

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, την περιεκτικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τα ζωικά είδη, τις οδούς χορήγησης και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Αυστρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πόσιμη κόνις	Χοίροι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Βέλγιο	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Βέλγιο	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/1000 g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες	Από στόματος χρήση
Βουλγαρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Κύπρος	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Φαρμακούχο πρόμιγμα	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Φαρμακούχο πρόμιγμα	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Κύπρος	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Φαρμακούχο πρόμιγμα	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πόσιμη κόνις	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Τσεχική Δημοκρατία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πόσιμη κόνις για χρήση σε φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Δανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Φινλανδία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πόσιμη κόνις	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	6.5 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Γαλλία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	6.5 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	16.2 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Γαλλία	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	81 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γερμανία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Κόνις	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	250 mg/g	Κοκκία	Χοίροι, όρνιας, ινδόνιθες	Από στόματος χρήση
Γερμανία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιας, ινδόνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιας, ινδόνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ελλάδα	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιας, ινδόνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ουγγαρία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ιρλανδία	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ιταλία	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Μάλτα	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Κάτω Χώρες	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Πολωνία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	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)	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή με τη μορφή κοκκιδίων	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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.	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή με τη μορφή κοκκιδίων	Χοίροι, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	800 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή με τη μορφή κοκκιδίων	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Φαρμακούχο πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Φαρμακούχο πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré- mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Φαρμακούχο πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Φαρμακούχο πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ρουμανία	Pasteur - Filiala Filipești de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipești de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	800 mg/g	Πρόμιγμα	Χοίροι, όρνιθες	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	800 mg/g	Πρόμιγμα	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ρουμανία	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	800 mg/g	Πρόμιγμα	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες	Από στόματος χρήση
Σλοβακική Δημοκρατία	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σλοβακική Δημοκρατία	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή με τη μορφή κοκκιδίων	Χοίροι, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωτροφή με τη μορφή λευκής κόνεως	Χοίροι, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωτροφή με τη μορφή κοκκιδίων	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή με τη μορφή κοκκιδίων	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	800 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή με τη μορφή κοκκιδίων	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ισπανία	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	20 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	800 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Τιαμουλίνη (όξινη φουμαρική)	100 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες, κόνικλοι	Από στόματος χρήση

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν όξινη φουμαρική τιαμουλίνη υπό μορφή προμίγματος για φαρμακούχο ζωοτροφή και πόσιμης κόνεως για προσθήκη στην τροφή χοίρων (βλ. Παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η τιαμουλίνη είναι βακτηριοστατικό ημισυνθετικό αντιβιοτικό της ομάδας των πλευρομουτιλινών και δρα σε επίπεδο ριβοσωμάτων αναστέλλοντας τη σύνθεση πρωτεϊνών στα βακτήρια. Χρησιμοποιείται μόνο σε κτηνιατρικά φάρμακα. Η τιαμουλίνη έχει επιδείξει *in vitro* δραστηριότητα έναντι ειδών μυκοπλάσματος των χοίρων και των πτηνών, καθώς και έναντι θετικών κατά gram αερόβιων (στρεπτόκοκκοι και σταφυλόκοκκοι), αναερόβιων (κλωστρίδια), αρνητικών κατά gram αναερόβιων (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), και αρνητικών κατά gram αερόβιων βακτηρίων (*Actinobacillus pleuropneumoniae* και *Pasteurella multocida*).

Το Tiamutin 10% Premix, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή περιέχει 100 mg/g όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης και έλαβε άδεια κυκλοφορίας στο Βέλγιο στις 28 Αυγούστου 2006. Διατίθεται στην αγορά από την VMD NV. Το 2010, το προϊόν αποτέλεσε αντικείμενο διαδικασίας παραπομπής την οποία κίνησε η CVMP (ΕΜΕΑ/V/A/042)¹ δυνάμει του άρθρου 34 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, αποτέλεσμα της οποίας ήταν η σύσταση της ακόλουθης ένδειξης και του αντίστοιχου δοσολογικού σχήματος για χοίρους:

«Για τη θεραπεία και πρόληψη της δυσεντερίας των χοίρων, σε περιπτώσεις ύπαρξης της νόσου σε επίπεδο κοπαδιού, που προκαλείται από ευαίσθητο στην τιαμουλίνη βακτήριο *Brachyspira hyodysenteriae*. Η παρουσία της νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος. [...]»

Η δοσολογία για τη θεραπεία είναι 5-10 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα (που αντιστοιχούν σε 4,05-8,1 mg βάσης τιαμουλίνης) ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα επί 7 έως 10 διαδοχικές ημέρες.

Για την πρόληψη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το βακτήριο *B. hyodysenteriae*, η δοσολογία είναι 2 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα (που αντιστοιχούν σε 1,62 mg βάσης τιαμουλίνης) ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα επί 2 έως 4 εβδομάδες.

Το Vetmulin 100 g/kg πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή εγκρίθηκε μέσω αποκεντρωμένης διαδικασίας (BE/V/0020/001) με το Βέλγιο ως κράτος μέλος αναφοράς. Η αίτηση υποβλήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ (αίτηση για γενόσημο προϊόν), αναφέροντας ως προϊόν αναφοράς το Tiamutin 10% Premix, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή, που εγκρίθηκε στο Βέλγιο.

Για το εγκεκριμένο στο Βέλγιο Vetmulin 100 g/kg πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή, η προαναφερόμενη ένδειξη είναι «θεραπεία και μεταφύλαξη» (ο όρος «πρόληψη» που έγινε αποδεκτός για το προϊόν αναφοράς Tiamutin 10% premix, στην τρέχουσα χρήση του έχει την έννοια του όρου «μεταφύλαξη»).

Το 2019, κατά τη διάρκεια της διαδικασίας ανανέωσης της άδειας του γενόσημου προϊόντος Vetmulin 100 g/kg πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή, το Βέλγιο διαπίστωσε ένα ζήτημα που έρχζε επανεξέτασης του εγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος για μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη

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](#)

θεραπεία) σε περιπτώσεις δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το ευαίσθητο στην τιαμουλίνη βακτήριο *B. hyodysenteriae*, ήτοι της χαμηλής δόσης με μακρά διάρκεια χορήγησης (2 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα (που αντιστοιχούν σε 1,62 mg βάσης τιαμουλίνης) ανά κιλό σωματικού βάρους χορηγούμενα επί 2 έως 4 εβδομάδες.

Σύμφωνα με την πρόσφατη επιστημονική βιβλιογραφία²³⁴⁵⁶, η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση κατανομής του *B. hyodysenteriae* έχει αλλάξει μετά την πρώτη έγκριση του προϊόντος αναφοράς και έχουν αναφερθεί στελέχη του *B. hyodysenteriae* με πολλαπλή αντοχή. Το γεγονός αυτό ήγειρε αμφιβολίες σχετικά με την επάρκεια του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *B. hyodysenteriae*.

Επιπλέον, σύμφωνα με το έγγραφο προβληματισμού της CVMP σχετικά με τη χρήση των πλευρομουτιλινών (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, η «*διάρκεια της θεραπείας πρέπει να περιορίζεται στον χρόνο που απαιτείται για τη θεραπεία των νόσων*». Λαμβανομένης υπόψη της εκτεταμένης αντοχής του *Brachyspira* spp στις πλευρομουτιλίνες, της μακράς διάρκειας χορήγησης για τη μεταφύλαξη ή πρόληψη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) και της πολύ χαμηλής δόσης, ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής στα αντιμικροβιακά ήγειρε ανησυχίες.

Με βάση τις προαναφερθείσες πληροφορίες, το Βέλγιο έκρινε ότι το δοσολογικό σχήμα για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) δεν είναι πλέον κατάλληλο και ενδέχεται να επηρεάσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω προϊόντων.

Επισημάνθηκε ότι σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ το προαναφερόμενο δοσολογικό σχήμα είναι εγκεκριμένο και για αρκετά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη φουμαρική τιαμουλίνη με τη μορφή προμίγματος για φαρμακούχο ζωοτροφή και πόσιμης κόνεως για προσθήκη στην τροφή χοίρων.

Λαμβανομένων υπόψη των στοιχείων που περιγράφηκαν ανωτέρω και της αναγκαιότητας λήψης μέτρων σε επίπεδο ΕΕ, το Βέλγιο έκρινε ότι το ζήτημα πρέπει να παραπεμφθεί στη CVMP προς το συμφέρον της προστασίας της υγείας των ζώων στην Ένωση.

Ζητήθηκε από τη CVMP να εξετάσει τη συνιστώμενη δοσολογία για τη μεταφύλαξη (ή πρόληψη) της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το βακτήριο *B. hyodysenteriae* για τα προαναφερόμενα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και να κρίνει εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική για τη συγκεκριμένη ένδειξη και δοσολογία, καθώς και εάν οι άδειες κυκλοφορίας των προαναφερόμενων φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να αποσυρθούν.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Σε ό,τι αφορά τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία εμπίπτουν στον σκοπό της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, η συνιστώμενη δόση για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) κυμαίνεται από 2 έως 5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους για 5 ημέρες έως 6 εβδομάδες. Ένα προϊόν περιέχει μεγαλύτερη δόση για την πρόληψη, που

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](#)

κυμαίνεται από 7,5 έως 10 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 21 ημέρες. Η συνιστώμενη θεραπευτική δόση (και αντιστοίχως, η συντρέχουσα μεταφύλαξη) κυμαίνεται από 4 έως 10 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους για διάστημα έως 10 ημερών. Εάν ληφθεί υπόψη ότι το ζώο προσλαμβάνει 50 γραμμάρια τροφής ανά 10 kg σωματικού βάρους, η δόση των 2 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους αντιστοιχεί σε μια αναλογία ενσωμάτωσης στη ζωοτροφή της τάξεως των 38,5 ppm.

Για την υποστήριξη των ενδείξεων και των δοσολογικών σχημάτων που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής, αρκετοί κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υπέβαλαν αποκλειστικά προκλινικά και κλινικά δεδομένα, δεδομένα για την ευαισθησία του *B. hyodysenteriae* στην τιαμουλίνη, καθώς και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία.

Δεδομένα σχετικά με την αντοχή

Οι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλαν αποκλειστικά δεδομένα σχετικά με τον προσδιορισμό της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) της τιαμουλίνης έναντι του *B. hyodysenteriae*, καθώς και αρκετές επιστημονικές δημοσιεύσεις για τους μηχανισμούς ανάπτυξης αντοχής. Η CVMP έκρινε ότι τα δεδομένα για την ευαισθησία από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία με αναφορές ανάπτυξης αντοχής στην Ευρώπη και παγκοσμίως, παρά την ασυμφωνία στις μεθόδους και τις ερμηνείες, έδειξαν αυξανόμενη ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC). Υπήρξαν αρκετές αναφορές που περιέγραφαν μηχανισμούς ανάπτυξης αντοχής, κυρίως του γονιδίου *tna(A)* που ανακαλύφθηκε πρόσφατα από τους Card *et al.* (2018)⁸, αλλά και τον συσχετισμό των παραγόντων που επηρεάζουν την αντοχή με την αυξημένη ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) των απομονωθέντων στελεχών, όπως περιγράφεται από τους Hampson *et al.* (2019)⁹. Καίτοι δεν υπήρχε κανένα επικυρωμένο κριτήριο μικροβιολογικής ερμηνείας και καμία δοκιμή ευαισθησίας των αντιβιοτικών πριν από την πρόσφατη πανευρωπαϊκή δοκιμή που διενεργήθηκε από τους Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, ωστόσο πολλές αναφορές έδειξαν μια τάση αύξησης της MIC με την πάροδο του χρόνου.

Σύμφωνα με τους Pringle *et al.* (2012)¹¹, το βακτήριο *Brachyspira* spp. αναπτύσσει σταδιακά μειωμένη ευαισθησία στην τιαμουλίνη. Ως εκ τούτου, οι συγγραφείς έκριναν ότι είναι πιο σημαντικό, για λόγους παρακολούθησης, να εξεταστεί το χαμηλό επίπεδο αντοχής (ή η μειωμένη ευαισθησία) παρά να εντοπιστούν τα απομονωθέντα στελέχη με την υψηλότερη ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση, καθώς το χαμηλό επίπεδο αντοχής θα μπορούσε να είναι το πρώτο βήμα για την επίτευξη υψηλότερης ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης. Σε μια μελέτη παρακολούθησης που διενεργήθηκε στη Σουηδία για μεγάλο χρονικό διάστημα με την ίδια μέθοδο, αναφέρθηκαν περιστατικά κλινικής αστοχίας σχετιζόμενα με την αντοχή.

Επιπλέον, ορισμένοι κάτοχοι της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλαν δεδομένα ευαισθησίας από τις δικές τους συλλογές ευρωπαϊκών απομονωθέντων στελεχών. Ενώ ορισμένα από αυτά ήταν πρόσφατα (2016) ενώ άλλα ήταν παλαιότερα (2005), αμφότερα είχαν περιορισμένο μέγεθος (34 και 30 απομονωθέντα στελέχη, αντίστοιχα) και παρατηρήθηκε ευρύ φάσμα ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων, από 0,25 έως >16 µg/mL. Η μεταβλητότητα αυτή πρέπει να ληφθεί υπόψη στις συζητήσεις για τα μοντέλα φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής (PK/PD).

Συνολικά, οι παρατηρήσεις αυτές επιβεβαιώνουν ότι παρά την έλλειψη συγκρισιμότητας μεταξύ των αποτελεσμάτων, λόγω έλλειψης εναρμονισμένης μεθόδου καλλιέργειας, δοκιμών ευαισθησίας σε

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

αντιμικροβιακούς παράγοντες και ερμηνείας των αποτελεσμάτων (τιμές διαχωρισμού και όρια ευαισθησίας) έως το 2020, η αύξηση και η μεταβλητότητα των MIC σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό απομονωθέντων στελεχών μη άγριου τύπου δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Επιπροσθέτως, προσφάτως έχουν καταδειχθεί διαφορετικοί μηχανισμοί αντοχής, όπως το γονίδιο *tva*(A). Ένας από τους λόγους για τη συγκεκριμένη μείωση της ευαισθησίας του *B. hyodysenteriae* στην tiaμουλίνη θα μπορούσε να είναι η επί του παρόντος χρήση των υπό εξέταση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ειδικότερα σε χαμηλές δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα (βλ. ακολούθως, παράγραφο «Προκλινικά δεδομένα»).

Προκλινικά δεδομένα

Για την τεκμηρίωση της ένδειξης για την πρόληψη ή τη μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) και του αντίστοιχου δοσολογικού σχήματος των 2 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 2 έως 4 εβδομάδες ή 5 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 14 ημέρες, υποβλήθηκαν εμπειρικά δεδομένα και βιβλιογραφικές αναφορές από τους ενδιαφερόμενους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας.

Ο μηχανισμός δράσης της tiaμουλίνης έχει περιγραφεί επαρκώς, όπως και οι μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής.

Η αποκλειστική φαρμακοκινητική μελέτη που υποβλήθηκε από τους KAK SP Veterinaria και Cenavisa, διενεργήθηκε το 2005 σε χοίρους που έλαβαν φαρμακούχο ζωοτροφή (286 ppm όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης) δύο φορές την ημέρα, δόση που αντιστοιχεί σε 10 mg όξινης φουμαρικής tiaμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 14 διαδοχικές ημέρες. Η δόση της θεραπείας είναι 2 έως 5 φορές υψηλότερη από την εγκεκριμένη προληπτική δόση. Η tiaμουλίνη ανιχνεύθηκε σε περιεχόμενα του παχέος εντέρου (κόλον) και στα 8 ζώα, σε ποσότητα μεταξύ 0,423–0,599 μg βάσης tiaμουλίνης ανά γραμμάριο περιεχομένου. Για την πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας, υποβλήθηκαν δεδομένα ευαισθησίας για το βακτήριο *B. hyodysenteriae* και διενεργήθηκε φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση. Τα δεδομένα ευαισθησίας για το βακτήριο *B. hyodysenteriae* συλλέχθηκαν το 2005 αλλά οι λεπτομέρειες σχετικά με την προέλευση των απομονωθέντων στελεχών ήταν άγνωστες (ημερομηνία, γεωγραφική περιοχή και ζώα). Υπολογίστηκε η MIC των ευαίσθητων στελεχών: MIC₅₀ = 0,25 μg/mL και MIC₉₀ = 1 μg/mL. Οι συγκεντρώσεις στο περιεχόμενο του κόλον που μετρήθηκαν με επικυρωμένη μέθοδο υγρής χρωματογραφίας / διδυμης φασματομετρίας μαζών (LC-MS/MS) δεν υπερέβαιναν την MIC₉₀ των δειγμάτων απομονωθέντων στελεχών *B. hyodysenteriae*.

Η Elanco, ένας από τους KAK, υπέβαλε μία άλλη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική ανάλυση που δημοσιεύθηκε από τους Burch and Hammer (2013)¹² με βάση τα δεδομένα μιας παλιάς μελέτης καταλοίπων που διενεργήθηκε από τον Anderson (1994)¹³. Οι συγκεντρώσεις tiaμουλίνης στο περιεχόμενο του κόλον όπως προσδιορίστηκαν με μικροβιολογική μέθοδο, μετρήθηκαν σε 3 ομάδες των 5 χοίρων που λάμβαναν ζωοτροφή με tiaμουλίνη σε δόση 38,5 ppm, 110 ppm και 220 ppm ή 2 mg, 6,6 mg και 13,2 mg ανά κιλό σωματικού βάρους την ημέρα, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις στο περιεχόμενο του κόλον ήταν κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης των 38,5 ppm (υπολογιζόμενες από τους συγγραφείς σε 0,99 μg/g), 2,84 μg/g στα 110 ppm και 8,05 μg/g στα 220 ppm. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η tiaμουλίνη σε δόση 38,5 ppm σε ζωοτροφή αναμενόταν να έχει ανασταλτική δράση για τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη του *B. Hyodysenteriae* άγριου τύπου, ήτοι MIC έως 0,5 μg/mL.

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.

Οι διάφορες μέθοδοι δοσολογίας (μικροβιολογική ανάλυση έναντι LC-MS/MS) αποσαφηνίζουν ενδεχομένως στην πιο πρόσφατη μελέτη με παρόμοια επίπεδα δόσης τιαμουλίνης τις χαμηλότερες συγκεντρώσεις στο περιεχόμενο του κόλον.

Η προληπτική θεραπεία μεγάλου πληθυσμού ζώων με χαμηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα θεωρήθηκε ότι αποτελεί υψηλή έκθεση η οποία μπορεί να προκαλέσει την ανάπτυξη αντοχής, η οποία αντοχή θα παρατηρηθεί εν τέλει κλινικά. Πιθανολογείται ότι η μεγάλη διάρκεια της θεραπείας με υποθεραπευτική δόση ενδέχεται να συμβάλλει στην εκτεταμένη αντοχή του βακτηρίου *Brachyspira* spp στις πλευρομουτιλίνες.

Παρ' όλα αυτά, η CVMP έκρινε ότι οι φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές αναλύσεις δεν είναι καθοριστικές καθώς δεν υπάρχει κανένα φαρμακοκινητικό/φαρμακοδυναμικό κριτήριο και δεν τεκμηριώθηκε καμία τιμή κατωφλίου ειδικά για την τιαμουλίνη και το *B. hyodysenteriae*. Επιπλέον, η απλή σύγκριση των MIC στις συγκεντρώσεις του περιεχομένου του κόλον κρίθηκε αλυσιτελής. Τα δεδομένα αυτά δεν θεωρήθηκαν βασικά.

Κλινικά δεδομένα

Για την τεκμηρίωση του δοσολογικού σχήματος πρόληψης ή μεταφύλαξης (μη σχετιζόμενης με τη θεραπεία), οι ενδιαφερόμενοι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας υπέβαλαν πειραματικά δεδομένα και βιβλιογραφικές παραπομπές.

Οι ιστορικές μελέτες των Taylor, Burch and others από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, τις οποίες υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας Elanco, διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα της τιαμουλίνης στην πρόληψη των κλινικών ενδείξεων και της απέκκρισης του *B. hyodysenteriae* μετά από τεχνητή λοίμωξη και υπό πραγματικές συνθήκες. Ορισμένα από τα γενικά σχόλια για αυτές τις μελέτες είναι η μη αναφορά των ελάχιστων ανασταλτικών συγκεντρώσεων (MIC), η έλλειψη περιόδου παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας για την αξιολόγηση των υποτροπών μετά τη θεραπεία και ότι, παρόλο που το *B. hyodysenteriae* απομονώθηκε σε υπό θεραπεία ζώα, το μέγεθος της δειγματοληψίας και των απομονωθέντων στελεχών δεν ήταν πάντα τα βέλτιστα για την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με την πλήρη εξάλειψη του παθογόνου.

Στις πειραματικές μελέτες που διενεργήθηκαν από τον Taylor¹⁴, αξίζει να σημειωθεί ότι το *B. hyodysenteriae* απομονώθηκε σε ορισμένα ζώα στις ομάδες των 35 ppm και 40 ppm τιαμουλίνης κατά τη νεκροψία. Αυτό κατέδειξε ότι οι εν λόγω δόσεις δεν προλαμβάνουν πλήρως την εγκαθίδρυση του *B. hyodysenteriae* σε ορισμένους χοίρους, παρότι οι κλινικές ενδείξεις και οι νεκροσκοπικές αλλοιώσεις πειραματικής δυσεντερίας χοίρων είχαν προληφθεί. Σε μια άλλη μελέτη που διενεργήθηκε από τον Taylor¹⁵, παρατηρήθηκαν υποτροπές και το *B. hyodysenteriae* απομονώθηκε σε ορισμένους χοίρους της ομάδας που έλαβε θεραπεία με τιαμουλίνη κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ή στη φάση παρατήρησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Ακόμη και με τη δόση των 160 ppm, το *B. hyodysenteriae* ανιχνεύθηκε στα κόπρανα 10 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Στις μελέτες σε πραγματικές συνθήκες που διενεργήθηκαν από τον Burch¹⁶, όπου η αποτελεσματικότητα της όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης εξετάστηκε με 20 και 30 ppm σε ζωοτροφή επί 4-6 εβδομάδες για την πρόληψη και τον έλεγχο της δυσεντερίας των χοίρων, δεν ανιχνεύθηκε καθόλου το βακτήριο *B. hyodysenteriae* με τη δόση των 30 ppm. Ωστόσο, η εν λόγω δοκιμή δεν προέβλεπε την παρακολούθηση μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

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 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

Σε μια κλινική μελέτη που διενεργήθηκε το 2005, η οποία υποβλήθηκε από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας SP Veterinaria και Cenavisa, ασυμπτωματικά χοιρίδια από ένα προσβεβλημένο κοπάδι στην Ισπανία υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τιαμουλίνη σε ζωοτροφή με δόση 4 mg τιαμουλίνης την ημέρα (που αντιστοιχούν σε 5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης, ή 100 ppm) ανά κιλό σωματικού βάρους επί 2 εβδομάδες και συγκρίθηκαν με ομάδα αρνητικών μαρτύρων. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης διάρροιας μεταξύ της υπό θεραπεία ομάδας και της ομάδας αρνητικών μαρτύρων. Ωστόσο, η διάρροια συνεχίστηκε και κατά τη διάρκεια της εβδομάδας που ακολούθησε την ολοκλήρωση της θεραπείας. Οι υποτροπές ήταν σημαντικά συχνότερες στην υπό θεραπεία ομάδα. Το γεγονός αυτό συνάδει με τα αποτελέσματα των προαναφερθεισών ιστορικών μελετών.

Σε αυτήν τη μελέτη, η ευαισθησία των στελεχών δεν αξιολογήθηκε και το παθογόνο-στόχος δεν απομονώθηκε ούτε στο τέλος της μελέτης ούτε στα ζώα που εμφάνισαν υποτροπή. Κατά συνέπεια, θα μπορούσε να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα (που αντιστοιχεί σε 5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 14 ημέρες) ήταν αποτελεσματικό στην πρόληψη της εμφάνισης κλινικών ενδείξεων, μόνο όμως κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έναντι στελέχους άγνωστης ευαισθησίας. Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης κατέδειξαν ότι η προληπτική χρήση χωρίς τον χαρακτηρισμό της αντοχής ή της ευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε θεραπευτική αστοχία. Είναι πιθανόν το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα να μην εξαλείφει τον αιτιολογικό παράγοντα και να ευνοεί την εμφάνιση αντοχής.

Μετά την προηγούμενη διαδικασία παραπομπής, η προληπτική χρήση εγκρίθηκε στο πλαίσιο προγράμματος που περιλάμβανε και άλλα μέτρα διαχείρισης με στόχο την εκρίζωση ή τον έλεγχο της νόσου. Επιπλέον, η διάρκεια χορήγησης μειώθηκε σε 4 εβδομάδες το μέγιστο. Η επιστημονική βιβλιογραφία που υποβλήθηκε από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας κατέδειξε ότι τα εν λόγω σχέδια εκρίζωσης είναι αποτελεσματικά μόνο όταν αποτελούν μέρος μιας συνολικής προσέγγισης (διαχείριση αγροκτήματος, ορθές πρακτικές ζωοτεχνίας και υγιεινής, αυστηρή απολύμανση, απομόνωση και χαρακτηρισμός του παθογόνου, αποδεκατισμός, κ.λπ.) σε συνδυασμό με υψηλότερες δόσεις τιαμουλίνης για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα θεραπείας από το επί του παρόντος εγκεκριμένο. Ως εκ τούτου, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής τα δεδομένα αυτά δεν κρίθηκαν υποστηρικτικά του επί του παρόντος εγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία).

Εν κατακλείδι, δεν υποβλήθηκαν κλινικά δεδομένα ή αιτιολογήσεις που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν τη χρήση της τιαμουλίνης για την πρόληψη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το βακτήριο *B. hyodysenteriae* σε οποιαδήποτε δόση. Μια κλινική μελέτη για τη μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) σε δόση 5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους κατέδειξε ότι το συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα ήταν αποτελεσματικό μόνο για την προσωρινή πρόληψη κλινικών ενδείξεων, όχι όμως για την εκρίζωση του παθογόνου, που ενδεχομένως θα οδηγούσε στην ανάπτυξη αντοχής στις πλευρομυτιλίνες.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η τιαμουλίνη είναι ένα αντιβιοτικό που ανήκει στην κατηγορία των πλευρομυτιλινών. Τα αντιβιοτικά αυτά ταξινομούνται ως σημαντικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες για την ανθρώπινη ιατρική και εξίσου σημαντικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες για την κτηνιατρική λόγω των περιορισμένων επιλογών στη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων.

Η παρούσα διαδικασία παραπομπής αφορά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν όξινη φουμαρική τιαμουλίνη ως πρόμιγμα για φαρμακούχο

ζωοτροφή και πόσιμη κόνι για προσθήκη στην τροφή χοίρων για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *B. hyodysenteriae*.

Αξιολόγηση οφέλους

Τα επί του παρόντος εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα για τη θεραπεία και τη συναφή, συντρέχουσα μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παραπομπής και τα δεδομένα υποστήριξης της αποτελεσματικότητας δεν αξιολογήθηκαν. Κατά συνέπεια, η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω δοσολογικών σχημάτων συνεχίζει να θεωρείται θετική.

Με βάση τα διαθέσιμα προκλινικά και κλινικά δεδομένα, τα δοσολογικά σχήματα των 2 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 2 έως 4 ή 2 έως 6 εβδομάδες και 5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 5 έως 14 ημέρες είναι μόνο προσωρινά αποτελεσματικά για την πρόληψη κλινικών ενδείξεων της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το βακτήριο *B. hyodysenteriae*. Δεν μπορεί να αποδειχθεί ότι τα εν λόγω δοσολογικά σχήματα διασφαλίζουν την εκρίζωση του παθογόνου. Αντιθέτως, οι παρατηρούμενες υποτροπές μετά τη θεραπεία θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν εν μέρει την εμφάνιση αντοχής ή την αυξημένη ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση σε στελέχη που εκτίθενται στην τιαμουλίνη.

Δεν υποβλήθηκαν δεδομένα για την κατάδειξη του οφέλους των υπό εξέταση δοσολογικών σχημάτων ως μέρους ενός σχεδίου εκρίζωσης. Για την πλήρη εξάλειψη του *B. hyodysenteriae* από προσβεβλημένα αγροκτήματα χρησιμοποιήθηκαν μόνο υψηλότερες δόσεις θεραπείας για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα σε συνδυασμό με πρόσθετα μέτρα (όπως διαχείριση αγροκτήματος, ορθές πρακτικές ζωοτεχνίας και υγιεινής, αυστηρή απολύμανση, απομόνωση και χαρακτηρισμός του παθογόνου, αποδεκατισμός, κ.λπ.) .

Αξιολόγηση κινδύνου

Στην παρούσα διαδικασία παραπομπής δεν αξιολογήθηκαν η ποιότητα, η ασφάλεια των ζώων-στόχων, η ασφάλεια των χρηστών, η ασφάλεια των καταναλωτών και ο περιβαλλοντικός κίνδυνος που ενέχουν τα υπό εξέταση κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Διαπιστώθηκε κίνδυνος σχετικά με τα δοσολογικά σχήματα για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία), τα οποία ενδέχεται να είναι ανεπαρκή για την προστασία της υγείας των ζώων και, επιπροσθέτως, θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην ανάπτυξη αντιμικροβιακής αντοχής. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, το *B. hyodysenteriae* δεν μπορεί να εξαλειφθεί από προσβεβλημένους χοίρους μετά από τη χορήγηση τιαμουλίνης με τα επί του παρόντος εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία), με αποτέλεσμα τη θεραπευτική αστοχία και την ανάπτυξη αντοχής.

Η μειωμένη ευαισθησία των απομονωθέντων στελεχών του *B. hyodysenteriae* στην τιαμουλίνη εγείρει ανησυχίες καθώς οι διαθέσιμες επιλογές σε αντιμικροβιακά για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων είναι πολύ περιορισμένες και η διασπορά της αντοχής στις πλευρομουτιλίνες συνιστά απειλή για την υγεία των χοίρων.

Μια μεγάλη επισκόπηση της βιβλιογραφίας ανέδειξε πολυάριθμες αναφορές αντοχής σε ολόκληρη την Ευρώπη και παγκοσμίως τα τελευταία 20 χρόνια. Παρατηρήθηκε σημαντική τάση στη μείωση της ευαισθησίας με την πάροδο του χρόνου. Ο επιπολασμός των πολυανθεκτικών στα φάρμακα στελεχών είναι επίσης αυξανόμενος. Έχοντας υπόψη ότι η ανάπτυξη αντοχής του *B. hyodysenteriae* επέρχεται σταδιακά, οι πληθυσμοί με μειωμένη ευαισθησία διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο προσβολής από βακτήρια υψηλής ανθεκτικότητας. Η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε υπο-ανασταλτικές συγκεντρώσεις τιαμουλίνης έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη κλινικής αντοχής. Τα εν λόγω δοσολογικά σχήματα αφορούν ομάδες που λαμβάνουν από του στόματος θεραπεία χαμηλής δόσης και μεγάλης διάρκειας για την πρόληψη της νόσου, με άμεση έκθεση του μικροβιώματος της πεπτικής οδού, του βασικού αποδέκτη που διατρέχει κίνδυνο κατά τη θεραπεία.

Η χρήση πλευρομουτιλινών σε ζώα ευνοεί την ανάπτυξη πολυανθεκτικών γονιδίων cfr στα ανθεκτικά στη μεθικιλλίνη στελέχη του *Staphylococcus aureus* (MRSA), περιλαμβανομένου του ανθεκτικού στη μεθικιλλίνη *Staphylococcus aureus* που σχετίζεται με ζώα εκτροφής (LA-MRSA), γεγονός που συνιστά κίνδυνο για την εμφάνιση ζωνοδόων. Το γονίδιο cfr μεσολαβεί για την επίτευξη διασταυρούμενης αντοχής σε οξαζολιδιόνες. Επίσης, ταυτοποιήθηκαν και άλλα γονίδια αντοχής που προκαλούν ανησυχία, όπως το vga, το οποίο προκαλεί αντοχή στη στρεπτογραμμίνη A. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το ότι τα γονίδια vga και cfr εντοπίζονται σε κινητά γενετικά στοιχεία και, συνεπώς, μεταφέρονται τόσο μεταξύ των βακτηρίων όσο και μεταξύ διαφορετικών βακτηριακών ειδών.

Συνολικά, οι παρατηρήσεις αυτές επικυρώνουν την επιτακτική ανάγκη μείωσης του κινδύνου αντοχής για τον συγκεκριμένο ζωτικής σημασίας αντιμικροβιακό παράγοντα, προκειμένου να διατηρήσει την αποτελεσματικότητά του.

Μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου

Για τον περιορισμό της ανάπτυξης αντοχής των βακτηρίων, η άσκοπη χρήση πρέπει να αποφεύγεται. Ο περιορισμός της χρήσης των επί του παρόντος εγκεκριμένων δοσολογικών σχημάτων θεραπείας σε χοίρους (από του στόματος χορηγούμενης τιαμουλίνης) για τη θεραπεία και μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *B. Hyodysenteriae* ενδέχεται να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής, επιτρέποντας παράλληλα την αποτελεσματική χρήση των εν λόγω προϊόντων για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Αξιολόγηση και συμπεράσματα για τη σχέση οφέλους-κινδύνου

Η από του στόματος χορηγούμενη τιαμουλίνη θεωρείται αποτελεσματικό φάρμακο έναντι αρκετών νόσων σε χοίρους και, επίσης, ιδιαίτερα σημαντικό αντιμικροβιακό για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το *B. hyodysenteriae*. Η χρήση της ουσίας για παρατεταμένες περιόδους σε υποθεραπευτικές δόσεις για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) ενέχει κίνδυνο εμφάνισης αντοχής και, λαμβάνοντας υπόψη την επιδημιολογία της νόσου, αλλά και την επικρατούσα ευαισθητοποίηση όσον αφορά την πάγια ανάγκη συγκερασμού της χρήσης αντιβιοτικών με τα κατάλληλα μέτρα υγιεινής, η εν λόγω χρήση δεν αιτιολογείται από επιστημονικής απόψεως.

Εφόσον τα δοσολογικά σχήματα για την πρόληψη ή μεταφύλαξη (μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία) αφαιρούνται και η χρήση περιορίζεται στη θεραπεία και μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων με τα επί του παρόντος εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα θεραπείας, η σχέση οφέλους-κινδύνου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν όξινη φουμαρική τιαμουλίνη υπό μορφή προμίγματος για φαρμακούχο ζωοτροφή και πόσιμης κόνεως για προσθήκη στην τροφή χοίρων θα μπορούσε να συνεχίσει να θεωρείται θετική.

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι

- τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι τα δοσολογικά σχήματα των 2 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 2 έως 4 ή 2 έως 6 εβδομάδες και των 5 mg όξινης φουμαρικής τιαμουλίνης την ημέρα ανά κιλό σωματικού βάρους επί 5 έως 14 ημέρες ήταν μόνο προσωρινά αποτελεσματικά για την πρόληψη των κλινικών ενδείξεων της δυσεντερίας των χοίρων
- παρατηρήθηκε μια σημαντική τάση στη μείωση της ευαισθησίας του *B. Hyodysenteriae* στην τιαμουλίνη με την πάροδο του χρόνου και διαπιστώθηκε κίνδυνος εμφάνισης ανθεκτικών στελεχών

- για τον περιορισμό ανάπτυξης αντοχής των βακτηρίων, η άσκοπη χρήση της από του στόματος χορηγούμενης τιαμουλίνης σε χοίρους πρέπει να αποφεύγεται
- η CVMP έκρινε ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα της παρούσας διαδικασίας παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος

η CVMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν όξινη φουμαρική τιαμουλίνη υπό μορφή προμίγματος για φαρμακούχο ζωοτροφή και πόσιμης κόνεως αναμεμειγμένης με την τροφή των χοίρων, όπως αναφέρεται στο παράρτημα I. Οι σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Χοίροι:

Για τη θεραπεία και μεταφύλαξη, σε περιπτώσεις ύπαρξης της νόσου σε επίπεδο αγροκτήματος, της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το ευαίσθητο στην τιαμουλίνη βακτήριο *Brachyspira hyodysenteriae*. Η παρουσία νόσου στο αγρόκτημα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος. [...]

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Διαγραφή, όπου υπάρχει, τυχόν σύστασης περί ειδικής δοσολογίας (διαφορετικής από τη θεραπευτική δόση) που σχετίζεται με την πρόληψη ή μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.

Αντικατάσταση, όπου υπάρχουν, των συστάσεων περί «θεραπείας» ή «θεραπείας και πρόληψης» με «θεραπεία και μεταφύλαξη».

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Διαγραφή, όπου υπάρχει, τυχόν συγκεκριμένου χρόνου αναμονής που σχετίζεται με την πρόληψη ή μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.

Επισήμανση

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Χοίροι:

Για τη θεραπεία και μεταφύλαξη, σε περιπτώσεις ύπαρξης της νόσου σε επίπεδο αγροκτήματος, της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το ευαίσθητο στην τιαμουλίνη βακτήριο *Brachyspira hyodysenteriae*. Η παρουσία νόσου στο αγρόκτημα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος. [...]

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαγραφή, όπου υπάρχει, τυχόν σύστασης περί ειδικής δοσολογίας (διαφορετικής από τη θεραπευτική δόση) που σχετίζεται με την πρόληψη ή μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.

Αντικατάσταση, όπου υπάρχουν, των συστάσεων περί «θεραπείας» ή «θεραπείας και πρόληψης» με «θεραπεία και μεταφύλαξη».

8. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Διαγραφή, όπου υπάρχει, τυχόν συγκεκριμένου χρόνου αναμονής που σχετίζεται με την πρόληψη ή μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Χοίροι:

Για τη θεραπεία και μεταφύλαξη, σε περιπτώσεις ύπαρξης της νόσου σε επίπεδο αγροκτήματος, της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από το ευαίσθητο στην τιαμουλίνη βακτήριο *Brachyspira hyodysenteriae*. Η παρουσία νόσου στο αγρόκτημα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος. [...]

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαγραφή, όπου υπάρχει, τυχόν σύστασης περί ειδικής δοσολογίας (διαφορετικής από τη θεραπευτική δόση) που σχετίζεται με την πρόληψη ή μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.

Αντικατάσταση, όπου υπάρχουν, των συστάσεων περί «θεραπείας» ή «θεραπείας και πρόληψης» με «θεραπεία και μεταφύλαξη».

10. ΧΡΟΝΟΣ(ΟΙ) ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Διαγραφή, όπου υπάρχει, τυχόν συγκεκριμένου χρόνου αναμονής που σχετίζεται με την πρόληψη ή μεταφύλαξη της δυσεντερίας των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae*.