

Annexe I

Liste des noms, formes pharmaceutiques, dosages des médicaments vétérinaires, espèces animales, voies d'administration et titulaires des autorisations de mise sur le marché dans les États membres

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Autriche	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, lapins	Voie orale
Autriche	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, lapins	Voie orale
Autriche	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Belgique	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Belgique	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Poudre orale	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Belgique	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Belgique	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Bulgarie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 г/кг премикс за медикаментозен фураж	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Bulgarie	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6б, et. 1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/1000 g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets	Voie orale
Bulgarie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 г/кг премикс за медикаментозен фураж	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Chypre	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Chypre	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Chypre	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
République tchèque	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Poudre orale	Porcins, poulets, dindes	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République tchèque	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
République tchèque	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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
République tchèque	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Poudre orale à usage médicamenteux	Porcins, poulets, dindes	Voie orale
République tchèque	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes	Voie orale
République tchèque	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Danemark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Finlande	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Poudre orale	Porcins	Voie orale
France	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	6.5 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, lapins	Voie orale
France	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriché, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	6.5 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
France	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	16.2 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
France	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	81 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Allemagne	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Poudre	Porcins	Voie orale
Allemagne	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	250 mg/g	Granulés	Porcins, poulets, dindes	Voie orale
Allemagne	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Grèce	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακώχο τροφή 10%	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Grèce	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή 10%	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Hongrie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Irlande	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Irlande	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Italie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Italie	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, lapins	Voie orale
Italie	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Malte	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Pays-Bas	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Pologne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Pologne	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Portugal	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)	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre granulée	Porcins	Voie orale
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.	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre granulée	Porcins, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	800 mg/g	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre granulée	Porcins	Voie orale
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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Portugal	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets	Voie orale
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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Roumanie	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Roumanie	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	800 mg/g	Prémélange	Porcins, poulets	Voie orale
Roumanie	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Roumanie	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	800 mg/g	Prémélange	Porcins	Voie orale
Roumanie	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	800 mg/g	Prémélange	Porcins, poulets, dindes	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
République slovaque	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets	Voie orale
République slovaque	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 - Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre granulée	Porcins, lapins	Voie orale
Espagne	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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre blanche fine	Porcins, lapins	Voie orale
Espagne	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Espagne	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre granulée	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Espagne	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Espagne	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre granulée	Porcins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Espagne	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Espagne	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 - Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	800 mg/g	Prémélange médicamenteux sous forme de poudre granulée	Porcins	Voie orale
Espagne	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins	Voie orale
Royaume-Uni	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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale

État membre UE/EEE	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom	DCI	Dosage	Forme pharmaceutique	Espèces animales	Voie d'administration
Royaume-Uni	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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	20 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale
Royaume-Uni	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	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	800 mg/g	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes	Voie orale
Royaume-Uni	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuline (sous forme d'hydrogénofumarate)	100 g/kg	Prémélange médicamenteux	Porcins, poulets, dindes, lapins	Voie orale

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénofumarate de tiamuline sous forme de prémélange médicamenteux et de poudre orale à administrer dans l'alimentation des porcins (voir annexe I)

1. Introduction

La tiamuline est un antibiotique bactériostatique semi-synthétique qui appartient à la classe des pleuromutilines, agissant au niveau ribosomial par inhibition de la synthèse des protéines bactériennes. Son utilisation est réservée à la médecine vétérinaire. La tiamuline a montré une activité *in vitro* contre les espèces de *Mycoplasma* porcines et aviaires, ainsi que contre les bactéries aérobies gram-positives (streptocoques et staphylocoques), anaérobies gram-positives (clostridies), anaérobies gram-négatives (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), et aérobies gram-négatives (*Actinobacillus pleuropneumoniae* et *Pasteurella multocida*).

Le prémélange médicamenteux Tiamutin 10% Premix contient 100 mg/g d'hydrogénofumarate de tiamuline. Il est autorisé en Belgique depuis le 28 août 2006 et a été mis sur le marché par VMD NV. En 2010, le produit a fait l'objet d'une procédure de saisine du CVMP (EMA/V/A/042)¹ au titre de l'article 34 de la directive 2001/82/CE, à la suite de laquelle l'indication suivante, et le schéma posologique correspondant, chez les porcins a été recommandée:

«Traitement et prévention, lorsque la maladie est présente dans le troupeau, de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant toute utilisation. [...]»

Le dosage thérapeutique est de 5 à 10 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 4,05-8,1 mg de tiamuline base) par kg de poids corporel (pc) par jour, administrés pendant 7 à 10 jours consécutifs.

Pour la prévention de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae*, le dosage est de 2 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 1,62 mg de tiamuline base) par kg de poids corporel par jour, administré pendant 2 à 4 semaines.

Vetmulin 100 g/kg prémélange médicamenteux a été autorisé par l'intermédiaire d'une procédure décentralisée (BE/V/0020/001) pour laquelle la Belgique a fait office d'État membre de référence. La demande a été soumise conformément à l'article 13, paragraphe 1, de la directive 2001/82/CE (demande générique), en citant le prémélange médicamenteux Tiamutin 10% Premix comme autorisé en Belgique en tant que produit de référence.

Pour Vetmulin 100 g/kg le prémélange médicamenteux autorisé en Belgique, l'indication susmentionnée est «traitement et métaphylaxie» (le terme «prévention» tel qu'il est accepté pour le produit de référence, Tiamutin 10% Premix prend la signification du terme «métaphylaxie» dans son utilisation actuelle).

En 2019, au cours de la procédure de renouvellement du produit générique Vetmulin 100 g/kg prémélange médicamenteux, la Belgique a identifié un problème qui nécessiterait le réexamen du schéma posologique autorisé pour la métaphylaxie (lorsqu'elle n'est pas combinée à un traitement) de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* sensible à la tiamuline, à savoir la faible dose pour

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](#)

une durée d'administration longue [2 mg d'hydrogénofumarate de tiamuline (équivalent à 1,62 mg de tiamuline base) par kg de poids corporel par jour administrés pendant 2 à 4 semaines].

Selon la littérature scientifique récente²³⁴⁵⁶, la distribution de la concentration inhibitrice minimale (CMI) de *B. hyodysenteriae* a changé depuis la première autorisation du produit de référence et des souches de *B. hyodysenteriae* multirésistantes ont été signalées. Cela a remis en cause l'adéquation du schéma posologique recommandé pour la prévention ou la métaphylaxie (non combinée à un traitement) de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae*.

En outre, selon le document de réflexion du CVMP sur l'utilisation des pleuromutilines (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, la «durée du traitement doit être limitée au temps nécessaire à la guérison de la maladie». Compte tenu de la grande résistance de *Brachyspira* spp aux pleuromutilines, de la longue durée d'administration pour la métaphylaxie ou la prévention (non combinée à un traitement) et de la très faible dose, le risque de développement d'une résistance antimicrobienne était préoccupant.

Compte tenu des informations ci-dessus, la Belgique a estimé que le schéma posologique pour la prévention ou la métaphylaxie (lorsqu'elle n'est pas combinée à un traitement) n'est plus approprié et peut nuire au rapport bénéfice/risque de ces produits.

Il a été noté que, dans les États membres de l'UE, le schéma posologique susmentionné est également autorisé pour un certain nombre de médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénofumarate de tiamuline sous forme de prémélange médicamenteux et de poudre orale à administrer dans l'alimentation des porcins.

Compte tenu des éléments décrits ci-dessus et de la nécessité de prendre des mesures à l'échelle de l'UE, la Belgique a estimé que la question devait être soumise au CVMP dans un souci de protection de la santé animale dans l'Union.

Il a été demandé au CVMP de réexaminer la posologie recommandée pour la métaphylaxie (ou la prévention) de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* des médicaments vétérinaires susmentionnés. Le CVMP est également invité à formuler une recommandation quant à savoir si le rapport bénéfice/risque reste positif pour cette indication et cette posologie et si les autorisations de mise sur le marché des produits susmentionnés doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

2. Discussion des données disponibles

Pour les médicaments vétérinaires concernés par cette procédure de saisine, la dose recommandée pour la prévention ou la métaphylaxie (lorsqu'elle n'est pas associée à un traitement) est de 2 à 5 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pour une durée allant de 5 jours à 6 semaines. Un produit présente une dose plus élevée dans le cadre de la prévention, comprise entre 7,5 et 10 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 21 jours. La dose recommandée pour le traitement (et la métaphylaxie associée et

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](#)

concomitante) est comprise entre 4 et 10 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 10 jours maximum. La dose de 2 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel correspond à un niveau d'inclusion dans les aliments pour animaux de 38,5 ppm si l'on considère une consommation alimentaire de 50 grammes pour 10 kg de poids corporel.

Pour étayer les indications et les schémas posologiques concernés par cette procédure de saisine, plusieurs titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont soumis des données précliniques et cliniques exclusives, des données sur la sensibilité de *B. hyodysenteriae* à la tiamuline, ainsi que de la littérature scientifique publiée.

Données sur la résistance

Les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont produit des données exclusives sur les déterminations de la CMI de la tiamuline contre *B. hyodysenteriae*, ainsi qu'un certain nombre de publications scientifiques consacrées aux mécanismes de résistance. Le CVMP a estimé que, malgré la disparité des méthodologies et des interprétations, les données sur la sensibilité tirées de la littérature publique abordant des signalements de résistance en Europe et dans le monde montraient des CMI croissantes. Un certain nombre de rapports décrivent des mécanismes de résistance, notamment le gène *tva(A)*, récemment découvert par Card *et al.* (2018)⁸, et la corrélation entre la présence de déterminants de la résistance et l'augmentation des CMI des isolats, décrite par Hampson *et al.* (2019)⁹. Même si aucun critère d'interprétation microbiologique validé et aucun test de sensibilité aux antibiotiques n'étaient disponibles avant le récent essai collaboratif européen de Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, de nombreux rapports ont montré une tendance à l'augmentation de la CMI au fil du temps.

D'après Pringle *et al.* (2012)¹¹, chez les *Brachyspira spp*, la diminution de la sensibilité à la tiamuline se développe de manière progressive. L'auteur a donc estimé qu'il est plus important, à des fins de surveillance, de tenir compte du faible niveau de résistance (ou de la sensibilité réduite) que de trouver les isolats ayant les CMI les plus élevées, dans la mesure où le faible niveau de résistance pourrait constituer la première étape vers une CMI plus élevée. Dans une étude de surveillance menée en Suède sur une longue période avec la même méthodologie, des cas d'échecs cliniques associés à une résistance ont été rapportés.

En outre, certains titulaires d'autorisation de mise sur le marché ont produit des données de sensibilité issues de leur propre collection d'isolats européens. Si certaines d'entre elles étaient récentes (2016) et d'autres plus anciennes (2005), et si toutes deux étaient de taille limitée (34 et 30 isolats, respectivement), une large gamme de CMI, allant de 0,25 à >16 µg/ml, a été observée; cette variabilité doit être gardée à l'esprit lors de l'examen des modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD).

Dans l'ensemble, ces observations confirment que, malgré le manque de comparabilité entre les résultats, du fait de l'absence d'harmonisation des méthodes de culture, des tests de sensibilité aux antimicrobiens et de l'interprétation des résultats (valeurs seuils et points de rupture) jusqu'en 2020, l'augmentation et la variabilité des CMI ainsi que le pourcentage élevé d'isolats de type non sauvage ne peuvent être niés. Qui plus est, différents mécanismes de résistance, tels que le gène *tva(A)*, ont été mis en évidence récemment. L'une des raisons de cette diminution de la sensibilité de *B.*

⁸ Card, R.M. *et al.* (2018) Identification of a new antimicrobial resistance gene provides fresh insights into pleuromutilin resistance in *Brachyspira hyodysenteriae*, aetiological agent of swine dysentery. *Front Microbial* **9**, 1183.

⁹ Hampson, D.J. *et al.* (2019) Antimicrobial resistance in *Brachyspira* - An increasing problem for disease control. *Veterinary Microbiology* **229**, 59-71.

¹⁰ Stubberfield, E. *et al.* (2020). Validation of an antimicrobial susceptibility testing protocol for *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* in an international ring trial. *Veterinary Microbiology*. **244**, 108645. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108645>

¹¹ Pringle, M. *et al.* (2012). Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. *Acta veterinaria Scandinavica*. **54(1)** 54. doi:10.1186/1751-0147-54-54

hyodysenteriae à la tiamuline pourrait être l'utilisation actuelle de médicaments vétérinaires, notamment à faibles doses et pendant de longues périodes (voir ci-dessous, rubrique Données précliniques).

Données précliniques

Dans le but de justifier de l'indication de prévention ou de métaphylaxie (lorsqu'elle n'est pas combinée à un traitement) ainsi que le schéma posologique respectif de 2 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 2 à 4 semaines ou de 5 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 14 jours, les titulaires d'autorisation de mise sur le marché concernés ont produit des données expérimentales et des références bibliographiques.

Le mécanisme d'action de la tiamuline a été bien décrit, tout comme les mécanismes de résistance.

Les titulaires de l'AMM SP Veterinaria et Cenavisa ont soumis une étude pharmacocinétique exclusive menée en 2005 sur des porcins recevant une alimentation médicamenteuse (286 ppm d'hydrogénofumarate de tiamuline) deux fois par jour, ce qui équivaut à une dose de 10 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 14 jours consécutifs. Cette dose de traitement est 2 à 5 fois plus élevée que la dose préventive approuvée. De la tiamuline a été retrouvée dans le contenu du côlon des 8 animaux, dans une fourchette comprise entre 0,423 et 0,599 µg de tiamuline base par gramme. Dans le but de prédire l'efficacité, des données de sensibilité ont été produites pour *B. hyodysenteriae* et une analyse PK/PD a été réalisée. Les données de sensibilité de *B. hyodysenteriae* ont été recueillies en 2005 mais tous les détails concernant l'origine des isolats étaient inconnus (date, région géographique et animaux concernés). La CMI des souches sensibles a été calculée: CMI₅₀ = 0,25 µg/ml et CMI₉₀ = 1 µg/ml. Les concentrations relevées dans le contenu du côlon grâce à une méthode validée de chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS) n'ont pas dépassé la CMI₉₀ des isolats de *B. hyodysenteriae* échantillonnés.

Le titulaire de l'AMM Elanco a soumis une autre analyse PK/PD publiée par Burch et Hammer (2013)¹² fondée sur les données d'une ancienne étude de résidus conduite par Anderson (1994)¹³. Les concentrations de tiamuline relevées dans le contenu du côlon au moyen d'une méthode microbiologique, ont été mesurées dans 3 groupes de 5 porcs nourris avec un aliment contenant de la tiamuline à une dose de 38,5, 110 et 220 ppm ou 2, 6,6 et 13,2 mg par kg de poids corporel par jour, respectivement. Les concentrations observées dans le contenu du côlon étaient inférieures à la limite de quantification de 38,5 ppm (estimée par les auteurs à 0,99 µg/g), 2,84 µg/g à 110 ppm et 8,05 µg/g à 220 ppm. Selon les auteurs, on pourrait s'attendre à ce que la tiamuline à 38,5 ppm dans l'alimentation inhibe la plupart des isolats de *B. hyodysenteriae* de type sauvage, c'est-à-dire avec une CMI allant jusqu'à 0,5 µg/ml.

Les différentes méthodes de dosage (analyse microbiologique *versus* LC-MS/MS) peuvent expliquer les concentrations inférieures mesurées dans le contenu du côlon au cours de l'étude plus récente à des niveaux de dose de tiamuline similaires.

L'administration d'un traitement préventif à une large population d'animaux, à faible dose et sur une longue durée, a été considérée comme représentant une exposition conséquente donnant lieu à une résistance qui serait finalement observée cliniquement. On peut supposer que la longue durée du

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.

traitement à une dose subthérapeutique a pu contribuer à la résistance généralisée aux pleuromutilines des *Brachyspira* spp.

Quoi qu'il en soit, le CVMP a estimé que les analyses PK/PD ne sont pas concluantes car il n'existe aucun critère PK/PD ni aucune valeur seuil validé(e) spécifiquement pour la tiamuline et *B. hyodysenteriae*. En outre, la simple comparaison des CMI avec la concentration relevée dans le contenu du côlon n'a pas été jugée pertinente. Ces données n'ont pas été considérées comme essentielles.

Données cliniques

Pour justifier le schéma posologique dans le cadre de la prévention ou de la métaphylaxie (lorsqu'elle n'est pas combinée à un traitement), les titulaires d'autorisation de mise sur le marché concernés ont produit des données expérimentales et des références bibliographiques.

Les études historiques de Taylor, Burch et al du début des années 1980, soumises par le titulaire de l'AMM Elanco, ont analysé l'efficacité de la tiamuline dans la prévention des signes cliniques et l'excrétion de *B. hyodysenteriae* après une infection artificielle et sur le terrain. Quelques observations générales sur ces études indiquent qu'aucune CMI n'a été rapportée, qu'il n'y a pas eu de période de suivi post-traitement permettant d'évaluer les rechutes après le traitement et, bien que *B. hyodysenteriae* ait été isolé des animaux traités, le nombre de prélèvements et d'isolements n'était pas toujours optimal pour conclure à l'élimination totale de l'agent pathogène.

Dans les études expérimentales menées par Taylor¹⁴, il est important d'observer que *B. hyodysenteriae* a été isolé de certains animaux issus des groupes recevant une dose de 35 ppm et 40 ppm de tiamuline au moment de l'autopsie. Cela a montré que ces doses n'ont pas complètement empêché l'installation de *B. hyodysenteriae* chez certains porcs, même si des signes cliniques et des lésions post-mortem de la dysenterie porcine expérimentale ont été évités. Dans une autre étude menée par Taylor¹⁵, des rechutes sont survenues et *B. hyodysenteriae* a été isolé chez certains porcs issus des groupes traités par tiamuline pendant la médication ou la période d'observation post-traitement. Même à 160 ppm, *B. hyodysenteriae* a été détecté dans les selles dès 10 jours après l'arrêt du traitement.

Dans les essais sur le terrain cités par Burch¹⁶, où l'efficacité de l'hydrogénofumarate de tiamuline a été testée à 20 et 30 ppm dans les aliments pour animaux pendant 4 à 6 semaines pour la prévention et le contrôle de la dysenterie porcine, aucun *B. hyodysenteriae* n'a été décelé à 30 ppm. Cependant, aucune observation post-traitement n'a été faite durant cet essai.

Dans une étude clinique sur le terrain menée en 2005, produite par les titulaires de l'AMM SP Veterinaria et Cenavisa, des porcelets asymptomatiques issus d'un troupeau espagnol infecté ont été traités par tiamuline dans l'alimentation à une dose de 4 mg de tiamuline (équivalent à 5 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate, ou 100 ppm) par kg de poids corporel par jour pendant 2 semaines et comparés à un groupe témoin négatif. Une différence significative dans l'incidence de la diarrhée entre le groupe traité et un groupe témoin négatif a été observée durant le traitement. Cependant, la diarrhée a repris dans la semaine qui a suivi la fin du traitement. Les rechutes étaient nettement plus fréquentes dans le groupe traité. Cela confirme les résultats des études historiques mentionnées ci-avant.

Dans cette étude, la sensibilité des souches n'a pas été testée et l'agent pathogène cible n'a été isolé ni à la fin de l'étude ni chez les animaux faisant l'objet d'une rechute. Il a donc été possible de conclure

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

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

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

que ce schéma posologique (équivalent à 5 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 14 jours) était efficace pour prévenir l'apparition de signes cliniques, mais uniquement pendant la période de traitement et contre une souche de sensibilité inconnue. Les résultats de cette étude ont montré que l'utilisation préventive sans caractérisation de la résistance ou de la sensibilité peut donner lieu à un échec thérapeutique. Il est probable que ce schéma posologique n'élimine pas l'agent responsable et qu'il favorise l'émergence d'une résistance.

À la suite d'une procédure de saisine antérieure, l'utilisation préventive a été approuvée dans le cadre d'un programme comprenant d'autres mesures de gestion visant à éradiquer ou à contrôler la maladie. En outre, la durée d'administration a été réduite à 4 semaines maximum. La littérature scientifique produite par les titulaires d'AMM a montré que ces plans d'éradication ne sont efficaces que lorsqu'ils sont mis en œuvre dans le cadre d'une approche globale (gestion des exploitations, bonnes pratiques d'élevage et d'hygiène, désinfection rigoureuse, isolement et caractérisation de l'agent pathogène, dépeuplement, etc.) associée à une dose de tiamuline plus élevée pour une durée de traitement plus longue que celle actuellement approuvée. En conséquence, ces données n'ont pas été considérées comme étayant le schéma posologique actuellement approuvé pour la prévention ou la métaphylaxie (lorsqu'elle n'est pas combinée à un traitement) concerné par cette procédure de saisine.

En conclusion, aucune donnée clinique ni aucune justification n'a été fournie au soutien de l'utilisation de la tiamuline pour prévenir de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* à quelque dose que ce soit. Une étude clinique sur la métaphylaxie de la dysenterie porcine (non combinée à un traitement) à une dose de 5 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg pc de poids corporel par jour a montré que ce schéma posologique n'était efficace que pour la prévention temporaire des signes cliniques, mais pas pour l'éradication de l'agent pathogène susceptible d'entraîner le développement d'une résistance aux pleuromutilines.

3. Évaluation du rapport bénéfice/risque

Introduction

La tiamuline est un antibiotique qui appartient à la classe des pleuromutilines. Ces antibiotiques relèvent de la catégorie des antimicrobiens importants pour la médecine humaine et d'importance critique pour la médecine vétérinaire en raison du nombre limité d'options de traitement de la dysenterie porcine chez les porcins.

Cette procédure de saisine concerne le schéma posologique recommandé pour la prévention ou la métaphylaxie (non combinée à un traitement) de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* de médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénofumarate de tiamuline, sous forme de prémélange médicamenteux et de poudre orale à administrer dans l'alimentation des porcins.

Évaluation des bénéfices

Les schémas posologiques actuellement autorisés pour le traitement et la métaphylaxie associée et concomitante de la dysenterie porcine n'étaient pas concernés par la saisine et les données d'efficacité à l'appui n'ont pas été évaluées. En conséquence, le rapport bénéfice/risque de ces schémas posologiques continue d'être considéré comme positif.

Sur la base des données précliniques et cliniques disponibles, les schémas posologiques de 2 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 2 à 4 semaines ou 2 à 6 semaines et de 5 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 5 à 14 jours, ne montrent qu'une efficacité temporaire dans la prévention des signes cliniques de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae*. Il n'a pas pu être démontré que ces schémas posologiques garantissent l'éradication de l'agent pathogène. Au contraire, les rechutes

observées après le traitement pourraient expliquer en partie le développement d'une résistance ou d'une augmentation de la CMI dans les souches exposées à la tiamuline.

Aucune donnée n'a été fournie pour étayer le bénéfice des schémas posologiques concernés dans le cadre d'un plan d'éradication. Seules des doses de traitement plus élevées pendant des périodes plus longues, combinées à d'autres mesures (telles que la gestion des exploitations, les bonnes pratiques d'élevage et d'hygiène, une désinfection stricte, l'isolement et la caractérisation de l'agent pathogène, le dépeuplement, etc.) ont été utilisées pour éliminer totalement *B. hyodysenteriae* des exploitations infectées.

Évaluation des risques

La qualité, la sécurité pour l'animal cible, la sécurité pour l'utilisateur, la sécurité des consommateurs et le risque pour l'environnement des médicaments vétérinaires concernés n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans la présente procédure de saisine.

Un risque a été identifié concernant les schémas posologiques utilisés pour la prévention ou la métaphylaxie (non combinée à un traitement), lesquels pourraient se révéler insuffisants pour protéger la santé animale, et pourraient, en outre, contribuer au développement d'une résistance antimicrobienne. Sur la base des données disponibles, *B. hyodysenteriae* n'a pas pu être éliminé des porcs infectés après l'administration de tiamuline selon les schémas posologiques actuellement approuvés pour la prévention ou la métaphylaxie (non combinée à un traitement), ce qui a entraîné un échec thérapeutique et favorisé l'émergence d'une résistance.

La diminution de la sensibilité des isolats de *B. hyodysenteriae* à la tiamuline est préoccupante du fait qu'il n'existe qu'un nombre limité d'antimicrobiens pour traiter la dysenterie porcine et qu'une résistance généralisée aux pleuromutilines représenterait une menace pour la santé des porcs.

Un vaste examen de la littérature a révélé de nombreux cas de résistance en Europe et dans le monde au cours des 20 dernières années. Une tendance significative à la réduction de la sensibilité dans le temps a été observée. La prévalence de souches multirésistantes est également en augmentation. Sachant que le développement de la résistance de *B. hyodysenteriae* est progressif, les populations dont la sensibilité est réduite risquent de faire l'objet d'un nouveau développement de bactéries hautement résistantes. L'exposition répétée à des concentrations subinhibitrices de tiamuline entraîne le développement d'une résistance clinique. Ces schémas posologiques correspondent au traitement d'un groupe par voie orale pour prévenir la maladie avec une dose faible et sur une longue durée, ce qui exposera directement le microbiote du tube digestif, qui est le principal réservoir à risque pendant la durée du traitement.

Le recours aux pleuromutilines chez les animaux développe le gène de multirésistance cfr du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM), y compris le SARM associé au bétail (LA-MRSA), qui est un danger de pertinence zoonotique. Le gène cfr est un médiateur de la résistance croisée aux oxazolidinones. De plus, d'autres gènes de résistance préoccupants ont été identifiés, tels que le vga, qui confère une résistance à la streptogramine A. Il est important de noter que les gènes vga et cfr peuvent se trouver dans des éléments génétiques mobiles et qu'ils peuvent donc être transférés entre bactéries et entre différentes espèces bactériennes.

De manière générale, ces observations valident le besoin urgent de réduire le risque de résistance à cet antimicrobien d'une importance capitale afin de préserver son efficacité.

Mesures de gestion ou d'atténuation des risques

Pour limiter la pression de développement des bactéries, il convient d'éviter toute utilisation inutile. Limiter l'utilisation de la tiamuline orale chez les porcs pour lutter contre la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae* au traitement et à la métaphylaxie de la maladie selon les schémas

posologiques actuellement autorisés réduirait le risque de développement de la résistance sans entraver l'utilisation efficace de ces produits pour cette indication.

Évaluation et conclusions sur le rapport bénéfice/risque

La tiamuline orale est considérée comme un médicament efficace pour lutter contre plusieurs maladies chez les porcins ainsi que comme un antimicrobien très important dans le traitement de la dysenterie porcine causée par *B. hyodysenteriae*. L'utilisation de la substance sur des périodes prolongées à des doses subthérapeutiques pour la prévention ou la métaphylaxie (non combinée à un traitement) présente un risque au regard de la résistance et ne serait pas justifiable d'un point de vue scientifique compte tenu de l'épidémiologie de la maladie ainsi que de la prise de conscience actuelle concernant la nécessité de toujours combiner l'utilisation d'antibiotiques à des mesures sanitaires appropriées.

Sous réserve que les schémas posologiques pour la prévention ou la métaphylaxie (non combinée à un traitement) soient supprimés et que l'utilisation soit limitée au traitement et à la métaphylaxie de la dysenterie porcine aux schémas posologiques de traitement actuellement autorisés, le rapport bénéfice/risque des médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénofumarate de tiamuline sous forme de prémélange médicamenteux et de poudre orale à administrer dans l'alimentation des porcins pourrait continuer d'être considéré comme positif.

Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Considérant ce qui suit:

- les données disponibles ont prouvé que les schémas posologiques de 2 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 2 à 4 semaines ou 2 à 6 semaines et de 5 mg de tiamuline sous forme d'hydrogénofumarate par kg de poids corporel par jour pendant 5 à 14 jours, ne montrent qu'une efficacité temporaire dans la prévention des signes cliniques de la dysenterie porcine;
- une tendance significative à la réduction de la sensibilité de *B. hyodysenteriae* à la tiamuline au fil du temps a été observée et un risque de développement de souches résistantes a été identifié;
- pour limiter la pression de sélection des bactéries, il convient d'éviter l'utilisation inutile de la tiamuline orale chez les porcins;
- le CVMP a estimé que le rapport bénéfice/risque global des produits faisant l'objet de cette procédure demeure positif, sous réserve des modifications des informations sur le produit;

Le CVMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché des médicaments vétérinaires contenant de l'hydrogénofumarate de tiamuline sous forme de prémélange médicamenteux et de poudre orale à administrer dans l'alimentation des porcins visés à l'annexe I, et dont le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'annexe III.

Annexe III

Modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice

Résumé des caractéristiques du produit

4.2 Indications d'utilisation spécifiant les espèces cibles

Porcins:

Traitement et métaphylaxie, lorsque la maladie est présente dans le troupeau, de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé. [...]

4.9 Posologie et voie d'administration

Supprimer, le cas échéant, toute recommandation posologique spécifique (différente de la dose thérapeutique) associée à la prévention ou à la métaphylaxie de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae*.

Remplacer, le cas échéant, les recommandations concernant le «traitement» ou les «traitement et prévention» par «traitement et métaphylaxie».

4.11 Temps d'attente

Supprimer, le cas échéant, tout délai d'attente spécifique lié à la prévention ou à la métaphylaxie de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae*.

Étiquetage

6. INDICATION(S)

Porcins:

Traitement et métaphylaxie, lorsque la maladie est présente dans le troupeau, de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé. [...]

7. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Supprimer, le cas échéant, toute recommandation posologique spécifique (différente de la dose thérapeutique) associée à la prévention ou à la métaphylaxie de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae*.

Remplacer, le cas échéant, les recommandations concernant le «traitement» ou les «traitement et prévention» par «traitement et métaphylaxie».

8. TEMPS D'ATTENTE

Supprimer, le cas échéant, tout délai d'attente spécifique lié à la prévention ou à la métaphylaxie de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae*.

Notice

4. INDICATION(S)

Porcins:

Traitement et métaphylaxie, lorsque la maladie est présente dans le troupeau, de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae* sensible à la tiamuline. La présence de la maladie dans le troupeau doit être établie avant que le produit ne soit utilisé. [...]

8. POSOLOGIE POUR CHAQUE ESPÈCE, VOIE(S) ET MODE D'ADMINISTRATION

Supprimer, le cas échéant, toute recommandation posologique spécifique (différente de la dose thérapeutique) associée à la prévention ou à la métaphylaxie de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae*.

Remplacer, le cas échéant, les recommandations concernant le «traitement» ou les «traitement et prévention» par «traitement et métaphylaxie».

10. TEMPS D'ATTENTE

Supprimer, le cas échéant, tout délai d'attente spécifique lié à la prévention ou à la métaphylaxie de la dysenterie porcine causée par *Brachyspira hyodysenteriae*.