

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteiden nimistä, lääkemuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreiteistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Itävalta	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kani	Suun kautta
Itävalta	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kani	Suun kautta
Itävalta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Jauhe	Sika	Suun kautta
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Bulgaria	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/1000 g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana	Suun kautta
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Kypros	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντιδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite	Sika	Suun kautta
Kypros	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite	Sika	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kypros	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Tšekki	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Jauhe	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Tšekki	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Tšekki	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Tšekki	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Lääkerekhussa käytettävä jauhe	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Tšekki	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Tšekki	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Tanska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Suomi	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Jauhe	Sika	Suun kautta
Ranska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	6.5 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kani	Suun kautta
Ranska	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etrich, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	6.5 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kani	Suun kautta
Ranska	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	16.2 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Ranska	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	81 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Saksa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Kuiva-aine	Sika	Suun kautta
Saksa	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	250 mg/g	Rakeet	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Saksa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Kreikka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακώχο τροφή 10%	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkereichua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Kreikka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμικσμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Unkari	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Irlanti	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Irlanti	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Italia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Italia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Alankomaat	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Puola	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Puola	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Portugali	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (porcos de engorda)	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Portugali	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten, rakeinen jauhe	Sika	Suun kautta
Portugali	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.	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten, rakeinen jauhe	Sika, kani	Suun kautta
Portugali	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	800 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten, rakeinen jauhe	Sika	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Portugali	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Portugali	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Portugali	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Portugali	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana	Suun kautta
Portugali	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Romania	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Romania	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	800 mg/g	Esisekoite	Sika, kana	Suun kautta
Romania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Romania	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	800 mg/g	Esisekoite	Sika	Suun kautta
Romania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	800 mg/g	Esisekoite	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Slovakia	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana	Suun kautta
Slovakia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Espanja	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kani	Suun kautta
Espanja	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Espanja	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten, rakeinen jauhe	Sika, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten, hieno valkoinen jauhe	Sika, kani	Suun kautta
Espanja	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Espanja	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Espanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten, rakeinen jauhe	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten, rakeinen jauhe	Sika	Suun kautta
Espanja	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Espanja	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	800 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten, rakeinen jauhe	Sika	Suun kautta

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Eläinlaji	Antoreitti
Espanja	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	20 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	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	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	800 mg/g	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuliini (vetyfumaraattina)	100 g/kg	Esisekoite lääkerekhua varten	Sika, kana, kalkkuna, kani	Suun kautta

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet valmisteyhteenvedon muuttamiselle

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee niitä tiamuliinivetyfumaraattia sisältäviä eläinlääkevalmisteita, joiden lääkemuohto on esisekoite lääkerehua varten ja sioille annettavassa rehussa käytettävä jauhe (ks. liite I)

1. Johdanto

Tiamuliini on bakteriostaattinen puolisynteettinen antibiootti, joka kuuluu pleuromutiliiniiniryhmään. Se estää bakteerien proteiinisynteesiä ribosomitasolla. Sitä käytetään ainoastaan eläinlääkkeenä. Tiamuliinilla on osoitettu olevan aktiivisuutta sikojen ja lintujen *Mycoplasma*-lajeja vastaan sekä grampositiivisia aerobeja (streptokokit ja stafylokokit), anaerobeja (klostridit), gramnegatiivisia anaerobeja (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ja gramnegatiivisia aerobeja (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ja *Pasteurella multocida*) vastaan *in vitro*.

Tiamutin 10 % -esisekoite lääkerehua varten sisältää 100 mg tiamuliinivetyfumaraattia yhdessä grammassa. Tällä lääkevalmisteella on ollut myyntilupa Belgiassa 28. elokuuta 2006 alkaen, ja sitä markkinoi VMD NV. Vuonna 2010 valmiste siirrettiin eläinlääkekomitealle lausuntomenettelyyn (EMA/V/A/042)¹ direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan nojalla. Menettelyn perusteella annettiin seuraava suositus lääkkeen käyttöaiheesta ja annostuksesta sioilla:

”Lauman tasolla esiintyvän sikojen dysenterian hoito ja ehkäisy, kun sen aiheuttajana on tiamuliinille herkkä *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteeri. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä. [– –]”

Hoidossa käytettävä annostus on 5–10 mg tiamuliinivetyfumaraattia (määrä, joka vastaa 4,05–8,1 mg:aa tiamuliiniemästä) painokiloa kohti päivittäin 7–10 peräkkäisen vuorokauden ajan.

B. hyodysenteriae -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyssä annostus on 2 mg tiamuliinivetyfumaraattia (määrä, joka vastaa 1,62 mg:aa tiamuliiniemästä) painokiloa kohti päivittäin 2–4 viikon ajan.

Vetmulin 100 g/kg -esisekoite lääkerehua varten hyväksyttiin hajautetussa menettelyssä (BE/V/0020/001), jossa viitejäsenvaltiona oli Belgia. Hakemus toimitettiin direktiivin 2001/82/EY 13 artiklan 1 kohdan nojalla (geneerinen hakemus), ja viitevalmiste oli Belgiassa hyväksytty Tiamutin 10 % -esisekoite lääkerehua varten.

Belgiassa hyväksytyn Vetmulin 100 g/kg -valmisteen (esisekoite lääkerehua varten) osalta edellä mainittu käyttöaihe on ”hoito ja metafylaksia” (ilmauksella ”ehkäisy”, joka on hyväksytty viitevalmisteelle Tiamutin 10 % -esisekoite, tarkoitetaan sen nykyisessä käytössä ”metafylaksiaa” eli eläinten ryhmälääkitystä).

Vuonna 2019 geneerisen valmisteen (Vetmulin 100 g/kg -esisekoite lääkerehua varten) uusimismenettelyn aikana Belgia tunnisti ongelman, jonka vuoksi tiamuliinille herkän *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian metafylaksiaan (joka ei liity hoitoon) hyväksytty annostus oli arvioitava uudelleen, ts. pieni annos ja pitkäkestoinen hoito eli 2 mg tiamuliinivetyfumaraattia (määrä, joka vastaa 1,62 mg:aa tiamuliiniemästä) painokiloa kohti päivittäin 2–4 viikon ajan.

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](#)

Uusimman tieteellisen kirjallisuuden²³⁴⁵⁶ mukaan *B. hyodysenteriae* -bakteeria koskevan pienimmän bakteerin kasvun estävän lääkeainepitoisuuden (MIC-arvo) jakauma on muuttunut sen jälkeen, kun viitevalmisteelle myönnettiin myyntilupa ensimmäisen kerran. Lisäksi on ilmoitettu, että *B. hyodysenteriae* -bakteerista on tavattu myös moniresistenttejä kantoja. Tämän vuoksi *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyssä tai metafylyksissa (jotka eivät liity hoitoon) käytettäväksi suositellun annostuksen asianmukaisuus oli kyseenalainen.

Pleuromutiliinin käyttöä koskevan eläinlääkekomitean tausta-asiakirjan (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ mukaan ”hoidon kesto tulee rajata pituudeltaan siihen, mitä sairauksien paraneminen edellyttää”. Kun otetaan huomioon *Brachyspira* spp. -bakteerien laajalle levinnyt resistenssi pleuromutiliineille, lääkityksen pitkä kesto metafylyksian tai ehkäisyyn yhteydessä (kun ne eivät liity hoitoon) ja hyvin pieni annos, mikrobilääkeresistenssin syntymisen riskiä lisäävä valintapaine on omiaan aiheuttamaan huolta.

Edellä esitettyjen tietojen perusteella Belgia katsoi, että ehkäisyssä tai metafylyksissa (kun ne eivät liity hoitoon) käytettävä annostus ei ole enää asianmukainen, mikä voi vaikuttaa näiden valmisteiden hyöty-riskisuhteeseen.

Lisäksi todettiin, että edellä mainittu annostus on hyväksytty useissa EU:n jäsenvaltioissa monille tiamuliinivetyfumaraattia sisältäville eläinlääkevalmisteille, joiden lääkekuoto on esisekoite lääkerehua varten ja sioille rehun seassa annettavaksi tarkoitettu jauhe.

Edellä kuvattujen seikkojen ja sen perusteella, että on tarpeen ryhtyä toimiin EU:n tasolla, Belgia katsoi, että asia on siirrettävä eläinlääkekomitealle, jotta voidaan suojata eläinten terveyttä unionissa.

Eläinlääkekomiteaa pyydettiin arvioimaan edellä mainittujen eläinlääkevalmisteiden suositeltu annostus *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian metafylyksiaa (tai ehkäisyä) varten ja antamaan suositus siitä, onko hyöty-riskisuhde edelleen suotuisa tämän käyttöaiheen ja annostuksen osalta, sekä siitä, tulisiko edellä mainittujen valmisteiden myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa tai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

2. Käytettävissä olevien tietojen tarkastelu

Tässä lausuntomenettelyssä käsiteltävien eläinlääkevalmisteiden suositeltu annos ehkäisyyn tai metafylyksiaan (kun ne eivät liity hoitoon) vaihtelee välillä 2–5 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa, ja hoito kestää viidestä vuorokaudesta kuuteen viikkoon. Yhdelle valmisteelle on määritetty suurempi annos ehkäisyä varten, ja se on 7,5–10 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 21 vuorokauden ajan. Hoitoon (ja siihen liittyvään samanaikaiseen metafylyksiaan) suositeltu annos vaihtelee välillä 4–10 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa enintään 10 vuorokauden ajan. Annos, joka on 2 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti, vastaa 38,5 ppm:n lisäysmäärää rehuun, kun rehun saanti on 50 grammaa kymmentä painokiloa kohti.

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](#)

Niiden käyttöaiheiden ja annostusohjeiden tueksi, joita tämä lausuntomenettely koskee, useat myyntiluvan haltijat toimittivat luottamuksellisia prekliinisiä ja kliinisiä tietoja, tietoa *B. hyodysenteriae* -bakteerin herkkyydestä tiamuliinille sekä julkaistua tieteellistä kirjallisuutta.

Resistenssiä koskevat tiedot

Myyntiluvan haltijat toimittivat luottamuksellista tietoa tiamuliinin MIC-arvojen määrittämisestä *B. hyodysenteriae* -bakteerin yhteydessä sekä useita tieteellisiä julkaisuja resistenssimekanismeista. Eläinlääkekomitea totesi, että julkaistuun kirjallisuuteen, johon sisältyi myös raportteja resistenssistä Euroopassa ja muualla maailmassa, perustuvat herkkyystiedot osoittavat, että MIC-arvot olivat suurentuneet, vaikka määrittämenetelmissä ja tulkinnoissa olikin vaihtelua. Useissa raporteissa kuvattiin resistenssimekanismeja. Erityisesti on syytä mainita tva(A)-geeni, jonka Card ym. löysivät hiljattain (2018)⁸, sekä resistenssiin viittaavien tekijöiden ja isolaattien suurentuneiden MIC-arvojen välinen korrelaatio, jota ovat kuvanneet Hampson ym. (2019)⁹. Vaikka validoituja mikrobiologisen tulkinnan kriteerejä ja antibioottiherkkyyden testiä ei ollut saatavana ennen Stubberfieldin ym. (2020)¹⁰ hiljattain tekemää EU:n laajuista laboratoriorien välistä tutkimusta, monet raportit osoittivat, että MIC-arvolla on taipumus suurentua ajan kuluessa.

Pringlen ym. mukaan (2012)¹¹ *Brachyspira* spp. -bakteerien herkkyys tiamuliinille heikkenee vaihteittain. Kirjoittaja katsoi, että sen takia valvonnan kannalta on tärkeämpää tarkkailla lievää resistenssiä (tai herkkyyden heikentymistä) kuin etsiä isolaatteja, joissa MIC-arvot ovat suurimmat, koska lievä resistenssi voi olla ensimmäinen vaihe MIC-arvon suurenemisessa. Ruotsissa tehdyssä seurantatutkimuksessa, joka tehtiin pitkän ajan kuluessa samalla menetelmällä, raportoitui tapauksia, joissa hoito oli kliinisesti epäonnistunut resistenssin vuoksi.

Lisäksi muutamat myyntiluvan haltijat toimittivat herkkyystietoja, jotka olivat peräisin niiden omista eurooppalaisten isolaattien kokoelmista. Vaikka toinen kokoelma oli uudehko (2016) ja toinen vanhempi (2005) ja kumpikin kokoelma oli melko pieni (34 ja 30 isolaattia), todettiin, että MIC-arvojen vaihteluväli oli varsin laaja (0,25 – >16 µg/ml). Tämä vaihtelu on pidettävä mielessä, kun arvioidaan farmakokineettisiä/farmakodynaamisia malleja.

Kaiken kaikkiaan nämä havainnot vahvistavat, ettei MIC-arvojen suurenemista ja vaihtelua sekä muiden kuin villityypin isolaattien suurta prosenttiosuutta voida kiistää, vaikka tulokset eivät olekaan vertailukelpoisia, koska viljelyyn, mikrobilääkkeiden herkkyystestaukseen ja tulosten tulkintaan (raja-arvot ja katkaisupisteet) ei ole ollut yhtenäistettyjä menetelmiä ennen vuotta 2020. Lisäksi hiljattain on esitelty muunlaisiakin resistenssimekanismeja, kuten tva(A)-geeni. Yksi syy siihen, miksi *B. hyodysenteriae* -bakteerin herkkyys tiamuliinille on heikentynyt, voi olla eläinlääkkeiden nykyinen käytötapa, etenkin pienet annokset ja pitkäkestoinen hoito (ks. jäljempänä kohta Prekliiniset tiedot).

Prekliiniset tiedot

Asianomaiset myyntiluvan haltijat toimittivat kokeellista tietoa ja kirjallisuusviitteitä perustellakseen ehkäisy- tai metafylaksia-käyttöaihetta (kun ne eivät liity hoitoon) ja niihin liittyvää annostusta (2 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 2–4 viikon ajan tai 5 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan).

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 Microbiol* **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

Tiamuliinin vaikutusmekanismi on kuvattu hyvin, samoin kuin resistenssimekanismit.

Myyntiluvan haltijat SP Veterinaria ja Cenavisa toimittivat tarkasteltavaksi luottamuksellisen farmakokineettisen tutkimuksen. Se oli tehty vuonna 2005 sioilla, jotka saivat lääkerehua (286 ppm tiamuliinivetyfumaraattia) kahdesti vuorokaudessa. Tämä määrä vastaa 10 mg:n annosta tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan. Tämä hoitoannos on 2–5 kertaa suurempi kuin ehkäisyyn hyväksytty annos. Kaikkien kahdeksan eläimen paksusuolen sisällössä oli tiamuliinia, ja sen pitoisuus oli 0,423–0,599 µg tiamuliiniemästä grammassa. *B. hyodysenteriae* -bakteerista esitettiin herkkyystiedot, jotta voitiin laatia ennuste lääkevalmisteen tehosta. Lisäksi tehtiin farmakokineettinen/farmakodynaaminen analyysi. *B. hyodysenteriae* -bakteerin herkkyystiedot oli kerätty vuonna 2005, mutta isolaattien alkuperästä ei ollut saatavana tarkempia tietoja (ajankohta, maantieteellinen alue ja eläimet). Herkkien kantojen MIC-arvot laskettiin: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml ja MIC₉₀ = 1 µg/ml. Paksusuolen sisällön pitoisuudet, jotka mitattiin validoidulla nestekromatografia- ja tandemmassaspektrometria (LC-MS/MS) -menetelmällä, eivät ylittäneet niiden *B. hyodysenteriae* -isolaattien MIC₉₀-arvoja, joista näytteet olivat peräisin.

Myyntiluvan haltija Elanco toimitti toisen farmakokineettisen/farmakodynaamisen analyysin, jonka olivat julkaisseet Burch ja Hammer (2013)¹². Analyysi perustui Andersonin tekemän vanhan (1994)¹³ lääkeainejäämätutkimuksen tietoihin. Paksusuolen sisällön tiamuliinipitoisuudet, jotka määritettiin mikrobiologisella menetelmällä, oli mitattu kolmesta ryhmästä. Kussakin ryhmässä oli viisi sikaa, ja niille oli annettu rehua, joka sisälsi tiamuliinia annoksella 38,5, 110 ja 220 ppm tai vastaavasti 2, 6,6 ja 13,2 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Paksusuolen sisällön pitoisuudet olivat määritysrajaa pienemmät, kun lisäysmäärä oli 38,5 ppm (kirjoittajien arvioima pitoisuus 0,99 µg/g). Kun lisäysmäärä oli 110 ppm, pitoisuus oli 2,84 µg/g, ja kun lisäysmäärä oli 220 ppm, pitoisuus oli 8,05 µg/g. Kun tiamuliinin lisäysmäärä rehuun on 38,5 ppm, kirjoittajien mukaan sen voidaan odottaa estävän suurinta osaa *B. hyodysenteriae* -bakteerin villityypin isolaateista, ts. kun MIC-arvo on enintään 0,5 µg/ml.

Erilaiset annostusmenetelmät (mikrobiologinen analyysi vs. LC-MS/MS) voivat selittää, miksi paksusuolen sisällön pitoisuudet olivat pienemmät uudemmassa tutkimuksessa, jossa käytettiin samansuuruisia tiamuliiniannoksia.

Sen, että suurelle määrälle eläimiä annetaan ehkäisyhoitona pientä annosta pitkän aikaa, katsottiin tarkoittavan niin laajaa altistumista, että se lisää resistenssin kehittymistä edistävää valintapainetta, mikä on ennen pitkää havaittavissa kliinisesti. Voidaan olettaa, että pitkäkestoinen hoito subterapeuttisella annoksella on saattanut vaikuttaa *Brachyspira* spp. -bakteerien laaja-alaisen pleuromutiliiniresistenssin kehittymiseen.

Eläinlääkekomitea kuitenkin totesi, ettei farmakokineettisten/farmakodynaamisten analyysien perusteella voida tehdä päätelmiä, koska ei ole sellaisia farmakokineettisiä/farmakodynaamisia kriteerejä ja raja-arvoja, jotka olisi validoitu nimenomaan tiamuliinille ja *B. hyodysenteriae* -bakteerille. MIC-arvojen ja paksusuolen sisällön pitoisuuksien yksinkertaista vertailua ei pidetty oleellisena. Niitä koskevien tietojen ei katsottu olevan keskeisiä.

Kliiniset tiedot

Asianomaiset myyntiluvan haltijat toimittivat kokeellista tietoa ja kirjallisuusviitteitä perustellakseen ehkäisy- tai metafylaksia-käyttöaihetta (kun ne eivät liity hoitoon) koskevaa annostusta.

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.

Taylorin, Burchin ja muiden vanhemmissa, 1980-luvun alussa tehdyissä tutkimuksissa, jotka myyntiluvan haltija Elanco toimitti, tutkittiin tiamuliinin tehoa *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman infektion kliinisten merkkien ja bakteerin erittymisen ehkäisemisessä sekä keinotekoisesti aiheutetun infektion perusteella että kentällä. Yleisinä huomautuksina näistä tutkimuksista on syytä todeta, että niissä ei ilmoitettu MIC-arvoja eikä niissä ollut hoidon jälkeistä seurantajaksoa, jonka avulla olisi voitu arvioida infektion uusiutumista hoidon jälkeen. Ja vaikka *B. hyodysenteriae* -bakteeri eristettiin hoidetuista eläimistä, otettujen näytteiden ja isolaatioiden määrät eivät olleet aina siihen nähden optimaalisia, jotta niiden perusteella olisi voitu päätellä, oliko taudinaiheuttaja eliminoitunut kokonaan.

Taylorin tekemien kokeellisten tutkimusten¹⁴ osalta on tärkeää todeta, että *B. hyodysenteriae* -bakteeri eristettiin joistakin tiamuliinin 35 ppm- ja 40 ppm -annosryhmien eläimistä ruumiinavauksen yhteydessä. Tämä osoittaa, etteivät nämä annokset kokonaan ehkäisseet *B. hyodysenteriae* -bakteerin leviämistä joissakin sioissa, vaikka annokset olivat ehkäisseet kokeellisesti aiheutetun sikojen dysenterian kliiniset merkit ja kuolemanjälkeiset leesiot. Toisessa Taylorin tekemässä tutkimuksessa¹⁵ tauti uusiutui, ja *B. hyodysenteriae* -bakteeria eristettiin joistakin tiamuliinilla hoidetun ryhmän sioista lääkityksen aikana tai hoidon jälkeisellä seurantajaksolla. Jopa 160 ppm:n suuruisen lisäysmäärän yhteydessä *B. hyodysenteriae* -bakteeria löytyi ulosteista niinkin pian kuin 10 vuorokauden kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen.

Kenttätutkimuksissa, joihin Burch viittasi¹⁶, testattiin tiamuliinivetyfumaraatin tehoa. Sitä lisättiin rehuun 20 ja 30 ppm 4–6 viikon ajan sikojen dysenterian ehkäisyä ja hallintaa varten, ja tässä tutkimuksessa *B. hyodysenteriae* ei löydetty, kun lisäysmäärä oli 30 ppm. Tähän tutkimukseen ei kuitenkaan sisällynyt hoidon jälkeistä seurantajaksoa.

Vuonna 2005 tehdyssä kliinisessä kenttätutkimuksessa, jonka toimittivat myyntiluvan haltijat SP Veterinaria ja Cenavisa, infektion saaneeseen espanjalaiseen laumaan kuuluvia oireettomia porsaita hoidettiin tiamuliinilla, jota lisättiin rehuun 4 mg (määrä, joka vastaa 5 mg:aa tiamuliinia vetyfumaraattina, tai 100 ppm:ää) painokiloa kohti vuorokaudessa kahden viikon ajan. Näitä porsaita verrattiin negatiiviseen kontrolliryhmään. Hoidetun ryhmän ja negatiivisen kontrolliryhmän välillä todettiin hoidon aikana merkittävä ero ripulin ilmaantuvuudessa. Ripuli kuitenkin jatkui viikon pituisella seurantajaksolla hoidon jälkeen. Infektion uusiutuminen oli huomattavasti yleisempää hoidetussa ryhmässä. Tämä on linjassa edellä mainittujen vanhempien tutkimusten tulosten kanssa.

Tässä tutkimuksessa kantojen herkkyyttä ei testattu, eikä kohdepatogeenia eristetty sen paremmin tutkimuksen päättyessä kuin niiltä eläimiltäkään, joilla infektiot uusiutui. Näin ollen voidaan todeta, että tämä annostus (määrä, joka vastaa 5 mg:aa tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 14 vuorokauden ajan) oli tehokas infektion kliinisten merkkien ilmaantumisen ehkäisyssä, mutta vain hoitojaksolla ja sellaisen kannan yhteydessä, jonka herkkyyttä ei tiedetä. Tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että ehkäisevä käyttö voi johtaa hoidon epäonnistumiseen, jos resistenssiä tai herkkyyttä ei määritetä. On todennäköistä, ettei tämä annostus eliminoi taudinaiheuttajaa ja että se edistää resistenssin kehittymistä.

Aiemman lausuntomenettelyn perusteella ehkäisevä käyttö hyväksyttiin osana ohjelmaa, johon sisältyi myös muita hoitotoimia, joiden tavoitteena oli joko häättöhoito tai taudin saaminen hallintaan. Lisäksi lääkekuurin kesto oli lyhennetty enintään neljään viikkoon. Myyntiluvan haltijoiden toimittama tieteellinen kirjallisuus osoitti, että tällaiset häättöhoitosuunnitelmat onnistuvat vain, jos ne toteutetaan

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

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

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

kokonaisvaltaisesti (maatilan hoitokäytännöt sekä hyvät karjanhoito- ja hygieniakäytännöt, erittäin huolellinen desinfiointi, taudinaiheuttajan eristäminen ja luonnehdinta, sairaiden eläinten lopettaminen jne.) ja jos tiamuliinista käytetään suurempaa annosta pidemmän aikaa kuin tällä hetkellä on hyväksytty. Näiden tietojen ei katsottu tukevan tämän lausuntomenettelyn piiriin kuuluvaa nykyistä hyväksyttyä annostusta, jota käytetään infektion ehkäisyssä tai metafylaksiassa (kun ne eivät liity hoitoon).

On siis todettava, ettei sellaisia kliinisiä tietoja tai perusteluja ole toimitettu, jotka tukisivat tiamuliinin käyttöä *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyssä millään annoksella. Kliininen tutkimus sikojen dysenterian metafylaksiasta (joka ei liity hoitoon), jossa käytetty annos oli 5 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa, osoitti, että tämä annostus oli tehokas ainoastaan kliinisten merkkien väliaikaisessa ehkäisyssä mutta ei taudinaiheuttajan häätöhoidossa, jolloin tuloksena olisi todennäköisesti pleuromutiliiniresistenssiin johtava valintapaine.

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Tiamuliini on pleuromutiliiniryhmään kuuluva antibiootti. Nämä antibiootit on luokiteltu ihmislääketieteessä tärkeiksi mikrobilääkkeiksi ja yhtä tärkeiksi mikrobilääkkeiksi myös eläinlääketieteessä, koska sikojen dysenterian hoidossa ei ole kovin monta hoitovaihtoehtoa.

Tämä lausuntomenettely koskee niiden tiamuliinivetyfumaraattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden suositeltua annostusta *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyssä tai metafylaksiassa (kun ne eivät liity hoitoon), joiden lääkekuoto on esisekoite lääkerehua varten ja sioille annettavaan rehuun sekoitettava jauhe.

Hyödyn arviointi

Nykyinen hyväksytty annostus sikojen dysenterian hoitoa ja siihen liittyvää samanaikaista metafylaksiaa varten eivät kuulu tämän menettelyn piiriin, eikä niitä tukevia tehokkuustietoja ole siksi arvioitu. Näin ollen näiden annostusten hyöty-riskisuhteen katsotaan olevan edelleen suotuisa.

Saatavilla olevien prekliinisten ja kliinisten tietojen perusteella annostukset 2 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 2–4 tai 2–6 viikon ajan ja 5 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 5–14 vuorokauden ajan ovat tehokkaita vain *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian kliinisten merkkien ehkäisemisessä väliaikaisesti. Ei ole voitu osoittaa, että näillä annostuksilla pystyttäisiin häätämään taudinaiheuttaja kokonaan. Sitä vastoin hoidon jälkeen havaitut uusiutumiset voivat osittain selittää resistenssiä edistävän valintapaineen tai suurentuneen MIC-arvon tiamuliinille altistuneissa kannoissa.

Sellaista tietoa ei toimitettu, joka olisi osoittanut, että nyt käsiteltävästä annostuksesta olisi hyötyä häätöhoitosuunnitelman yhteydessä. *B. hyodysenteriae* -bakteeri saatiin häädettyä infektion saaneilta maatiloilta kokonaan vasta, kun käytettiin tavallista suurempia hoitoannoksia tavallista pidemmän aikaa ja kun samalla toteutettiin muita toimia (kuten maatilan hoitokäytäntö, hyvät karjanhoito- ja hygieniakäytännöt, huolellinen desinfiointi, taudinaiheuttajan eristäminen ja luonnehdinta, sairaiden eläinten lopettaminen jne.).

Riskinarviointi

Tässä lausuntomenettelyssä ei arvioitu kyseisten eläinlääkevalmisteiden laatua, kohde-eläinturvallisuutta, käyttäjäturvallisuutta eikä ympäristöriskiä.

On todettu, että ehkäisyssä ja metafylaksiassa (kun ne eivät liity hoitoon) käytettäviin annostuksiin liittyy riski. Annostus ei välttämättä ole riittävä suojaamaan eläinten terveyttä, ja se voi myös edistää

mikrobilääkeresistenssin kehittymistä. Saatavilla olevien tietojen perusteella *B. hyodysenteriae* -bakteeria ei saatu hädettyä kokonaan infektion saaneista sioista antamalla tiamuliinia sellaisina annoksina, jotka on nykyisin hyväksytty infektion ehkäisyyn tai metafylaksiaan (kun ne eivät liity hoitoon). Tämä johtaa hoidon epäonnistumiseen ja edistää resistenssin kehittymistä.

B. hyodysenteriae -isolaattien heikentynyt herkkyys tiamuliinille aiheuttaa huolta, koska sikojen dysenterian hoitoon sopivia mikrobilääkkeitä on vain vähän ja laaja-alainen resistenssi pleuromutiliineille uhkaa sikojen terveyttä.

Laaja kirjallisuuskatsaus osoitti, että Euroopassa ja muualla maailmassa on ollut useita resistenssitapauksia viimeksi kuluneiden 20 vuoden aikana. Herkkyyden heikentymistä ajan myötä koskevan suuntauksen todettiin olevan merkittävä. Myös monilääkeresistenttien kantojen esiintyvyys kasvaa. Tiedetään, että *B. hyodysenteriae* -bakteerin resistenssi kehittyy vaihteellisesti. Siksi niissä populaatioissa, joissa herkkyys on heikentynyt, on riski siitä, että erittäin vastustuskykyisiin bakteereihin kohdistuva valintapaine kasvaa entisestään. Toistuva altistuminen estävää pitoisuutta pienemmille tiamuliinipitoisuuksille johtaa kliinisen resistenssin kehittymiseen. Nämä annostukset vastaavat suun kautta annettavaa ryhmähoitoa, jonka tarkoituksena on ehkäistä sairaus käyttämällä pientä annosta pitkän aikaa. Tämä altistaa suoraan ruoansulatuskanavan mikrobiston, joka on keskeinen hoidon aikana vaarassa oleva reservi.

Pleuromutiliinin käyttö eläimillä edistää monilääkeresistenssin cfr-geenin (kloramfenikoli-florfenikoli-resistenssigeenin) valintaa metisilliiniresistentissä *Staphylococcus aureus* (MRSA) -bakteerissa ja karjaan liittyvässä MRSA:ssa, ja tämä riski on myös zoonoosien kehittymisen kannalta merkityksellinen. Cfr-geeni välittää ristiresistenssiä oksatsolidinoneille. Myös muita huolta aiheuttavia resistenssigeenejä on tunnistettu, esimerkiksi vga, joka aiheuttaa resistenssiä streptogramiini A:lle. On tärkeää todeta, että vga- ja cfr-geenit voivat sijaita liikkuvissa geneettisissä elementeissä, ja siksi ne voivat siirtyä sekä bakteerien että eri bakteerilajien välillä.

Kaiken kaikkiaan näiden havaintojen perusteella voidaan todeta, että tähän kriittisen tärkeään mikrobilääkkeeseen kohdistuvaa resistenssin kehittymisen riskiä on ryhdyttävä pienentämään kiireesti, jotta sen teho säilyy.

Riskienhallinta- ja riskienpientämistoimet

Tarpeetonta käyttöä on vältettävä, jotta voidaan pienentää bakteerien valintapainetta. Suun kautta annettavan tiamuliinin käytön rajoittaminen *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian hoitoon ja sairauden metafylaksiaan nykyisin hyväksytyillä hoitoannoksilla pienentää resistenssin kehittymistä edistävän valintapaineen riskiä ilman, että näiden valmisteiden tehokas käyttö tässä käyttöaiheessa hankaloituu.

Riski-hyötysuhteen arviointi ja johtopäätökset

Suun kautta annettavaa tiamuliinia pidetään tehokkaana lääkkeenä sikojen useiden sairauksien hoidossa, ja se on myös erittäin tärkeä mikrobilääke *B. hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian hoidossa. Lääkeaineen käyttö tavallista pidemmän aikaa subterapeuttisilla annoksilla ehkäisyyn tai metafylaksiaan (jotka eivät liity sairauden hoitoon) aiheuttaa resistenssin kehittymiseen liittyvän riskin, eikä se ole perusteltua tieteelliseltä kannalta, kun otetaan huomioon sairauden epidemiologia ja nykyinen tietämys, jonka mukaan antibioottien käyttöön on liitettävä aina myös asianmukaiset hygieniatoimet.

Tiamuliinivetyfumaraattia sisältävien lääkevalmisteiden, joiden lääkekuusi on esisekoite lääkerohua varten ja sioille annettavaan rehuun sekoitettava jauhe, hyöty-riskisuhteen voidaan katsoa olevan yhä suotuisa, kunhan ehkäisyyn ja metafylaksiaan (jotka eivät liity hoitoon) tarkoitetut annostukset

poistetaan valmistetiedoista ja kunhan lääkevalmisteen käyttö rajataan sikojen dysenterian hoitoon ja metafylaksiaan nykyisin hyväksytyillä annoksilla.

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Saatavilla olevat tiedot osoittivat, että annostukset 2 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 2–4 tai 2–6 viikon ajan ja 5 mg tiamuliinia vetyfumaraattina painokiloa kohti vuorokaudessa 5–14 vuorokauden ajan olivat tehokkaita vain väliaikaisesti sikojen dysenterian kliinisten merkkien ehkäisemisessä.
- On havaittu merkittävä suuntaus, jonka mukaan *B. hyodysenteriae* -bakteerin herkkyys tiamuliinille heikkenee ajan myötä. Lisäksi on todettu resistentteihin kantoihin kohdistuvaan valintapaineeseen liittyvä riski.
- Suun kautta annettavan tiamuliinin tarpeetonta käyttöä sioilla on vältettävä, jotta voidaan pienentää bakteerien valintapainetta.
- Eläinlääkekomitea katsoi, että tässä menettelyssä arvioitujen valmisteiden hyöty-riskisuhde on kokonaisuudessaan suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään suositellut muutokset.

Eläinlääkekomitea on suositellut, että niiden tiamuliinivetyfumaraattia sisältävien eläinlääkevalmisteiden myyntilupia muutetaan, joiden lääkemuoto on esisekoite lääkerehua varten ja sioille annettavaan rehuun sekoitettava jauhe. Nämä lääkevalmisteet on lueteltu liitteessä I, ja niiden valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen asianmukaisten kohtien muutokset

Valmisteyhteenvedo

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sika:

Laumassa esiintyvän sikojen dysenterian hoito ja metafylaksia, kun sen aiheuttajana on tiamuliinille herkkä *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteeri. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä. [- -]

4.9 Annostus ja antotapa

Poistetaan tarvittaessa mahdollinen annostussuositus (eri asia kuin hoitava annos), joka liittyy *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyyn tai metafylaksiaan.

Korvataan tarvittaessa suosituksiin liittyvät sanamuodot ”hoito” tai ”hoito ja ehkäisy” sanamuodolla ”hoito ja metafylaksia”.

4.11 Varo aika (varoajat)

Poistetaan tarvittaessa mahdollinen määritelty varo aika, joka liittyy *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyyn tai metafylaksiaan.

Myyntipäällyksmerkinnät

6. KÄYTTÖAIHEET

Sika:

Laumassa esiintyvän sikojen dysenterian hoito ja metafylaksia, kun sen aiheuttajana on tiamuliinille herkkä *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteeri. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä. [- -]

7. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)
--

Poistetaan tarvittaessa mahdollinen annostussuositus (eri asia kuin hoitava annos), joka liittyy *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyyn tai metafylaksiaan.

Korvataan tarvittaessa suosituksiin liittyvät sanamuodot ”hoito” tai ”hoito ja ehkäisy” sanamuodolla ”hoito ja metafylaksia”.

8. VAROAIKA (VAROAJAT)

Poistetaan tarvittaessa mahdollinen määritelty varo aika, joka liittyy *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyyn tai metafylaksiaan.

Pakkausseloste

4. KÄYTTÖAIHEET

Sika:

Laumassa esiintyvän sikojen dysenterian hoito ja metafylaksia, kun sen aiheuttajana on tiamuliinille herkkä *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteeri. Taudin esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteiden käyttöä. [- -]

8. ANNOSTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Poistetaan tarvittaessa mahdollinen annostussuositus (eri asia kuin hoitava annos), joka liittyy *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyyn tai metafylaksiaan.

Korvataan tarvittaessa suosituksiin liittyvät sanamuodot "hoito" tai "hoito ja ehkäisy" sanamuodolla "hoito ja metafylaksia".

10. VAROAIKA (VAROAJAT)

Poistetaan tarvittaessa mahdollinen määritelty varo aika, joka liittyy *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin aiheuttaman sikojen dysenterian ehkäisyyn tai metafylaksiaan.