

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, puteva primjene, nositelja odobrenja za stavljanje VMP-a u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, kunići	peroralno
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, kunići	peroralno
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Belgija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Belgija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Oralni prašak	Svinje	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Bugarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Bugarska	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/1000 g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići	peroralno
Bugarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Cipar	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικγμα για χοίρους	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Ljekoviti premiks	Svinje	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Cipar	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Ljekoviti premiks	Svinje	peroralno
Cipar	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Ljekoviti premiks	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Češka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Oralni prašak	Svinje, pilići, purani	peroralno
Češka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Češka	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Češka	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Oralni prašak za primjenu u ljekovitoj hrani za životinje	Svinje, pilići, purani	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Češka	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani	peroralno
Češka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Finska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Oralni prašak	Svinje	peroralno
Francuska	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	6.5 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, kunići	peroralno
Francuska	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	6.5 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Francuska	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	16.2 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Francuska	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	81 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Njemačka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Prašak	Svinje	peroralno
Njemačka	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	250 mg/g	Granule	Svinje, pilići, purani	peroralno
Njemačka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu životinjsku hranu	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Grčka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμικσμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za lijekovitu životinjsku hranu	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Grčka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμικσμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za lijekovitu životinjsku hranu	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Mađarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Irska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Irska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 g/kg	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Italija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, kunići	peroralno
Italija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Nizozemska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za lijekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Poljska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Portugal	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (porcos de engorda)	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao granulirani prašak	Svinje	peroralno
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.	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao granulirani prašak	Svinje, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	800 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao granulirani prašak	Svinje	peroralno
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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Ljekoviti premiks za ljekovitu hranu	Svinje	peroralno
Portugal	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Ljekoviti premiks za ljekovitu hranu	Svinje	peroralno
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Ljekoviti premiks za ljekovitu hranu	Svinje, pilići	peroralno
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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Ljekoviti premiks za ljekovitu hranu	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Rumunjska	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Rumunjska	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	800 mg/g	Premiks	Svinje, pilići	peroralno
Rumunjska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Rumunjska	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	800 mg/g	Premiks	Svinje	peroralno
Rumunjska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	800 mg/g	Premiks	Svinje, pilići, purani	peroralno
Slovačka	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići	peroralno
Slovačka	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Španjolska	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Španjolska	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Španjolska	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Španjolska	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Španjolska	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao granulirani prašak	Svinje, kunići	peroralno
Španjolska	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao fini bijeli prašak	Svinje, kunići	peroralno
Španjolska	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Španjolska	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Španjolska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao granulirani prašak	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Španjolska	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Španjolska	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao granulirani prašak	Svinje	peroralno
Španjolska	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Španjolska	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	800 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje kao granulirani prašak	Svinje	peroralno
Španjolska	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje	peroralno
Ujedinjena Kraljevina	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno
Ujedinjena Kraljevina	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	20 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Životinjska vrsta	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	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	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	800 mg/g	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani	peroralno
Ujedinjena Kraljevina	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (kao hidrogenfumarat)	100 g/kg	Premiks za ljekovitu hranu za životinje	Svinje, pilići, purani, kunići	peroralno

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a

Cjelokupni sažetak znanstvene procjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju tiamulin hidrogenfumarat dostupnih kao premiks za ljekovitu hranu za životinje i oralni prašak za primjenu u hrani za svinje (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Tiamulin je bakteriostatski polusintetički antibiotik koji pripada skupini pleuromutilina, a djelovanjem na razini ribosoma inhibira sintezu bakterijskih proteina. Primjenjuje se samo kao veterinarsko-medicinski proizvod. Tiamulin je *in vitro* pokazao aktivnost protiv vrsta bakterija *Mycoplasma* u svinja i ptica, a također i protiv gram-pozitivnih aeroba (streptokoki i stafilokoki), anaeroba (klostridija), gram-negativnih anaeroba (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) i gram-negativnih aeroba (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % premiks za ljekovitu hranu za životinje sadrži 100 mg/g tiamulin hidrogenfumarata, u Belgiji je odobren od 28. kolovoza 2006., a u promet ga stavlja tvrtka VMD NV. Ovaj je VMP 2010. bio predmet postupka upućivanja CVMP-u (EMA/V/A/042)¹ u skladu s člankom 34. Direktive 2001/82/EZ, što je dovelo do preporuke sljedeće indikacije i odgovarajućeg režima doziranja u svinja:

„Za liječenje i prevenciju dizenterije svinja, kad je bolest prisutna na razini stada, prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae* koja je osjetljiva na tiamulin. Prije primjene potrebno je ustanoviti prisutnost bolesti u stadu. [...]”

Doziranje za liječenje iznosi 5 – 10 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 4,05 – 8,1 mg baze tiamulina) po kilogramu tjelesne težine dnevne doze koja se primjenjuje tijekom 7 – 10 uzastopnih dana.

Za prevenciju dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* doziranje iznosi 2 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 1,62 mg baze tiamulina) po kilogramu tjelesne težine dnevne doze koja se primjenjuje od 2 do 4 tjedna.

Vetmulin 100 g/kg premiks za ljekovitu hranu za životinje odobren je putem decentraliziranog postupka (BE/V/0020/001) s Belgijom kao referentnom državom članicom. Zahtjev je podnesen u skladu s člankom 13. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ (generički zahtjev), navodeći Tiamutin 10 % premiks za ljekovitu hranu za životinje odobren u Belgiji kao referentni VMP.

Prethodno navedena indikacija za Vetmulin 100 g/kg premiks za ljekovitu hranu za životinje odobren u Belgiji odnosi se na „liječenje i metafilaksu” (pojam „prevencija” koji je prihvaćen za referentni VMP Tiamutin 10 % premiks ima značenje pojma „metafilaksa” u svojoj trenutačnoj primjeni).

Tijekom postupka produljenja odobrenja generičkog VMP-a Vetmulin 100 g/kg premiks za ljekovitu hranu za životinje 2019. Belgija je utvrdila problem koji je zahtijevao preispitivanje odobrenog režima doziranja za metafilaksu (kad nije povezana s liječenjem) dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* koja je osjetljiva na tiamulin, odnosno niske doze s dugotrajnom primjenom (2 mg tiamulin hidrogenfumarata (što odgovara 1,62 mg baze tiamulina) po kilogramu tjelesne težine dnevne doze koja se primjenjuje od 2 do 4 tjedna.

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](#)

U novijoj znanstvenoj literaturi²³⁴⁵⁶ zabilježena je promjena distribucije minimalne inhibicijske koncentracije (MIC) bakterije *B. hyodysenteriae* od prvog odobrenja referentnog VMP-a, a prijavljeni su i multirezistentni sojevi bakterije *B. hyodysenteriae*. To je dovelo u pitanje prikladnost preporučenog režima doziranja za prevenciju ili metafilaksu (koja nije povezana s liječenjem) dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae*.

Osim toga, na temelju Dokumenta za razmatranje CVMP-a o primjeni pleuromutilina (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ „*trajanje liječenja potrebno je ograničiti na razdoblje potrebno za izlječenje bolesti.*” S obzirom na široko rasprostranjenu otpornost bakterije *Brachyspira* spp na pleuromutilin, dugotrajna primjena za metafilaksu ili prevenciju (kad nije povezana s liječenjem) uz vrlo nisku dozu, bili su zabrinjavajući rizik od selekcije antimikrobne rezistencije.

Na temelju prethodno navedenih informacija Belgija je smatrala da režim doziranja za prevenciju ili metafilaksu (kad nije povezana s liječenjem) više nije odgovarajući i može utjecati na omjer koristi i rizika tih VMP-ova.

Primijećeno je da je diljem država članica EU-a prethodno navedeni režim doziranja odobren i za niz veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadržavaju tiamulin hidrogenfumarat dostupnih kao premiks za ljekovitu hranu za životinje i oralni prašak za primjenu u hrani za svinje.

S obzirom na prethodno opisane elemente i nužnost poduzimanja mjera na razini EU-a, Belgija je smatrala da to pitanje treba uputiti CVMP-u u cilju zaštite zdravlja životinja u Uniji.

Od CVMP-a je zatraženo da pregleda preporučeno doziranje za metafilaksu (ili prevenciju) dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* za prethodno navedene veterinarsko-medicinske proizvode i da preporuči je li omjer koristi i rizika za ovu indikaciju i doziranje i dalje pozitivan te treba li odobrenja za stavljanje u promet prethodno navedenih VMP-ova zadržati, izmijeniti, obustaviti ili povući.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Za veterinarsko-medicinske proizvode koji pripadaju području primjene ovog postupka upućivanja preporučena doza za prevenciju ili metafilaksu (kad nije povezana s liječenjem) kreće se od 2 do 5 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno u trajanju od 5 dana do 6 tjedana. Jedan VMP ima višu dozu za prevenciju od 7,5 do 10 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno tijekom 21 dana. Doza preporučena za liječenje (i povezanu, popratnu metafilaksu) kreće se od 4 do 10 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno u razdoblju do 10 dana. Doza od 2 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine odgovara stopi uključivanja u hranu za životinje od 38,5 ppm kad se uzme u obzir unos hrane u životinje od 50 grama na 10 kilogramu tjelesne težine.

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](#)

Kako bi poduprli indikacije i režime doziranja na koje se odnosi ovaj postupak upućivanja, nekoliko nositelja odobrenja za stavljanje u promet dostavilo je vlasničke pretkliničke i kliničke podatke, podatke o osjetljivosti bakterije *B. hyodysenteriae* na tiamulin te objavljenu znanstvenu literaturu.

Podatci o otpornosti

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su vlasničke podatke o određivanjima MIC-a tiamulina u odnosu na bakteriju *B. hyodysenteriae* te niz znanstvenih radova o mehanizmima otpornosti. CVMP je smatrao da podatci o osjetljivosti iz javne literature koja obuhvaća izvješća o otpornosti u Europi i svijetu, unatoč nesrazmjeru metodologija i interpretacija, prikazuju povećanje MIC-ova. Brojna su izvješća u kojima se opisuju mehanizmi otpornosti, posebice gena *tva(A)* koji su nedavno otkrili Card i dr. (2018.)⁸, i postojanje korelacije odrednica otpornosti s povećanim MIC-ovima patogenih čistih kultura kako su to opisali Hampson i dr. (2019.)⁹. Čak i ako prije nedavnog međulaboratorijskog ispitivanja u EU-u koje su proveli Stubberfield i dr. (2020.)¹⁰ nisu bili dostupni validirani mikrobiološki kriteriji za interpretaciju ni test za osjetljivost na antibiotike, u mnogim je izvješćima prikazana sklonost povećanju MIC-a tijekom vremena.

Prema istraživanju autora Pringle i dr. (2012.)¹¹ u bakteriji *Brachyspira* spp. smanjena osjetljivost na tiamulin razvija se postupno. Autori su stoga smatrali da je za potrebe praćenja važnije uzeti u obzir nisku razinu otpornosti (ili smanjenu osjetljivost) nego pronaći čiste kulture patogena s najvišim MIC-ovima, jer bi otpornost pri niskoj koncentraciji mogla biti prvi korak prema višem MIC-u. U nadzornom ispitivanju koje je provedeno u Švedskoj tijekom duljeg razdoblja s istom metodologijom, zabilježeni su slučajevi kliničkih neuspjeha povezanih s otpornošću.

Nadalje, neki nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su podatke o osjetljivosti koje su prikupili iz vlastite zbirke europskih patogenih čistih kultura. Dok su neke bile novije (2016.), druge nisu (2005.), a obje zbirke imale su ograničenu veličinu (34, odnosno 30 patogenih čistih kultura), zabilježen je širok raspon MIC-ova, od 0,25 do > 16 µg/mL; ovu je varijabilnost potrebno imati na umu pri raspravljanju o farmakokinetičkim/farmakodinamičkim (PK/PD) modelima.

Sve u svemu, ova opažanja potvrđuju da, unatoč nedostatku usporedivosti rezultata, zbog nepostojanja usklađenih metoda za uzgoj kultura, ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva i interpretacije rezultata (granične vrijednosti i točke prekida) do 2020., nije moguće poreći povećanje i varijabilnost MIC-ova uz visoki postotak nemutiranih patogena u kulturama. Nadalje, nedavno su dokazani različiti mehanizmi otpornosti, kao što je gen *tva(A)*. Jedan od razloga smanjenja osjetljivosti bakterije *B. hyodysenteriae* na tiamulin mogla bi biti trenutačna primjena veterinarsko-medicinskih proizvoda, posebice u niskim dozama i tijekom duljeg vremenskog razdoblja (vidjeti odjeljak Pretklinički podatci u nastavku).

Pretklinički podatci

Kako bi se opravdala indikacija prevencije ili metafilakse (kad nije povezana s liječenjem) i odgovarajući režim doziranja od 2 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno od 2 do 4 tjedna ili 5 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno tijekom 14 dana, eksperimentalne podatke i bibliografske reference dostavili su nadležni nositelji odobrenja za stavljanje u promet.

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

Mehanizam djelovanja tiamulina dobro je opisan, kao i mehanizmi otpornosti.

Vlasničko farmakokinetičko ispitivanje dostavili su nositelji odobrenja za stavljanje u promet SP Veterinaria i Cenavisa, a provedeno je 2005. u svinja koje su primale ljekovitu životinjsku hranu (286 ppm tiamulin hidrogenfumarata) dvaput dnevno, što odgovara dozi od 10 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno tijekom 14 uzastopnih dana. Ova je terapijska doza od 2 do 5 puta veća od odobrene preventivne doze. Tiamulin je bio prisutan u sadržaju debelog crijeva svih 8 životinja u rasponu od 0,423 – 0,599 µg baze tiamulina po gramu. Kako bi se predvidjela djelotvornost, podatci o osjetljivosti pruženi su za bakteriju *B. hyodysenteriae* te se provela PK/PD analiza. Podatci o osjetljivosti bakterije *B. hyodysenteriae* prikupljeni su 2005., ali sve pojedinosti o podrijetlu patogenih čistih kultura bili su nepoznati (datum, zemljopisna regija i životinje). Izračunan je MIC osjetljivih sojeva: MIC₅₀ = 0,25 µg/mL i MIC₉₀ = 1 µg/mL. Koncentracije sadržaja debelog crijeva izmjerene validiranom metodom tekućinske kromatografije s tandemskom masenom spektrometrijom (LC-MS/MS) nisu premašile MIC₉₀ uzoraka patogenih čistih kultura bakterije *B. hyodysenteriae*.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet Elanco dostavio je drugu PK/PD analizu koju su objavili Burch i Hammer (2013.)¹² na temelju podataka jednog starog ispitivanja rezidua koje je proveo Anderson (1994.)¹³. Koncentracije tiamulina u sadržaju debelog crijeva određene mikrobiološkom metodom izmjerene su u 3 skupine po 5 svinja hranjene životinjskom hranom koja sadržava tiamulin u dozi od 38,5, 110 i 220 ppm ili 2, 6,6 i 13,2 mg po kilogramu tjelesne težine dnevno. Koncentracije sadržaja debelog crijeva bile su ispod granice kvantifikacije pri 38,5 ppm (po procjeni autora 0,99 µg/g), 2,84 µg/g pri 110 ppm i 8,05 µg/g pri 220 ppm. Autori tvrde da bi se moglo očekivati da će tiamulin pri 38,5 ppm u hrani za životinje djelovati inhibirajuće na većinu nemutiranih patogenih čistih kultura bakterije *B. hyodysenteriae*, odnosno s MIC-om do 0,5 µg/mL.

Različite metode doziranja (mikrobiološka analiza u odnosu na LC-MS/MS) mogu objasniti niže koncentracije sadržaja debelog crijeva u novijem ispitivanju pri sličnim razinama doze tiamulina.

Smatralo se da preventivno liječenje velike populacije životinja s niskim dozama tijekom duljeg razdoblja primjene predstavlja veliku izloženost te bi se mogla odabrati otpornost koja bi se u konačnici mogla klinički promatrati. Moglo bi se pretpostaviti da je dugo trajanje liječenja u subterapijskoj dozi možda pridonijelo široko rasprostranjenosti otpornosti bakterije *Brachyspira* spp na pleuromutilin.

Ipak, CVMP je smatrao da PK/PD analize nisu konačne jer ne postoji PK/PD kriterij i nije potvrđena nikakva posebna granična vrijednost za tiamulin i bakteriju *B. hyodysenteriae*. Nadalje, jednostavna usporedba MIC-ova s koncentracijom sadržaja debelog crijeva nije se smatrala relevantnom. Ti se podatci nisu smatrali ključnima.

Klinički podatci

Kako bi se opravdao režim doziranja za prevenciju ili metafilaksu (kad nije povezana s liječenjem), eksperimentalne podatke i bibliografske reference dostavili su nadležni nositelji odobrenja za stavljanje u promet.

U povijesnim ispitivanjima Taylora, Burcha i drugih iz ranih 1980-ih, koja je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet Elanco, istražena je djelotvornost tiamulina u prevenciji kliničkih znakova i širenja bakterije *B. hyodysenteriae* nakon umjetne infekcije i na terenu. Neki su opći komentari na ta ispitivanja da nisu zabilježeni MIC-ovi, nije bilo razdoblja praćenja nakon liječenja kako bi se procijenili

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.

relapsi nakon liječenja, a iako je *B. hyodysenteriae* izolirana iz liječenih životinja, broj uzorkovanja i izolacija nije uvijek bio optimalan kako bi se donio zaključak o potpunoj eliminaciji patogena.

U eksperimentalnim ispitivanjima koja je proveo Taylor¹⁴ važno je primijetiti da je bakterija *B. hyodysenteriae* pri obdukciji izolirana iz nekih životinja koje su primale tiamulin u dozama od 35 ppm odnosno 40 ppm. Time je dokazano da te doze nisu u potpunosti spriječile infekciju bakterijom *B. hyodysenteriae* u nekih svinja, iako su spriječile kliničke znakove i lezije pri obdukciji eksperimentalne dizenterije svinja. U drugom ispitivanju koje je proveo Taylor¹⁵ došlo je do relapsa, a *B. hyodysenteriae* je izolirana u nekih svinja iz skupina liječenih tiamulinom tijekom primjene lijekova ili u razdoblju promatranja nakon liječenja. Čak i pri 160 ppm, bakterija *B. hyodysenteriae* otkrivena je u izmetu već 10 dana nakon prekida liječenja.

U terenskim ispitivanjima koje citira Burch¹⁶, u kojima je djelotvornost tiamulin hidrogenfumarata ispitivana pri 20 i 30 ppm u hrani za životinje tijekom 4 – 6 tjedana za prevenciju dizenterije svinja i kontrolu nad njome, pri 30 ppm nije pronađena bakterija *B. hyodysenteriae*. Međutim, u ovom ispitivanju nije provedeno promatranje nakon liječenja.

U kliničkom terenskom ispitivanju provedenom 2005., koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet SP Veterinaria i Cenavisa, asimptomatski prašćići iz zaraženog španjolskog stada liječeni su tiamulinom u hrani za životinje u dozi od 4 mg tiamulina (što odgovara 5 mg tiamulina kao hidrogenfumarata ili 100 ppm) po kilogramu tjelesne težine dnevno tijekom 2 tjedna i uspoređeni su s negativnom kontrolnom skupinom. Tijekom liječenja primijećena je znatna razlika u učestalosti proljeva između liječene skupine i negativne kontrolne skupine. Međutim, proljev se nastavio tijekom jednodnevnog razdoblja nakon liječenja. Relapsi su bili znatno učestaliji u liječenoj skupini. To je u skladu s rezultatima prethodno navedenih povijesnih ispitivanja.

U tom ispitivanju osjetljivost sojeva nije ispitivana, a ciljani patogen nije izoliran ni po dovršetku ispitivanja ni u životinja u kojih je došlo do relapsa. Stoga se moglo zaključiti da je taj režim doziranja (odgovara 5 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno tijekom 14 dana) bio učinkovit u sprječavanju pojave kliničkih znakova, ali samo tijekom razdoblja liječenja i protiv soja nepoznate osjetljivosti. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su da preventivna upotreba bez opisivanja otpornosti ili osjetljivosti može dovesti do neuspjeha terapije. Izgledno je da ovaj režim doziranja ne uklanja uzročnika i da pogoduje nastanku otpornosti.

Nakon prethodnog postupka upućivanja, odobrena je preventivna upotreba kao dio programa koji obuhvaća druge mjere u pogledu upravljanja usmjerene na iskorjenjivanje ili kontrolu bolesti. Osim toga, trajanje primjene smanjeno je na najviše 4 tjedna. Znanstvena literatura koju su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet dokazala je da su ti planovi iskorjenjivanja uspješni samo ako se poduzmu u globalnom pristupu (upravljanje farmama, dobre prakse stočarstva i higijene, stroga dezinfekcija, izolacija i karakterizacija patogena, depopulacija itd.) zajedno s većom dozom tiamulina tijekom duljeg liječenja od trenutačno odobrenoga. Stoga ti podatci nisu podupirali trenutačno odobreni režim doziranja za prevenciju ili metafilaksu (kad nije povezana s liječenjem) na koju se odnosi ovaj postupak upućivanja.

U konačnici nisu pruženi klinički podatci ni opravdanja koja bi mogla podupirati primjenu tiamulina u bilo kojoj dozi za prevenciju dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae*. U kliničkom ispitivanju o metafilaksi dizenterije svinja (koja nije povezana s liječenjem) pri dozi od 5 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno dokazano je da je taj režim doziranja bio

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

djelotvoran samo za privremenu prevenciju kliničkih znakova, ali ne i za iskorjenjivanje patogena, što bi najvjerojatnije dovelo do selekcije otpornosti na pleuromutilin.

3. Procjena omjera koristi i rizika

Uvod

Tiamulin je antibiotik koji pripada skupini pleuromutilina. Ti antibiotici razvrstani su kao važna antimikrobna sredstva za lijekove za ljudsku primjenu i kao vrlo važna antimikrobna sredstva u veterinarsko-medicinskim proizvodima zbog ograničenog broja opcija za liječenje dizenterije svinja u svinja.

Ovaj postupak upućivanja odnosi se na preporučeni režim doziranja za prevenciju ili metafilaksu (koja nije povezana s liječenjem) dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže tiamulin hidrogenfumarat, dostupne kao premiks za ljekovitu hranu za životinje i oralni prašak za primjenu u hrani za svinje.

Procjena koristi

Trenutačno odobreni režimi doziranja za liječenje i povezanu, popratnu metafilaksu dizenterije svinja bili su izvan područja primjene postupka upućivanja, a popratni podatci o djelotvornosti nisu procijenjeni. U skladu s time, omjer koristi i rizika tih režima doziranja i dalje se smatra pozitivnim.

Na temelju dostupnih pretkliničkih i kliničkih podataka, režimi doziranja od 2 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno od 2 do 4 ili od 2 do 6 tjedana i 5 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno od 5 do 14 dana učinkoviti su samo privremeno za prevenciju kliničkih znakova dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae*. Nije se moglo dokazati da ti režimi doziranja osiguravaju iskorjenjivanje patogena. Naprotiv, uočeni relapsi nakon liječenja mogli bi djelomično objasniti selekciju otpornosti ili povećan MIC u sojevima izloženim tiamulinu.

Nisu dostavljeni podatci koji bi dokazali korist predmetnih režima doziranja kao dio plana iskorjenjivanja. Samo više terapijske doze tijekom duljih razdoblja u kombinaciji s drugim mjerama (kao što je upravljanje farmama, dobre prakse stočarstva i higijene, stroga dezinfekcija, izolacija i karakterizacija patogena, depopulacija itd.) dovele su do potpunog iskorjenjivanja bakterije *B. hyodysenteriae* sa zaraženih farmi.

Procjena rizika

Kvaliteta, sigurnost ciljne životinje, sigurnost korisnika i potrošača i rizik za okoliš za predmetne VMP-ove nisu procijenjeni u ovom postupku upućivanja.

Utvrđen je rizik u pogledu režima doziranja za prevenciju ili metafilaksu (kad nije povezana s liječenjem), koji su možda nedovoljni za zaštitu zdravlja životinja, a mogli bi i pridonijeti razvoju antimikrobne otpornosti. Prema dostupnim podacima, bakterija *B. hyodysenteriae* nije mogla biti iskorijenjena u zaraženih svinja nakon primjene tiamulina pri režimima doziranja koji su trenutačno odobreni za prevenciju ili metafilaksu (kad nije povezana s liječenjem), što dovodi do neuspjeha terapije i poticanja pojave otpornosti.

Smanjena osjetljivost patogenih čistih kultura bakterije *B. hyodysenteriae* na tiamulin povod je za zabrinutost jer postoji samo ograničeni broj antimikrobnih sredstava dostupnih za liječenje dizenterije svinja, a široko rasprostranjena otpornost na pleuromutiline predstavljala bi opasnost po zdravlje svinja.

U opsežnom pregledu literature prikazani su brojni slučajevi otpornosti diljem Europe i svijeta tijekom posljednjih 20 godina. Uočen je znatan trend smanjenja osjetljivosti tijekom vremena. Povećava se i prevalencija sojeva otpornih na više lijekova. Budući da se zna da se otpornost bakterije *B. hyodysenteriae* razvija postupno, populacije smanjene osjetljivosti u opasnosti su za daljnju selekciju vrlo otpornih bakterija. Ponovljeno izlaganje subinhibicijskim koncentracijama tiamulina dovodi do razvoja kliničke otpornosti. Ti režimi doziranja odgovaraju oralnom skupnom liječenju u cilju sprječavanja bolesti pri niskoj dozi tijekom dugog razdoblja kojim će se mikrobiota probavnog trakta, glavna zaliha mikroba, izravno izložiti opasnosti tijekom liječenja.

Primjenom pleuromutilina u životinja odabire se gen cfr, otporan na više lijekova u bakteriji *Staphylococcus aureus* (MRSA) otpornoj na meticilin, uključujući MRSA-u povezanu sa stokom (LA-MRSA), što predstavlja opasnost zoonotske relevantnosti. Gen cfr posreduje u unakrsnoj otpornosti na oksazolidinone. Također, identificirani su drugi važni geni otpornosti kao što je vga, koji prenosi otpornost na streptogramin A. Važno je primijetiti da se geni vga i cfr mogu nalaziti u mobilnim genetičkim elementima i stoga se mogu prenositi između bakterija i različitih bakterijskih vrsta.

Sve u svemu, ova zapažanja potvrđuju hitnu potrebu za smanjenjem rizika za razvoj otpornosti za ovo ključno antimikrobno sredstvo kako bi se održala njegova učinkovitost.

Mjere za upravljanje rizikom ili ublažavanje rizika

Kako bi se ograničio selekcijski pritisak za bakterije, potrebno je izbjegavati nepotrebnu primjenu. Ograničavanje primjene tiamulina za oralnu primjenu u svinja protiv dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae* za liječenje i metafilaksu bolesti u trenutačno odobrenim režimima doziranja za liječenje smanjilo bi rizik selekcije rezistentnih sojeva bez ometanja učinkovite primjene tih VMP-ova za ovu indikaciju.

Procjena i zaključci o omjeru koristi i rizika

Tiamulin za oralnu primjenu smatra se učinkovitim lijekom protiv nekoliko bolesti u svinja, ali i vrlo važnim antimikrobnim sredstvom u liječenju dizenterije svinja prouzročene bakterijom *B. hyodysenteriae*. Produljena razdoblja primjene te tvari pri subterapijskim dozama za prevenciju ili metafilaksu (koja nije povezana s liječenjem) predstavljaju rizik iz perspektive otpornosti i ne bi mogla biti opravdana sa znanstvenog gledišta uzimajući u obzir epidemiologiju bolesti te trenutačnu svijest o potrebi da se primjena antibiotika uvijek kombinira s odgovarajućim sanitarnim mjerama.

Pod uvjetom da se režimi doziranja za prevenciju ili metafilaksu (koja nije povezana s liječenjem) uklone i da se primjena ograniči na liječenje i metafilaksu dizenterije svinja u trenutačno odobrenim režimima doziranja za liječenje, omjer koristi i rizika veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže tiamulin hidrogenfumarat, dostupnih kao premiks za ljekovitu hranu za životinje i oralni prašak za primjenu u hrani za svinje, mogao bi se i dalje smatrati pozitivnim.

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Budući da:

- dostupni podatci dokazali su da su režimi doziranja od 2 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno od 2 do 4 ili od 2 do 6 tjedana i 5 mg tiamulina kao hidrogenfumarata po kilogramu tjelesne težine dnevno od 5 do 14 dana učinkoviti samo privremeno za prevenciju kliničkih znakova dizenterije svinja;
- uočen je važan trend u smanjenju osjetljivosti bakterije *B. hyodysenteriae* na tiamulin tijekom vremena i da je identificiran rizik za selekciju otpornih sojeva;

- potrebno je izbjegavati nepotrebnu oralnu primjenu tiamulina u svinja kako bi se ograničio selekcijski pritisak na bakterije;
- CVMP smatra da ukupni omjer koristi i rizika za VMP-ove u okviru ovog postupka ostaje pozitivan uz izmjene informacija o VMP-u;

CVMP je preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže tiamulin hidrogenfumarat dostupnih kao premiks za ljekovitu hranu za životinje i oralni prašak za primjenu u hrani za svinje kao što je navedeno u Prilogu I., za koje su sažetak opisa svojstava, označavanje i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III.

Izmjene odgovarajućih dijelova sažetka opisa svojstava, označavanja i upute o VMP-u

Sažetak opisa svojstava

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Svinje:

Kad je bolest prisutna u skupini, za liječenje i metafilaksu dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. [...]

4.9 Količine koje se primjenjuju i put primjene

Ako je primjenjivo, izbrisati svaku specifičnu preporuku za doziranje (koja se razlikuje od terapijske doze) povezanu s prevencijom ili metafilaksom dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ako je primjenjivo, zamijeniti preporuke za „liječenje” ili „liječenje i prevenciju” preporukom za „liječenje i metafilaksu”.

4.11 Karencija(e)

Ako je primjenjivo, izbrisati svaku specifičnu karenciju povezanu s prevencijom ili metafilaksom dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae*.

Označavanje

6. INDIKACIJA(E)

Svinje:

Kad je bolest prisutna u skupini, za liječenje i metafilaksu dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. [...]

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Ako je primjenjivo, izbrisati svaku specifičnu preporuku za doziranje (koja se razlikuje od terapijske doze) povezanu s prevencijom ili metafilaksom dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ako je primjenjivo, zamijeniti preporuke za „liječenje” ili „liječenje i prevenciju” preporukom za „liječenje i metafilaksu”.

8. KARENCIJA(E)

Ako je primjenjivo, izbrisati svaku specifičnu karenciju povezanu s prevencijom ili metafilaksom dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae*.

Uputa o VMP-u

4. INDIKACIJA(E)

Svinje:

Kad je bolest prisutna u skupini, za liječenje i metafilaksu dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae* osjetljivom na tiamulin. Prije primjene VMP-a treba ustanoviti prisutnost bolesti u skupini. [...]

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Ako je primjenjivo, izbrisati svaku specifičnu preporuku za doziranje (koja se razlikuje od terapijske doze) povezanu s prevencijom ili metafilaksom dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ako je primjenjivo, zamijeniti preporuke za „liječenje” ili „liječenje i prevenciju” preporukom za „liječenje i metafilaksu”.

10. KARENCIJA(E)

Ako je primjenjivo, izbrisati svaku specifičnu karenciju povezanu s prevencijom ili metafilaksom dizenterije svinja prouzročene bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae*.