

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos veterinarios, especies animales, vías de administración, titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, conejos	Vía oral
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, conejos	Vía oral
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Bélgica	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Bélgica	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino	Vía oral
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Bulgaria	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/1000 g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Chipre	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
Chipre	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
Chipre	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
República Checa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino, pollos, pavos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
República Checa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
República Checa	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
República Checa	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Polvo para uso oral para pienso medicamentoso	Porcino, pollos, pavos	Vía oral
República Checa	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos	Vía oral
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Finlandia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Polvo para solución oral	Porcino	Vía oral
Francia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	6,5 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, conejos	Vía oral
Francia	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriché, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	6,5 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Francia	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	16,2 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Francia	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	81 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Alemania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Polvo	Porcino	Vía oral
Alemania	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	250 mg/g	Granulado	Porcino, pollos, pavos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Alemania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel- Vermischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimi- tteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακώχο τροφή 10%	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Grecia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή 10%	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Hungría	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógyipremix sertések számára A.U.V.	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Italia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, conejos	Vía oral
Italia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Malta	Andrés Pintaluba S.A. Polígono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
Países Bajos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Polonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Portugal	Andrés Pintaluba S.A. Polígono 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)	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
Portugal	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla para pienso medicinal como polvo granulado	Porcino	Vía oral
Portugal	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.	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla para pienso medicinal como polvo granulado	Porcino, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Portugal	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	800 mg/g	Premezcla para pienso medicinal como polvo granulado	Porcino	Vía oral
Portugal	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicinal para alimento medicinal	Porcino	Vía oral
Portugal	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicinal para alimento medicinal	Porcino	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Portugal	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicinal para alimento medicinal	Porcino, pollos	Vía oral
Portugal	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicinal para alimento medicinal	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Rumanía	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
Rumanía	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	800 mg/g	Premezcla	Porcino, pollos	Vía oral
Rumanía	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Rumanía	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	800 mg/g	Premezcla	Porcino	Vía oral
Rumanía	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	800 mg/g	Premezcla	Porcino, pollos, pavos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Eslovaquia	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos	Vía oral
Eslovaquia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
España	Andrés Pinaluba S.A. Polígono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, conejos	Vía oral
España	Andrés Pinaluba S.A. Polígono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Tiamulina Calier 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
España	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
España	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa como polvo granulado	Porcino, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	Andrés Pintaluba S.A. Polígono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa como polvo blanco fino	Porcino, conejos	Vía oral
España	Andrés Pintaluba S.A. Polígono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
España	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa como polvo granulado	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
España	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
España	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa como polvo granulado	Porcino	Vía oral
España	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
España	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	800 mg/g	Premezcla medicamentosa como polvo granulado	Porcino	Vía oral
España	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino	Vía oral
Reino Unido	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral
Reino Unido	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	20 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especies animales	Vía de administración
Reino Unido	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	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	800 mg/g	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos	Vía oral
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (como hidrogenofumarato)	100 g/kg	Premezcla medicamentosa	Porcino, pollos, pavos, conejos	Vía oral

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación del resumen de las características del producto

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos veterinarios que contienen hidrogenofumarato de tiamulina presentados como premezcla medicamentosa y polvo oral para uso en alimentos para administración en porcino (véase el Anexo I)

1. Introducción

La tiamulina es un antibiótico bacteriostático semisintético que pertenece al grupo de las pleuromutilinas y actúa en los ribosomas inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas. Solo se usa en medicina veterinaria. La tiamulina ha demostrado una elevada actividad *in vitro* frente a especies porcinas y aviares de *Mycoplasma*, y también frente a aerobios grampositivos (estreptococos y estafilococos), anaerobios (clostridios), anaerobios gramnegativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) y aerobios gramnegativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % premezcla medicamentosa contiene 100 mg/g de hidrogenofumarato de tiamulina y se ha autorizado en Bélgica desde el 28 de agosto de 2006, comercializado por VMD NV. En 2010, el medicamento se sometió a un procedimiento de arbitraje del CVMP (EMA/V/A/042)¹ conforme al Artículo 34 de la Directiva 2001/82/EC, como resultado de lo cual se aprobó la siguiente indicación, en la pauta posológica respectiva, en porcino:

"Para el tratamiento y la prevención de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* susceptible a la tiamulina, cuando la enfermedad está presente a nivel de piara. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el producto. [...]"

La dosis del tratamiento es de 5-10 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 4,05-8,1 mg de tiamulina base) por kg de peso corporal (pc) administrado de 7 a 10 días consecutivos.

Para la prevención de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*, la dosis es de 2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 1,62 mg de tiamulina base) por kg de peso corporal, administrado diariamente durante 2 a 4 semanas.

Vetmulin 100 g/kg premezcla medicamentosa fue autorizado mediante un procedimiento descentralizado (BE/V/0020/001) con Bélgica como Estado miembro. La solicitud se presentó de acuerdo con el Artículo 13(1) de la Directiva 2001/82/EC (solicitud genérica), donde se cita como medicamento de referencia Tiamutin 10 % premezcla medicamentosa autorizada en Bélgica.

Para Vetmulin 100 g/kg premezcla medicamentosa, como autorizada en Bélgica, la indicación mencionada anteriormente es para "el tratamiento y la metafilaxia" (el término "prevención", tal y como se acepta para el medicamento de referencia Tiamutin 10 % premezcla medicamentosa tiene el significado del término "metafilaxia" en su uso actual).

En 2019, durante el procedimiento de renovación para el medicamento genérico Vetmulin 100 g/kg premezcla medicamentosa, Bélgica identificó un problema que requeriría la reconsideración del régimen de dosis autorizado para la metafilaxia (cuando no está asociada al tratamiento) de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* susceptible a la tiamulina, es decir, una dosis baja con una administración prolongada (2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina, equivalente a 1,62 mg de tiamulina base por kg de peso corporal, diaria, administrada durante 2 a 4 semanas).

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](#)

Conforme a la bibliografía científica reciente,²³⁴⁵⁶ la distribución de la concentración mínima inhibitoria (MIC) para *B. hyodysenteriae* ha cambiado desde la primera autorización del medicamento de referencia y se han notificado cepas multirresistentes de *B. hyodysenteriae*. Esto pone en cuestión la adecuación del régimen de dosis recomendado para la prevención o la metafilaxia (no asociadas al tratamiento) de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*.

Además, según el Documento de reflexión del CVMP sobre el uso de pleuromutilinas (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, la "*duración del tratamiento debe estar limitada al tiempo necesario para la curación de las enfermedades*". A la vista de la amplia resistencia a la pleuromutilina de *Brachyspira* spp, la larga duración de la administración para la metafilaxia o prevención (cuando no están asociadas con ningún tratamiento) y una dosis muy baja, preocupaba el riesgo de que se seleccionase la resistencia microbiana.

Tomando como base la información anterior, Bélgica consideró que la pauta posológica para la prevención o la metafilaxia (cuando no estaban asociadas al tratamiento) ya no es apropiada y puede afectar al equilibrio balance-riesgo de dichos productos.

También se observó que entre los Estados miembros de la UE la pauta posológica mencionada anteriormente también estaba autorizada para diversos medicamentos veterinarios que contienen hidrogenofumarato de tiamulina como premezcla medicamentosa y como polvo para uso oral para su utilización en piensos que se van a administrar al ganado porcino.

A la vista de los elementos que se han descrito anteriormente y debido a la necesidad de emprender acciones a nivel de la UE, Bélgica consideró que el asunto se debía remitir al CVMP con el fin de proteger la salud animal en la Unión.

Se solicitó al CVMP que revisase la pauta posológica para la metafilaxia (o prevención) de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* correspondiente a los medicamentos veterinarios mencionados anteriormente y que indicase si en su opinión sigue siendo positivo el balance beneficio-riesgo para esta indicación y posología, o si las autorizaciones de comercialización para los medicamentos anteriores deben mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse.

2. Análisis de los datos disponibles

En cuanto a los medicamentos veterinarios que se encuentran en el ámbito de este procedimiento de arbitraje, la dosis recomendada para la prevención o metafilaxia (cuando no están asociadas al tratamiento) oscila entre los 2 mg y los 5 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kg de peso corporal y día durante un período de 5 días a 6 semanas. Uno de los medicamentos tenía una dosis más elevada para la prevención de 7,5 mg a 10 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal y día durante 21 días. La dosis recomendada para el tratamiento (y la metafilaxia asociada y concomitante) oscila entre los 4 mg y los 10 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal y día hasta un máximo de 10 días. La dosis de 2 mg de hidrogenofumarato

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](#)

de tiamulina por kilogramo de peso corporal se corresponde a una tasa de inclusión en el pienso de 38,5 ppm cuando se considera una ingestión alimentaria de 50 g por cada 10 kg de peso corporal.

Para apoyar las indicaciones y las pautas posológicas afectadas por este procedimiento de arbitraje, diversos titulares de las autorizaciones de comercialización han proporcionado datos clínicos y preclínicos propios, datos sobre la susceptibilidad de *B. hyodysenteriae* a la tiamulina, así como bibliografía científica publicada.

Datos sobre la resistencia

Los titulares de la autorización de marketing proporcionaron datos propios sobre las determinaciones de la concentración mínima inhibitoria contra *B. hyodysenteriae*, así como diversas publicaciones científicas sobre los mecanismos de resistencia. El CVMP consideró que los datos de susceptibilidad provenientes de la bibliografía pública donde se reflejaban informes de resistencia en Europa y de todo el mundo, a pesar de la disparidad de metodologías e interpretaciones, mostraban un incremento de las concentraciones mínimas inhibitorias. Existen diversos informes que describen los mecanismos de resistencia, principalmente un gen *tva(A)* descubierto recientemente por Card *et al.* (2018)⁸; y la correlación de la presencia de determinantes de la resistencia con el aumento de las concentraciones inhibitorias mínimas en los microorganismos aislados, que describe Hampson *et al.* (2019)⁹. Incluso aunque no hubiera unos criterios de interpretación microbiológica validados y no se dispusiera de unos test de susceptibilidad al antibiótico antes del reciente ensayo interlaboratorios realizado en la UE por parte de Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, muchos informes mostraron una tendencia al incremento de la concentración mínima inhibitoria con el paso del tiempo.

Según Pringle *et al.* (2012)¹¹, en *Brachyspira* spp. la menor susceptibilidad para la tiamulina se desarrolla por pasos. El autor considera, por lo tanto, que es más importante a efectos de monitorización considerar la resistencia de bajo nivel (o menor susceptibilidad) que encontrar aislados con la mayor concentración mínima inhibitoria, ya que la resistencia de bajo nivel puede ser el primer paso hacia una mayor concentración mínima inhibitoria. En un estudio de monitorización que se llevó a cabo en Suecia durante un prolongado periodo de tiempo, utilizando la misma metodología, se han notificado casos de fracaso clínico asociados a la resistencia.

Además, algunos titulares de las autorizaciones de comercialización proporcionaron datos de susceptibilidad que provienen de sus propias colecciones de aislados europeos. Si bien algunos de ellos son recientes (2016) mientras que otros no lo son (2005), y todos ellos tienen un tamaño limitado (34 y 30 aislados, respectivamente), se observó un intervalo amplio de concentraciones inhibitorias mínimas, de 0,25 µg/mL a >16 µg/mL; se debe tener en mente esta variabilidad cuando se analizan los modelos fármacos cinéticos/farmacodinámicos (PK/PD).

En conjunto, estas observaciones confirman que, a pesar de la falta de compatibilidad entre los resultados, lo cual es debido a ausencia de métodos armonizados para el cultivo, los ensayos de susceptibilidad a los antibióticos y la interpretación de los resultados (puntos de corte y valores críticos) hasta 2020, no se puede negar que aparezca un incremento y una variabilidad de las concentraciones mínimas inhibitorias, junto con el porcentaje elevado de aislados que son del tipo no silvestre. Además, se han demostrado diferentes mecanismos de resistencia recientemente, como el gen *tva(A)*. Una de las razones de esta reducción de la susceptibilidad de *B. hyodysenteriae* a la

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

tiamulina podría ser el uso actual de medicamentos veterinarios, en particular a dosis bajas y durante períodos prolongados de tiempo (véase más abajo, sección Datos preclínicos).

Datos preclínicos

Para justificar la prevención o indicación de metafilaxia (cuando no están asociadas al tratamiento) y la pauta posológica respectiva de 2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal al día durante 2 a 4 semanas o 5 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal al día durante 14 días, se proporcionan datos experimentales y referencias bibliográficas por parte de los respectivos titulares de las autorizaciones de comercialización.

El mecanismo de acción de la tiamulina ha sido bien descrito, así como los mecanismos de resistencia de los antimicrobianos a la tiamulina.

Se ha aportado un estudio fármacocinético propio que realizaron los TAC SP Veterinaria y Cenavisa en 2005 en porcino que recibieron un pienso medicamentoso (286 ppm de hidrogenofumarato de tiamulina) dos veces al día equivalente a una dosis de 10 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal al día durante 14 días consecutivos. Esta dosis de tratamiento es de 2 a 5 veces más elevada que la dosis preventiva aprobada. La tiamulina estaba presente en el contenido del colon de todos los animales, 8, en el intervalo de 0,423-0,599 µg de tiamulina base por gramo. Con el fin de predecir la eficacia, se proporcionaron datos de susceptibilidad para *B. hyodysenteriae* y se realizó un análisis de PK/PD. Los datos de susceptibilidad de *B. hyodysenteriae* se recopilaron en 2005 pero todos los detalles sobre el origen de los aislados son desconocidos (fecha, región geográfica y animales). Se calculó la concentración mínima inhibitoria de las cepas susceptibles: MIC₅₀ = 0,25 µg/mL y MIC₉₀ = 1 µg/mL. Las concentraciones del contenido del colon se midieron mediante un método validado de cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) y los valores no superaban la MIC₉₀ de los aislados muestreados de *B. hyodysenteriae*.

El TAC Elanco proporcionó otro análisis de PK/PD publicado por Burch y Hammer (2013)¹² tomando como base un antiguo estudio de residuos realizado por Anderson (1994)¹³. Las concentraciones de tiamulina en el contenido del colon determinadas mediante un método microbiológico se midieron en 3 grupos de 5 porcinos alimentados con un pienso que contenía tiamulina a una dosis de 38,5 ppm, 110 ppm y 220 ppm o 2 mg, 6,6 mg y 13,2 mg por kg de peso corporal diario, respectivamente. Las concentraciones del contenido del colon estaban por debajo del límite de cuantificación de 38,5 ppm (estimada por los autores en 0,99 µg/g), 2,84 µg/g en 110 ppm y 8,05 µg/g en 220 ppm. Según los autores, se puede esperar que, con un contenido de tiamulina igual a 38,5 ppm en el pienso, tenga un efecto de inhibición en la mayoría de los aislados de tipo silvestre de *B. hyodysenteriae*, es decir, que tengan una concentración mínima inhibitoria de hasta 0,5 µg/mL.

Los métodos de posología diferentes (análisis microbiológico frente a LC-MS/MS) pueden explicar unas concentraciones inferiores en el contenido del colon que aparecen en un estudio más reciente, con niveles posológicos similares de tiamulina.

Tratar de manera preventiva a una gran población de animales con una dosis baja, administrándola durante un largo período de tiempo, se consideró que suponía una elevada exposición que seleccionaría resistencias que finalmente serían observadas clínicamente. Se podría especular con que la larga duración del tratamiento a una dosis subterapéutica puede haber contribuido al incremento de la resistencia a la pleuromutilina de *Brachyspira* spp.

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.

Sin embargo, el CVMP consideró que los análisis PK/PD no eran concluyentes ya que no había ningún criterio PK/PD ni un valor umbral validado, específicamente, para la tiamulina y para *B. hyodysenteriae*. Además, la simple comparación de las concentraciones mínimas inhibitorias con la concentración del contenido del colon no se consideró relevante. Estos datos no se consideraron pivotaes.

Datos clínicos

Para justificar la pauta posológica en la prevención o la metafilaxia (cuando no están asociadas al tratamiento), los titulares de las autorizaciones de comercialización afectados proporcionaron datos experimentales y referencias bibliográficas.

Los estudios históricos de Taylor, Burch y otros de principios de los años 80, proporcionados por el titular de la autorización de comercialización Elanco, investigaron la eficacia de la tiamulina en la prevención de los signos clínicos y la diseminación de *B. hyodysenteriae* tras la infección artificial y en campo. Algunos comentarios generales sobre estos estudios son que no se comunicaron concentraciones mínimas inhibitorias, que no había un periodo de seguimiento tras el tratamiento para evaluar las recaídas posteriores al tratamiento y que, aunque *B. hyodysenteriae* fue aislada y tratada en los animales, el número de muestras y de aislados no siempre fue el óptimo para llegar a la conclusión de que se había producido una completa eliminación del patógeno.

En los estudios experimentales realizados por Taylor¹⁴, es importante señalar que *B. hyodysenteriae* se aisló post mortem de algunos animales que recibían tiamulina en los grupos de dosis a 35 ppm y 40 ppm. Esto demostró que estas dosis no prevenían por completo la infección por *B. hyodysenteriae* en algunos animales, aunque los signos clínicos y las lesiones post mortem de la disentería porcina experimental no estaban presentes. En otro estudio realizado por Taylor¹⁵, se produjeron recaídas y se aisló a *B. hyodysenteriae* en algunos animales de los grupos tratados con la tiamulina durante el periodo de observación posterior al tratamiento o durante la medicación. Incluso a razón de 160 ppm, *B. hyodysenteriae* se detectó en las heces cuando habían transcurrido tan solo 10 días de la retirada del tratamiento.

En las pruebas de campo citadas por Burch¹⁶, donde se sometió a prueba la eficacia del hidrogenofumarato de tiamulina con 20 ppm y 30 ppm en el pienso durante 4-6 semanas para la prevención y control de la disentería porcina, no se encontró *B. hyodysenteriae* con 30 ppm. Sin embargo, no hubo un seguimiento posterior al tratamiento en este ensayo.

En un estudio clínico de campo realizado en 2005, que proporcionaron los titulares de la autorización de comercialización SP Veterinaria y Cenavisa, los lechones asintomáticos de una piara española infectada se trataron con una dosis de tiamulina en el pienso de 4 mg (equivalente a 5 mg hidrogenofumarato de tiamulina, o 100 ppm), por kg de peso corporal por día durante 2 semanas y se compararon con un grupo de control negativo. Durante el tratamiento se observó una diferencia significativa en la incidencia de diarrea entre el grupo tratado y el grupo de control negativo. Sin embargo, la diarrea se reanudó durante el periodo postratamiento de una semana. Las recaídas fueron más frecuentes, de manera significativa, en el grupo tratado. Esto está en línea con los resultados de los estudios históricos mencionados anteriormente.

En este estudio, la susceptibilidad de las cepas no se sometió a prueba y el patógeno diana no se aisló ni al final del estudio ni en los animales en recaída. Por lo tanto, se puede extraer la conclusión de que

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.

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

esta pauta posológica (equivalente a 5 mg de hidrogenofumarato tiamulina por kilogramo de peso corporal y día durante 14 días) resultaba efectiva a la hora de prevenir la aparición de signos clínicos, pero solo durante el periodo de tratamiento y frente a una cepa de sensibilidad desconocida. Los resultados de este estudio sirven para ilustrar que el uso preventivo, sin caracterizar la resistencia ni la sensibilidad, puede desembocar en el fracaso terapéutico. Es probable que este régimen de dosis no elimine el agente causal, y que favorezca la aparición de la resistencia.

Tras un periodo previo de arbitraje, se aprobó el uso preventivo como parte de un programa donde se incluían otras medidas relativas al manejo que tenían por finalidad controlar o erradicar la enfermedad. Además, la duración de la administración se ha reducido para que sea como máximo de 4 semanas. La bibliografía científica que proporcionan los titulares de la autorización de comercialización ha demostrado que estos planes de erradicación solo tienen éxito cuando se adoptan conforme a un enfoque global (gestión de las granjas, buenas prácticas ganaderas y de higiene, desinfección estricta, aislamiento y caracterización del patógeno, despoblamiento, etc.) junto con una dosis más alta de tiamulina para un tratamiento más prolongado. Por lo tanto, no se consideró que estos datos fueran un apoyo de la pauta posológica aprobada actualmente para la prevención o metafilaxia (cuando no está asociada al tratamiento) afectada por este procedimiento de arbitraje.

Como conclusión, no se proporcionaron datos clínicos ni justificaciones que apoyaran la utilización de tiamulina para la prevención de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* a ninguna dosis. Un estudio clínico sobre la metafilaxia de la disentería porcina (no asociada al tratamiento) a una dosis de 5 mg de tiamulina (como hidrogenofumarato) por kilogramo de peso corporal al día demostró que esta pauta posológica solo era eficaz para la prevención temporal de signos clínicos, pero no para la erradicación del patógeno, lo que con probabilidad daría lugar a la selección de la resistencia a la pleuromutilina.

3. Evaluación beneficio-riesgo

Introducción

La tiamulina es un antibiótico que pertenece al grupo de la pleuromutilina. Estos antibióticos se clasifican como importantes en medicina humana y también como antimicrobianos muy importantes para la medicina veterinaria debido al limitado número de opciones en el tratamiento de la disentería porcina en los cerdos.

Este procedimiento de arbitraje se refiere a la pauta posológica recomendada para la prevención o metafilaxia (no asociadas al tratamiento) de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* para medicamentos veterinarios que contienen hidrogenofumarato de tiamulina, presentado como premezcla medicamentosa y como polvo oral para uso en piensos que se vayan a administrar a los animales.

Evaluación del beneficio

Los regímenes de dosis autorizados actualmente para el tratamiento y asociada, la metafilaxia concomitante, de la disentería porcina estaban fuera del ámbito de aplicación de este arbitraje y no se han evaluado datos de eficacia complementarios. Por las mismas razones, la relación beneficio-riesgo de estas pautas posológicas sigue considerándose positiva.

Tomando como base los datos clínicos y preclínicos disponibles, las pautas posológicas de 2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal al día durante 2 a 4 o 2 a 6 semanas y 5 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal al día durante 5 a 14 días solamente son efectivas de manera temporal para la prevención de los signos clínicos de la disentería porcina provocada por *B. hyodysenteriae*. No se puede demostrar que estas pautas posológicas

garanticen la erradicación del patógeno. Por el contrario, las recaídas observadas tras el tratamiento pueden explicar en parte la selección de la resistencia o el incremento de la concentración mínima inhibitoria en cepas expuestas a la tiamulina.

No se han proporcionado datos para demostrar las ventajas de las pautas posológicas de referencia como parte de un plan de erradicación. Solo unas dosis de tratamiento más elevadas durante períodos más prolongados combinadas con otras medidas (por ejemplo, la gestión de granjas, unas buenas prácticas de higiene y de ganadería, la desinfección estricta, el aislamiento y la caracterización del patógeno, la despoblación, etc.) se utilizaron para eliminar por completo *B. hyodysenteriae* en las granjas infectadas.

Evaluación del riesgo

No se ha evaluado la calidad, la seguridad en la especie de destino, la seguridad para el usuario ni para los consumidores y el riesgo para el medioambiente de los medicamentos veterinarios incluidos en el ámbito de aplicación de este procedimiento de arbitraje.

Se ha identificado el riesgo de que las pautas posológicas para la prevención o para la metafilaxia (cuando no estén asociadas a un tratamiento) puedan ser insuficientes para proteger la salud animal y además puedan contribuir a la aparición de resistencias antimicrobianas. Tomando como base los datos disponibles, *B. hyodysenteriae* no se podría eliminar de los animales infectados con la administración de la tiamulina siguiendo las pautas posológicas aprobadas en la actualidad para la prevención o la metafilaxia (cuando no están asociadas a un tratamiento), lo que da lugar a un fracaso terapéutico y a promover la aparición de resistencias.

La disminución de la susceptibilidad de los aislados de *B. hyodysenteriae* a la tiamulina es causa de preocupación ya que solo están disponibles un pequeño número de antimicrobianos para el tratamiento de la disentería porcina y una resistencia generalizada a las pleuromutilinas puede suponer una amenaza para la sanidad porcina.

Una amplia revisión de la bibliografía ha mostrado numerosos casos de resistencia en Europa y en todo el mundo en los últimos 20 años. Se ha observado una tendencia significativa en cuanto a la reducción de la susceptibilidad con el paso del tiempo. La prevalencia de las cepas resistentes a un gran número de medicamentos también está aumentando. Sabiendo que el desarrollo de la resistencia de *B. hyodysenteriae* se produce por pasos, las poblaciones de menor susceptibilidad corren el riesgo de sufrir una selección posterior de las bacterias con mayor resistencia. La exposición repetida a concentraciones de tiamulina inferiores a la inhibitoria da lugar al desarrollo de resistencia clínica. Estas pautas posológicas se corresponden con un tratamiento del grupo por vía oral para prevenir la enfermedad a una dosis baja durante un período de tiempo de duración prolongada que expondrá directamente la microbiota del tracto digestivo, el principal reservorio en riesgo durante el tratamiento.

El uso de la pleuromutilina en animales selecciona el gen *cfr* de resistencia a varios antimicrobianos en *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), incluido el MRSA asociado al ganado (LA-MRSA), que es un peligro de relevancia en las zoonosis. El gen *cfr* media la resistencia cruzada a las oxazolidonas. Además, se han identificado otros genes de resistencia objeto de preocupación, como el *vga*, que confiere resistencia a la estreptogramina A. Por supuesto, se debe señalar que los genes *vga* y *cfr* pueden localizarse en elementos genéticos móviles y por lo tanto son transferibles entre bacterias y entre diferentes especies bacterianas.

En su conjunto, estas observaciones validan la necesidad urgente de reducir el riesgo de que aparezca resistencia a este antimicrobiano de importancia crucial, con el fin de conservar su efectividad.

Medidas de gestión o mitigación del riesgo

Para limitar la presión selectiva sobre las bacterias, se debe evitar el uso innecesario. Limitar el uso de la tiamulina oral en porcino al tratamiento y la metafilaxia de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* con las pautas posológicas de tratamiento autorizadas en la actualidad reduciría el riesgo de selección de la resistencia sin impedir el uso efectivo de esta sustancia para esta indicación.

Evaluación y conclusiones sobre la relación beneficio-riesgo

La tiamulina oral se considera una sustancia efectiva frente a varias enfermedades porcinas y también es un antimicrobiano muy importante en el tratamiento de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*. Los prolongados períodos de utilización de la sustancia a dosis subterapéuticas para la prevención o metafilaxia (no asociadas con el tratamiento) presenta un riesgo desde la perspectiva de la resistencia y no se justificaría desde el punto de vista científico tomando en cuenta la epidemiología de la enfermedad, así como la actual concienciación de la necesidad de combinar el uso de antibióticos con unas medidas sanitarias apropiadas.

Siempre y cuando las pautas posológicas para la prevención o la metafilaxia (no asociadas al tratamiento) se eliminen y el uso se limite al tratamiento y la metafilaxia de la disentería porcina con las pautas posológicas de tratamiento autorizadas en la actualidad, el balance beneficio-riesgo de los medicamentos veterinarios que contengan hidrogenofumarato de tiamulina, como premezcla medicamentosa y como polvo oral para piensos para porcino, puede continuar considerándose como positivo.

Motivos de la modificación de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Considerando que:

- los datos clínicos y preclínicos disponibles han demostrado que las pautas posológicas de 2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal al día durante 2 a 4 o 2 a 6 semanas y 5 mg de hidrogenofumarato de tiamulina por kilogramo de peso corporal al día durante 5 a 14 días solamente son efectivas de manera temporal para la prevención de los signos clínicos de la disentería porcina;
- se ha detectado una tendencia significativa a la reducción de la susceptibilidad a la tiamulina por parte de *B. hyodysenteriae* con el paso del tiempo y se ha identificado un riesgo de selección de cepas resistentes;
- para limitar la presión selectiva sobre las bacterias, se debe evitar el uso innecesario de tiamulina oral en porcino;
- el CVMP consideró que la relación beneficio-riesgo global es positiva para los medicamentos veterinarios afectados por este procedimiento, con la condición de que se realicen las modificaciones en la información sobre el medicamento veterinario;

el CVMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos veterinarios que contengan hidrogenofumarato de tiamulina y que se presentan como premezclas medicamentosas y polvos orales para piensos para porcino según se indica en el Anexo I, para lo cual se establece el resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto en el Anexo III.

Anexo III

Modificaciones de las secciones pertinentes de la ficha técnica o resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto

Ficha técnica o resumen de las características del producto

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino:

Para el tratamiento y la metafilaxia, cuando la enfermedad está presente a nivel de piara, de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* susceptible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el producto. [...]

4.9 Posología y vía de administración

Borre, cuando corresponda, cualquier recomendación específica de dosis (distinta de la dosis de tratamiento) relacionada con la prevención o metafilaxia de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Sustituya, cuando corresponda, las recomendaciones de "tratamiento" o "tratamiento y prevención" con "tratamiento y metafilaxia".

4.11 Tiempo(s) de espera

Eliminar, cuando corresponda, cualquier tiempo de espera específico relacionado con la prevención o la metafilaxia de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Etiquetado

6. INDICACIÓN(ES) DE USO

Porcino:

Para el tratamiento y la metafilaxia, cuando la enfermedad está presente a nivel de piara, de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* susceptible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el producto. [...]

7. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN
--

Borre, cuando corresponda, cualquier recomendación específica de dosis (distinta de la dosis de tratamiento) relacionada con la prevención o metafilaxia de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Sustituya, cuando corresponda, las recomendaciones de "tratamiento" o "tratamiento y prevención" con "tratamiento y metafilaxia".

8. TIEMPO(S) DE ESPERA

Eliminar, cuando corresponda, cualquier tiempo de espera específico relacionado con la prevención o la metafilaxia de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Prospecto

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Porcinos:

Para el tratamiento y la metafilaxia, cuando la enfermedad está presente a nivel de piara, de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* susceptible a la tiamulina. Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en la piara antes de utilizar el producto. [...]

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Borre, cuando corresponda, cualquier recomendación específica de dosis (distinta de la dosis de tratamiento) relacionada con la prevención o metafilaxia de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Sustituya, cuando corresponda, las recomendaciones de "tratamiento" o "tratamiento y prevención" con "tratamiento y metafilaxia".

10. TIEMPO(S) DE ESPERA

Eliminar, cuando corresponda, cualquier tiempo de espera específico relacionado con la prevención o la metafilaxia de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.