte jakoukoli specifickou ochrannou lhůtu související s prevencí nebo metafylaxí dysenterie prasat způsobené *Brachyspira hyodysenteriae*.