

I lisa

Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste, loomaliikide, manustamisviiside ja müügiloa hoidjate loetelu liikmesriikides

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, küülikud	Suukaudne
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, küülikud	Suukaudne
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Suukaudne pulber	Sead	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Bulgaaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Bulgaaria	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/1000 g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad	Suukaudne
Bulgaaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Küpros	Vitrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Küpros	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Küpros	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Suukaudne pulber	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Tšehhi Vabariik	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Suukaudne pulber kasutamiseks ravimsöödas	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Taani	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Soome	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Suukaudne pulber	Sead	Suukaudne
Prantsusmaa	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	6.5 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud	Suukaudne
Prantsusmaa	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriches, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	6.5 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Prantsusmaa	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	16.2 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Prantsusmaa	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	81 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Saksamaa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Pulber	Sead	Suukaudne
Saksamaa	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	250 mg/g	Graanulid	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Saksamaa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Kreeka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Kreeka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Ungari	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremex sertések számára A.U.V.	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Iirimaa	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Iirimaa	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Itaalia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Itaalia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud	Suukaudne
Itaalia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Malta	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Madalmaad	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Poola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Poola	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premix do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Portugal	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (porcos de engorda)	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu granuleeritud pulbrina	Sead	Suukaudne
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.	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu granuleeritud pulbrina	Sead, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	800 mg/g	Ravimsööda eelsegu granuleeritud pulbrina	Sead	Suukaudne
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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Portugal	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré- mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad	Suukaudne
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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Rumeenia	Lavet Pharmaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Rumeenia	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	800 mg/g	Eelsegu	Sead, kanad	Suukaudne
Rumeenia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Rumeenia	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	800 mg/g	Eelsegu	Sead	Suukaudne
Rumeenia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	800 mg/g	Eelsegu	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Slovakkia	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Slovakkia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Hispaania	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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, küülikud	Suukaudne
Hispaania	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Hispaania	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Hispaania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu granuleeritud pulbrina	Sead, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu peene valge pulbrina	Sead, küülikud	Suukaudne
Hispaania	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Hispaania	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu granuleeritud pulbrina	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Hispaania	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Hispaania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu granuleeritud pulbrina	Sead	Suukaudne
Hispaania	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloa hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Hispaania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	800 mg/g	Ravimsööda eelsegu granuleeritud pulbrina	Sead	Suukaudne
Hispaania	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead	Suukaudne
Ühendkuningriik	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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne
Ühendkuningriik	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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	20 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

ELi/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	Rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamisviis
Ühendkuningriik	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	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	800 mg/g	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Ühendkuningriik	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuliin (vesinikfumaraadina)	100 g/kg	Ravimsööda eelsegu	Sead, kanad, kalkunid, küülikud	Suukaudne

II lisa

Teaduslikud järeldused ja ravimi omaduste kokkuvõtte muutmise alused

Ravimsöödana ja söödale lisatava pulbrina sigadel kasutatavate tiamuliinvesinikfumaraati sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Tiamuliin on bakteriostaatiline poolsünteesiline antibiootikum, mis kuulub pleuromutiliinide klassi ja mille toimemehhanism seisneb ribosoomides bakterite valgusünteesi inhibeerimises. Seda kasutatakse ainult veterinaarravimina. On tõendatud, et tiamuliin on *in vitro* aktiivne sigade ja lindude *Mycoplasma* liikide ning grampositiivsete aeroobide (streptokokid ja stafülokokid), anaeroobide (*Clostridia*), gramnegatiivsete anaeroobide (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ja gramnegatiivsete aeroobide (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida*) vastu.

Tiamuliini 10% ravimsööda eelsegu sisaldab 100 mg/g tiamuliinvesinikfumaraati, sellel on Belgias müügiluba alates 28. augustist 2006 ja seda turustab VMD NV. Ravimit käsitleti 2010. aastal direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kohases veterinaarravimite komitee esildismenetluses (EMA/V/A/042)¹, mille tulemusena soovitati seda kasutada sigadel järgmisel näidustusel ja vastava annustusskeemiga:

„Karja tasemel esineva, tiamuliinitundliku *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi ja ennetus. Enne kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas. [...]”

Raviannus on 5–10 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 4,05–8,1 mg tiamuliinalusele) kehamassi kg kohta 7–10 järjestikusel päeval.

Annus *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamisel on 2 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 1,62 mg tiamuliinalusele) kehamassi kg kohta ööpäevas 2–4 nädala jooksul.

Vetmulin 100 g/kg ravimsööda eelsegule anti müügiluba detsentraliseeritud menetlusega (BE/V/0020/001), kus viiteliikmesriik oli Belgia. Taotlus esitati kooskõlas direktiivi 2001/82/EÜ artikli 13 lõikega 1 (geneeriline ravim), nimetades võrdlusravimiks Tiamutini 10% ravimsööda eelsegu, millel on müügiluba Belgias.

Belgias heakskiidetud Vetmulini 10% ravimsööda eelsegu korral on eespool nimetatud näidustus „ravi ja metafülaktika” (võrdlusravimi Tiamutini 10% eelsegu korral kasutati terminit „ennetamine” samas tähenduses kui praeguses kasutuses termin „metafülaktika”).

2019. aastal geneerilise ravimi Vetmulin 100 g/kg ravimsööda eelsegu müügiluba pikendamise menetluses tuvastati Belgias probleem, mille tõttu on vaja läbi vaadata tiamuliinitundliku *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria metafülaktikaks (v.a seoses raviga) heakskiidetud annus, st pika manustamisperioodiga väike annus (2 mg tiamuliinvesinikfumaraati (vastab 1,62 mg tiamuliinalusele) kehamassi kg kohta ööpäevas 2–4 nädala jooksul).

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](#)

Hiljutise teaduskirjanduse järgi²³⁴⁵⁶ on *B. hyodysenteriae* minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni jaotus pärast võrdlusravimi heakskiitmist muutunud ning teatatud on *B. hyodysenteriae* multiresistentsetest tüvedest. See tekitab küsimusi seoses *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamiseks või metafülaktikaks (v.a seoses raviga) soovitatava annustusskeemi asjakohasuse ja piisavusega.

Lisaks peab vastavalt veterinaarravimite komitee aruteludokumendile pleuromutiliinide kasutamise kohta (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ „piirduma ravi kestus haiguste ravimiseks vajaliku ajaga“. Arvestades *Brachyspira* spp. laialdast pleuromutiliiniresistentsust, metafülaktika või ennetamise korral (v.a seoses raviga) vajalikku pikka manustamisperioodi ning väga väikest annust, peeti probleemiks antimikroobse resistentsuse selekteerumist.

Belgia järeldas eelnimetatud teabe alusel, et ennetamise või metafülaktika (v.a seoses raviga) annustusskeem ei ole enam asjakohane ning võib kahjustada nende ravimite riski ja kasulikkuse tasakaalu.

Märgiti, et ELi liikmesriikides on nimetatud annustusskeem heaks kiidetud ka mitme muu veterinaarravimi korral, mis sisaldavad tiamuliinvesinikfumaraati sigade ravimsööda eelseguna või söödale lisatava suukaudse pulbrina.

Eespool kirjeldatud asjaolude ja ELi tasandil meetmete rakendamise vajaduse tõttu oli Belgia arvamusel, et liidus loomatervise kaitse huvides tuleb teha esildis veterinaarravimite komiteele.

Veterinaarravimite komiteel paluti läbi vaadata eespool nimetatud veterinaarravimite *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria metafülaktikaks (või ennetamiseks) soovitatav annustamine ja soovitada, kas riski ja kasulikkuse tasakaal on selle näidustuse ja annustamise korral positiivne ning kas eespool nimetatud ravimite müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

2. Kättesaadavate andmete arutelu

Selle esildise veterinaarravimite korral on soovitatav annus ennetamisel või metafülaktikaks (v.a seoses raviga) 2–5 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 5 päeva kuni 6 nädala jooksul. Ühel ravimi ennetusannus on suurem, 7,5–10 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 21 päeva jooksul. Raviks (ja kaasnevaks samaaegseks metafülaktikaks) soovitatav annus on 4–10 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas kuni 10 päeva jooksul. Annus 2 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas vastab kontsentratsioonile söödas 38,5 ppm, kui sööta tarbitakse 50 g kehamassi 10 kg kohta ööpäevas.

Selles esildismenetluses käsitletavate näidustuste ja annustusskeemi toetuseks esitas mitu müügiloa hoidjat omandiõigusega prekliinilisi ja kliinilisi andmeid, *B. hyodysenteriae* tiamuliinitundlikkuse andmeid ja avaldatud teaduskirjandust.

Resistentsuse andmed

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](#)

Müügiloo hoidjad esitasid omandiõigusega andmeid tiamuliini *B. hyodysenteriae* vastase minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni määramise kohta ja arvukalt teaduspublikatsioone resistentsusmehhanismide kohta. Veterinaarravimite komitee leidis, et tundlikkusandmed, mis pärinevad avaldatud kirjandusest Euroopas ja kogu maailmas esinenud resistentsusteadete kohta, tõendavad meetodite ja tõlgenduste paljususele vaatamata minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide suurenemist. Mitmes teates kirjeldati resistentsusmehhanisme, eelkõige hiljuti Cardi jt (2018)⁸ avastatud tva(A) geeni, ning isolaatide minimaalset inhibeerivat kontsentratsiooni suurendavate resistentsust määravate tegurite korrelatsiooni, mida kirjeldasid Hampson jt (2019)⁹. Kuigi valideeritud mikrobioloogilise tõlgendamise kriteeriumid ja antibiootikumitundlikkuse testid puudusid enne Stubberfieldi jt (2020)¹⁰ hiljutist ELi võrdluskatset, viitasid paljud teated suundumusele, et inhibeeriv kontsentratsioon suureneb aja jooksul.

Pringle'i jt (2012)¹¹ järgi suureneb *Brachyspira* spp. tiamuliinitundlikkus etapiti. Autor leidis seepärast, et seire eesmärgil on tähtsam jälgida vähest resistentsust (või vähenevat tundlikkust) kui leida suurima minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooniga isolaate, sest väike resistentsus võib olla esimene etapp minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni suurenemisel. Sama metodoloogiaga pikaajases seireuuringus Rootsis teatati resistentsusega seotud kliinilise ebaõnnestumise juhtumitest.

Lisaks esitas mõni müügiloo hoidja oma Euroopa isolaatide kogust pärit tundlikkusandmeid. Kuigi mõni neist oli uus (2016) ja mõni mitte (2005) ning mõlema suurus oli piiratud (34 ja 30 isolaati), täheldati minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide suurt vahemikku 0,25...>16 µg/ml. Seda varieeruvust tuleb arvestada seoses farmakokineetika/farmakodünaamika mudelitega.

Koos võetuna kinnitavad need tähelepanekud, et vaatamata tulemuste vähestele võrreldavusele, sest kasvatusmeetodid, antimikroobse tundlikkuse kontrollimine ja tulemuste (piirväärtused ja murdepunktid) tõlgendamine oli kuni 2020. aastani ühtlustamata, ei saa eitada minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide suurenemist ja varieeruvust ning mitte-metsiktüübi isolaatide suurt protsenti. Lisaks on hiljuti tõendatud mitmesuguste resistentsusmehhanismide, näiteks tva(A) geeni esinemist. Üks *B. hyodysenteriae* tiamuliinitundlikkuse vähenemise põhjustest võib olla veterinaarravimite praegune kasutus, eelkõige väikesed annused ja pikad manustamisperioodid (vt allpool lõik „Prekliinilised andmed“).

Prekliinilised andmed

Asjaomased müügiloo hoidjad esitasid ennetamise või metafülaktika (v.a seoses raviga) näidustuse ja nende vastavate annustusskeemide (2 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 2–4 nädalat või 5 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 14 päeva) põhjendamiseks katseandmeid ja kirjandusviiteid.

Tiamuliini toimetehhanism ja resistentsusmehhanismid on hästi kirjeldatud.

Müügiloo hoidjad SP Veterinaria ja Cenavisa esitasid omandiõigusega farmakokineetikauuringu sigadel, mis oli toimunud 2005. aastal ja kus anti sigadele 14 päeva 2 korda ööpäevas ravimsööta (286 ppm tiamuliinivesinikfumaraati), mis vastab annusele 10 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas. See raviannus on 2–5 korda suurem kui heakskiidetud ennetusannus. Kõigi 8 looma jämesooles oli tiamuliini vahemikus 0,423–0,599 µg tiamuliini alust g kohta. Efektiivsuse

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

prognoosimiseks esitati *B. hyodysenteriae* tundlikkusandmed ja tehti farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs. *B. hyodysenteriae* tundlikkusandmed olid kogutud 2005. aastal, kuid isolaatide päritolu kohta puudusid kõik andmed (kuupäev, geograafiline piirkond ja loomad). Arvutati tundlike tüvede minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml ja MIC₉₀ = 1 µg/ml. Valideeritud vedelikkromatograafia-tandem-massispektromeetriametodil (LC-MS/MS) mõõdetud kontsentratsioonid jämesooles ei ületanud *B. hyodysenteriae* isolaadiproovide MIC₉₀-väärtust.

Müügiloo hoidja Elanco esitas teise, Burchi ja Hammeri (2013)¹² avaldatud farmakokineetika/farmakodünaamika analüüsi, mis põhines Andersoni (1994)¹³ tehtud vanade ravimijääkide uuringu andmetel. Mikrobioloogilise meetodiga määratud tiamuliinikontsentratsiooni jämesooles oli mõõdetud 3 rühmas à 5 siga, kelle söödas sisaldasid vastavalt tiamuliiniannused 38,5 ppm, 110 ppm ja 220 ppm ehk 2 mg/kg/d, 6,6 mg/kg/d ja 13,2 mg/kg/d. Kontsentratsioon jämesooles oli 38,5 ppm korral alla kvantifitseerimispiiri (autorite hinnangul 0,99 µg/g), 110 ppm korral 2,84 µg/g ja 220 ppm korral 8,05 µg/g. Autorite sõnul võib eeldada, et 38,5 ppm tiamuliini söödas inhibeerib enamikku *B. hyodysenteriae* metsiktüübi isolaatidest, st minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon on kuni 0,5 µg/ml.

Hiljutisemas uuringus sarnaste tiamuliiniannuste tekitatud väiksemat kontsentratsiooni jämesooles võib selgitada eri annustusmeetoditega (mikrobioloogiline analüüs ja LC-MS/MS).

Arvati, et suure loomapopulatsiooni ennetav ravi väikese annusega ja pika manustamisperioodiga kaasneb suur kokkupuude, mis selekteerib resistentsuse, mida hiljem täheldatakse kliiniliselt. Võib oletada, et pikaajaline ravi subterapeutilise annusega võib olla soodustanud *Brachyspira* spp. ulatusliku pleuromutiliiniresistentsuse teket.

Veterinaarravimite komitee hinnangul ei saa neid farmakokineetika/farmakodünaamika analüüse siiski pidada lõplikuks, sest spetsiifiliselt tiamuliini ja *B. hyodysenteriae* kohta valideeritud farmakokineetika/farmakodünaamika kriteeriumid ja läviväärtused puuduvad. Lisaks ei peetud minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide lihtsat võrdlemist jämesoolesisu kontsentratsiooniga asjakohaseks. Neid andmeid ei peetud määrava tähtsusega andmeteks.

Kliinilised andmed

Asjaomased müügiloo hoidjad esitasid ennetamise või metafülaktika (v.a seoses raviga) annustusskeemi põhjendamiseks katseandmeid ja bibliograafilisi viiteid.

Müügiloo hoidja Elanco esitatud 1980. aastate algusest pärinevates Tayloriga, Burchi ja teiste uuringutes käsitleti tiamuliini efektiivsust kliiniliste nähtude ennetamisel ja *B. hyodysenteriae* leviku vältimisel pärast tehiskliku ja välitingimustes nakatamist. Mõni üldmärkus nende uuringute kohta on, et minimaalseid inhibeerivaid kontsentratsioone ei teatatud, puudus ravijärgne jälgimisperiood ravijärgsete relapside hindamiseks ning kuigi *B. hyodysenteriae* eraldati ravitud loomadelt, ei olnud võetud proovide ja isoleerimiste arv alati optimaalne, et järeldada patogeeni täielikku likvideerimist.

Oluline on märkida, et Tayloriga¹⁴ eksperimentaalsetes uuringutes eraldati *B. hyodysenteriae* mõnelt 35 ppm ja 40 ppm tiamuliiniannuse rühma loomalt pärast surma. See tõendab, et need annused ei ennetata osal sigadest *B. hyodysenteriae* levikut täielikult, kuigi kliinilisi nähte ei teki ja ennetatakse

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

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

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

katselise sigade düsenteeria surmajärgsete haiguskollete teke. Teises Taylori¹⁵ uuringus esines relapse ja *B. hyodysenteriae* isoleeriti mõnelt tiamuliiniga ravitud rühmade sigadelt ravimi saamise ajal või ravijärgsel jälgimisperioodil. Ka 160 ppm korral tuvastati *B. hyodysenteriae* roojas juba 10 päeva pärast ravi lõpetamist.

Burchi¹⁶ tsiteeritud väliuuringutes, milles vaadeldi tiamuliinvesinikfumaraadi efektiivsust sigade düsenteeria ennetamisel ja tõrjel annustega 20 ja 30 ppm söödas 4–6 nädala vältel, ei leitud bakterit *B. hyodysenteriae* annuse 30 ppm korral. Sellel uuringul puudus siiski ravijärgne jälgimisperiood.

Müügiloa hoidjate SP Veterinaria ja Cenavisa esitatud 2005. aastal tehtud kliinilises väliuuringus raviti Hispaanias nakatunud karja asümptomaatilisi põrsaid söödale lisatud tiamuliiniga 2 nädalat annusega 4 mg tiamuliini (vastab 5 mg tiamuliinile vesinikfumaraadina) kehamassi kg kohta ööpäevas ja võrreldi tulemusi negatiivse kontrollrühmaga. Ravi jooksul täheldati ravitud rühma ja negatiivse kontrollrühma olulist erinevust kõhulahtisuse esinemise sageduses. Kõhulahtisus taastus siiski ühenädalase ravijärgse perioodi jooksul. Relapse esines ravitud rühmas oluliselt sagedamini. See vastab eespool mainitud varasemate uuringute tulemustele.

Selles uuringus ei testitud tüvede tundlikkust ja sihtpatogeeni ei eraldatud uuringu lõpus ega relapseerunud loomadelt. Seega võib järeldada, et see annustusskeem (vastab 5 mg tiamuliinile vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta 14 päeva jooksul) oli kliiniliste nähtude ilmnemise ennetamisel efektiivne, kuid ainult raviperioodil ja tundmatu tundlikkusega tüve vastu. Selle uuringu tulemused näitasid, et ennetav kasutamine ilma iseloomulikku resistentsust või tundlikkust teadmata võib põhjustada ravi ebaõnnestumise. See annustusskeem tõenäoliselt ei likvideeri patogeeni ja soodustab resistentsuse teket.

Pärast eelmist esildismenetlust kiideti ennetav kasutamine heaks sellise kava osana, mille eesmärk oli haiguse likvideerimine või tõrje ning milles oli ka muid ravimeetmeid. Lisaks oli manustamisperioodi lühendatud kuni 4 nädalani. Müügiloa hoidjate esitatud teaduskirjandusest ilmneb, et need haiguse likvideerimise kavad on edukad ainult siis, kui neid rakendatakse terviklikult (põllumajandusettevõtte juhtimine, head loomakasvatus- ja hügieenitavad, range desinfitseerimine, patogeeni isoleerimine ja iseloomustamine, loomade arvu vähendamine jt) ning tiamuliini manustatakse praegu heakskiidetust suuremas annuses ja kauem. Seepärast ei peetud neid andmeid selles esildismenetluses käsitletud praegu ennetamiseks ja metafülaktikaks (v.a seoses raviga) heakskiidetud annustusskeemi toetavateks.

Kokkuvõttes ei esitatud kliinilisi andmeid ega põhjendusi, mis toetaks tiamuliini mis tahes annuse kasutamist *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamisel. Sigade düsenteeria metafülaktika (v.a seoses raviga) kliiniline uuring annusega 5 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas tõendas, et see annustusskeem oli efektiivne ainult kliiniliste nähtude ajutisel ennetamisel, kuid ei likvideerinud patogeeni, mis tõenäoliselt tekitab pleuromutilliiniresistentsuse selekteerumise.

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Tiamuliin on pleuromutilliinide rühma kuuluv antibiootikum. Need antibiootikumid on liigitatud inimmeditsiinis tähtsateks antimikroobikumideks ja veterinaarmeditsiinis väga tähtsateks antimikroobikumideks, sest sigade düsenteeria ravivõimalusi on vähe.

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

See esildismenetlus käsitleb *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamiseks või metafülaktikaks (v.a seoses raviga) kasutatavate sigade ravimsööda eelsegu või söödale lisatava suukaudse pulbrina tiamuliinvesinikfumaraati sisaldavate veterinaarravimite soovitatavat annustusskeemi.

Kasulikkuse hindamine

Menetluses ei käsitletud praegu sigade düsenteeria raviks ja seonduvaks samaaegseks metafülaktikaks heakskiidetud annustusskeeme ning nende efektiivsust toetavaid andmeid ei ole hinnatud. Nende annustusskeemide kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse seega endiselt positiivseks.

Olemasolevate prekliiniliste ja kliiniliste andmete alusel on annustusskeemid 2 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 2–4 või 2–6 nädalat ja 5 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 5–14 päeva *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria kliiniliste nähtude ennetamisel ainult ajutiselt efektiivsed. Ei olnud võimalik tõendada, et need annustusskeemid tagavad patogeeni likvideerimise. Teisalt võivad täheldatud ravijärgsed relapsid osaliselt selgitada resistentsuse selekteerumist või tiamuliiniga kokku puutunud tüvede minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni suurenemist.

Ei esitatud andmeid, mis oleks tõendanud kirjeldatud annustusskeemi kasulikkust patogeeni likvideerimise kava osana. *B. hyodysenteriae* täielikuks likvideerimiseks nakatunud põllumajandusettevõtetest kasutati ainult pikaajalisi suuremaid raviannuseid koos täiendavate meetmetega (põllumajandusettevõtte juhtimine, head loomakasvatus- ja hügieenitavad, range desinfitseerimine, patogeeni isoleerimine ja iseloomustamine, loomade arvu vähendamine jt).

Riski hindamine

Esildises ei hinnatud asjaomaste veterinaarravimite kvaliteeti, ohutust sihtloomadel, kasutajaohutust, tarbijaohutust ega keskkonnariski.

Tuvastatud on risk seoses ennetamise või metafülaktika (v.a seoses raviga) annustusskeemidega, sest need võivad olla loomatervise kaitseks ebapiisavad ja võivad lisaks soodustada antimikroobse resistentsuse teket. Olemasolevate andmete alusel ei likvideerinud nakatunud sigadele praegu ennetamiseks või metafülaktikaks (v.a seoses raviga) heakskiidetud annustusskeemiga tiamuliini manustamine nende organismist bakterit *B. hyodysenteriae*, mille tõttu ravi ebaõnnestus ja mis soodustab resistentsuse teket.

B. hyodysenteriae isolaatide tiamuliinitundlikkuse vähenemine on problemaatiline, sest sigade düsenteeria ravis saab kasutada ainult väheseid antimikroobikume ning laialdane pleuromutilliiniresistentsus oleks oht sigade tervisele.

Suures kirjandusülevaates tuvastati Euroopas ja mujal maailmas arvukalt resistentsusjuhtumeid viimase 20 aasta jooksul. Täheldati olulist trendi, et tundlikkus väheneb aja jooksul. Suureneb ka multiresistentsete tüvede levimus. Teades, et *B. hyodysenteriae* resistentsus tekib etapiti, esineb väiksema tundlikkusega populatsioonidega risk, et nendest võivad selekteeruda suure resistentsusega bakterid. Korduv kokkupuude tiamuliini subinhibeerivate kontsentratsioonidega põhjustab kliinilise resistentsuse tekke. Need annustusskeemid vastavad suukaudsele rühmaravile, mida kasutatakse väikeses annuses pika perioodi vältel haiguse ennetamiseks ja mis tekitab vahetu kokkupuute seedekulgla mikrobiomiga, mis on ravi ajal peamine riskiga reservuaar.

Loomadele pleuromutilliini manustamisega kaasneb metitsilliiniresistentses bakteris *Staphylococcus aureus* (MRSA), sh kariloomadega seotud MRSA (LA-MRSA), selekteerub multiresistentne geen cfr, mis on zoonootiline oht. Geen cfr vahendab ristresistentsust oksasolidinoonidele. Tuvastatud on ka muid problemaatilisi resistentsuse geene, näiteks streptogramiin A suhtes resistentsust põhjustav vga.

Oluline on märkida, et geenid vga ja cfr võivad paikneda mobiilsetes geneetilistes elementides ja seega liikuda bakterite ja eri bakteriliikide vahel.

Koos kinnitavad need leiud kiiret vajadust vähendada selle kriitiliselt tähtsa antimikroobikumi suhtes resistentsuse riski, et tagada selle efektiivsuse säilimine.

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Bakterite selekteerumise surve vähendamiseks tuleb vältida ebavajalikku kasutamist. Sigadel *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria vastase praegu raviks heakskiidetud annustusskeemiga selle haiguse ravis ja metafülaktikas kasutamise piiramine vähendaks resistentsuse selekteerumise riski, kuid ei vähendaks nende ravimite efektiivset kasutamist sellel näidustusel.

Kasulikkuse ja riski tasakaalu hinnang ja järeldused

Suukaudset tiamuliini peetakse mitme sigade haiguse efektiivseks ravimiks ja see on ka väga tähtis *B. hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravis kasutatav antimikroobikum. Aine pikaajalise subterapeutilistes annustes kasutamisega ennetamiseks või metafülaktikaks (v.a seoses raviga) kaasneb resistentsuse tekke risk, mis ei ole teaduslikult vastuvõetav, arvestades haiguse epidemioloogiat ja praegust teadlikkust, et antibiootikumi kasutamisega peavad alati kaasnema asjakohased sanitaarmedetmed.

Kui ennetamiseks või metafülaktikaks (v.a seoses raviga) soovitatavad annustamisskeemid tühistatakse ja kasutamine piirdub sigade düsenteeria ravi ja metafülaktikaga praegu raviks heakskiidetud annustusskeeme kasutades, võib sigade ravimsööda eelsegu või söödale lisatava suukaudse pulbrina tiamuliinvesinikfumaraati sisaldavate veterinaarravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu pidada endiselt positiivseks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades et

- kättesaadavad andmed tõendasid, et annustusskeemid 2 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 2–4 või 2–6 nädalat ja 5 mg tiamuliini vesinikfumaraadina kehamassi kg kohta ööpäevas 5–14 päeva olid sigade düsenteeria kliiniliste nähtude ennetamisel ainult ajutiselt efektiivsed;
- täheldati olulist *B. hyodysenteriae* tiamuliinitundlikkuse aja jooksul vähenemise trendi ja tuvastatud on resistentsete tüvede selekteerumise risk;
- bakterite selekteerumise surve vähendamiseks tuleb vältida suukaudse tiamuliini ebavajalikku kasutamist sigadel;
- veterinaarravimite komitee leidis, et käesoleva menetluse ravimite üldine kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused;

veterinaarravimite komitee soovitas muuta sigade ravimsööda eelsegu või söödale lisatava suukaudse pulbrina tiamuliinvesinikfumaraati sisaldavate veterinaarravimite (vt I lisa) müügilube, mille ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe asjakohaste lõikude muudatused

Ravimi omaduste kokkuvõte

4.2 Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Sead

Tiamuliinitundliku, karja tasemel esineva *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas. [...]

4.9 Annustamine ja manustamisviis

Kustutada (kus asjakohane) kõik spetsiifilised annustussoovitused (mis erinevad raviannusest) seoses *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamise ja metafülaktikaga.

Asendada (kus asjakohane) „ravi“ või „ravi ja ennetamise“ soovitused „ravi ja metafülaktika“ soovitustega.

4.11 Keeluaeg (-ajad)

Kustutada (kus asjakohane) kõik spetsiifilised *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamise ja metafülaktikaga seotud keeluajad.

Märgistus

6. NÄIDUSTUS(ED)

Sead

Tiamuliinitundliku, karja tasemel esineva *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas. [...]

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Kustutada (kus asjakohane) kõik spetsiifilised annustussoovitused (mis erinevad raviannusest) seoses *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamise ja metafülaktikaga.

Asendada (kus asjakohane) „ravi“ või „ravi ja ennetamise“ soovitused „ravi ja metafülaktika“ soovitustega.

8. KEELUAEG (-AJAD)

Kustutada (kus asjakohane) kõik spetsiifilised *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamise ja metafülaktikaga seotud keeluajad.

Pakendi infoleht

4. NÄIDUSTUS(ED)

Sead

Tiamuliinitundliku, karja tasemel esineva *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ravi ja metafülaktika. Enne ravimi kasutamist tuleb tõestada haiguse olemasolu karjas. [...]

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA –MEETOD

Kustutada (kus asjakohane) kõik spetsiifilised annustussoovitused (mis erinevad raviannusest) seoses *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamise ja metafülaktikaga.

Asendada (kus asjakohane) „ravi“ või „ravi ja ennetamise“ soovitused „ravi ja metafülaktika“ soovitustega.

10. KEELUAEG (-AJAD)

Kustutada (kus asjakohane) kõik spetsiifilised *Brachyspira hyodysenteriae* põhjustatud sigade düsenteeria ennetamise ja metafülaktikaga seotud keeluajad.