

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmények neveinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, az állatfajnak, az
alkalmazási módoknak és az egyes tagállamokban a
forgalombahozatali engedély jogosultjainak felsorolása**

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Ausztria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, házinyúl	Per os
Ausztria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, házinyúl	Per os
Ausztria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Belgium	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Belgium	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	100 mg/g	Belsőleges por	Sertés	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Belgium	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	20 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Belgium	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	20 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Bulgária	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	100 g/1000 g	Gyógypremix	Sertés, házityúk	Per os
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (hidrogén- fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Ciprus	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντιδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικσμα για χοίρους	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Ciprus	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Ciprus	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Cseh Köztársaság	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Belsőleges por	Sertés, házityúk, pulyka	Per os
Cseh Köztársaság	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Cseh Köztársaság	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Cseh Köztársaság	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Belsőleges por gyógypremixhez	Sertés, házityúk, pulyka	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Cseh Köztársaság	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka	Per os
Cseh Köztársaság	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Dánia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Finnország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Belsőleges por	Sertés	Per os
Franciaország	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	6.5 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házinyúl	Per os
Franciaország	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 (hidrogén fumarát formájában)	6.5 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házinyúl	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Franciaország	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	16.2 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Franciaország	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	81 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Németország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Por	Sertés	Per os
Németország	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	250 mg/g	Granulátum	Sertés, házityúk, pulyka	Per os
Németország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Görögország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Görögország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Magyarország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Írország	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Írország	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Olaszország	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Olaszország	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házinyúl	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Olaszország	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Málta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Hollandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Lengyelország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Lengyelország	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Portugália	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Portugália	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremixhez való granulált por	Sertés	Per os
Portugália	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 (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremixhez való granulált por	Sertés, házinyúl	Per os
Portugália	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 (hidrogén fumarát formájában)	800 mg/g	Gyógypremixhez való granulált por	Sertés	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Portugália	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Portugália	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Portugália	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Portugália	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk	Per os
Portugália	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Románia	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Románia	Pasteur - Filiala Filipeștii de Pădure SRL Str. Principala nr. 944, Filipeștii de Pădure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	800 mg/g	Premix	Sertés, házityúk	Per os
Románia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Románia	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, București Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	800 mg/g	Premix	Sertés	Per os
Románia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	800 mg/g	Premix	Sertés, házityúk, pulyka	Per os
Szlovákia	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Szlovákia	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Spanyolország	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házinyúl	Per os
Spanyolország	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Spanyolország	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Spanyolország	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Spanyolország	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremixhez való granulált por	Sertés, házinyúl	Per os
Spanyolország	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremixhez való finom fehér por	Sertés, házinyúl	Per os
Spanyolország	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Spanyolország	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Spanyolország	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremixhez való granulált por	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Spanyolország	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Spanyolország	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremixhez való granulált por	Sertés	Per os
Spanyolország	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Spanyolország	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	800 mg/g	Gyógypremixhez való granulált por	Sertés	Per os
Spanyolország	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés	Per os
Egyesült Királyság	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 (hidrogén fumarát formájában)	100 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Egyesült Királyság	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 (hidrogén fumarát formájában)	20 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os
Egyesült Királyság	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 (hidrogén fumarát formájában)	800 mg/g	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka	Per os

EU/EGT tagállam	A forgalombahozatali engedély jogosultja	Név	INN	Hatáserősség	Gyógyszerforma	Állatfaj	Alkalmazás módja
Egyesült Királyság	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (hidrogén fumarát formájában)	100 g/kg	Gyógypremix	Sertés, házityúk, pulyka, házinyúl	Per os

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját érintő módosítások indoklása

A sertéseknél alkalmazandó gyógypremixként és takarmányba keverendő belsőleges porként forgalmazott tiamulin-hidrogén-fumarát (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A tiamulin az antibiotikumok pleuromutilin osztályába tartozó bakteriosztatikus, félszintetikus antibiotikum, amely riboszómális szinten gátolja a bakteriális fehérjeszintézist. Kizárólag állatgyógyászati felhasználásra szolgál. A tiamulin *in vitro* aktivitással rendelkezik a sertés és madár *Mycoplasma* fajok, valamint a Gram-pozitív aerobok (*Streptococcusok* és *Staphylococcusok*), anaerobok (*Clostridiumok*), Gram-negatív anaerobok (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), és Gram-negatív aerobok (*Actinobacillus pleuropneumoniae* és *Pasteurella multocida*) ellen.

A Tiamutin 10% gyógypremix 100 mg/g tiamulin-hidrogén-fumarátot tartalmaz és 2006. augusztus 28-a óta van forgalomban Belgiumban, a forgalombahozatali engedély jogosultja a VMD NV. 2010-ben a készítmény a 2001/82/EK irányelv 34. cikke szerint (EMA/V/A/042) beteresztésre került a CVMP-hez ¹és az eljárás eredményeképpen az alábbi javallatot és adagolási sémát javasolták sertések esetében:

„A sertés dysenteriát okozó *Brachyspira hyodysenteriae* tiamulinra érzékeny törzsei esetén kezelésre és megelőzésre, amennyiben a betegség megjelenik az állományban. A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét. [...]”

A kezelés céljából alkalmazott adag testtömegkilogrammonként (ttkg) (4,05–8,1 mg tiamulin bázisnak megfelelő) 5–10 mg tiamulin hidrogén-fumarát 7–10 egymást követő napon alkalmazva.

A *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria megelőzésére az adag testtömegkilogrammonként 2 mg tiamulin hidrogén-fumarát (ami 1,62 mg tiamulin bázisnak felel meg) 2–4 héten keresztül alkalmazva.

A Vetmulin 100 g/kg gyógypremixet decentralizált eljárás keretében engedélyezték (BE/V/0020/001), a referenciatagállam Belgium által kiadott eredeti engedély alapján. A forgalombahozatali engedély iránti kérelmet a 2001/82/EK irányelv 13(1) cikkének megfelelően nyújtották be, azaz generikus kérelemként. A referenciakészítmény a Belgiumban már engedélyezett Tiamutin 10% gyógypremix.

A Belgiumban Vetmulin 100 g/kg gyógypremix néven engedélyezett készítmény indikációja a „kezelés és metaphylaxis” (a Tiamutin 10% gyógypremix referenciakészítmény esetén elfogadott „megelőzés” kifejezés a használat tekintetében egyenértékű a „metaphylaxis” kifejezéssel).

2019-ben, a generikus Vetmulin 100 g/kg gyógypremix készítmény forgalombahozatali engedélyének megújítása során Belgiumban egy olyan problémát azonosítottak, amely szükségessé teszi a tiamulinra érzékeny *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria (kezelés nélküli) metaphylaxisára engedélyezett adagolási séma, azaz a tartósan adagolt alacsony adag (2–4 héten keresztül napi 2 mg/ttkg (1,62 mg tiamulin bázisnak megfelelő) tiamulin-hidrogén-fumarát) felülvizsgálatát.

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](#)

A friss szakirodalmi adatok szerint²³⁴⁵⁶, a *B. hyodysenteriae* kezeléséhez szükséges minimális inhibitoros koncentráció (MIC) eloszlása a referenciakészítmény első forgalomba hozatala óta megváltozott, és multirezisztens *B. hyodysenteriae* törzsek előfordulásáról is beszámoltak. Ez kérdéseket vet fel a *B. hyodysenteriae* okozta sertés dysenteria (kezelés nélküli) megelőzésére vagy metaphylaxisára javasolt adagolási séma megfelelő voltával kapcsolatban.

Emellett a CVMP pleuromutilinokra vonatkozó vitaanyaga szerint (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, a „kezelés időtartamát a betegség kezeléséhez szükséges időtartamra kell korlátozni”. A *Brachyspira* spp. széleskörű pleuromutilinrezisztenciájának fényében a (kezelés nélküli) metaphylaxis vagy megelőzés céljából, a nagyon alacsony adagban és hosszú ideig történő alkalmazás az antibiotikumokkal szemben rezisztens törzsek szelekciójának kockázata szempontjából aggályos.

A fenti adatok alapján Belgiumban úgy döntöttek, hogy a (kezelés nélküli) megelőzésre vagy metaphylaxisra javasolt adagolási séma a továbbiakban nem megfelelő, és befolyásolhatja a termékek előny-kockázat arányát.

A fenti adagolási sémát az EU tagállamaiban is engedélyezték számos egyéb, tiamulin-hidrogén-fumarátot tartalmazó gyógygyapremix és takarmányba keverendő belsőleges por formájú, sertések számára készült állatgyógyászati készítmény esetében is.

A fenti adatok és az EU-s szintű intézkedés szükségessége fényében Belgium úgy ítélte meg, hogy az ügyről az Unió állatainak egészségvédelme érdekében be kell számolnia a CVMP-nek.

A CVMP-t felkérték, hogy tekintse át a *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria metaphylaxisára (vagy megelőzésére) javasolt adagolási sémát a fenti állatgyógyászati készítmények esetében, és adjon ki véleményt arról, hogy az adott indikációban és alkalmazási mód mellett a fenti gyógyszerek előny-kockázat aránya pozitív marad-e, illetve, hogy azok forgalombahozatali engedélye fenntartható, módosítandó, felfüggesztendő vagy visszavonandó-e.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

A betérjesztési eljárás hatálya alá eső állatgyógyászati készítmények esetén a (kezelés nélküli) megelőzésre vagy metaphylaxisra javasolt adag 5 napon–6 héten keresztül napi 2–5 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát. Egy készítménynél magasabb a megelőzésre használt dózis, 21 napon keresztül napi 7,5–10 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát. A kezelésre (és az egyidejű metaphylaxisra) javasolt adag legfeljebb 10 napon keresztül napi 4–10 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát. A 2 mg tiamulin-hidrogén-fumarát/ttkg adag 38,5 ppm bekeverési arányt jelent, ha 10 kg testtömegenként 50 grammos takarmánybevitellel számolunk.

A betérjesztési eljárásban érintett indikációk és adagolási sémák alátámasztása érdekében a forgalombahozatali engedélyek több jogosultja is bemutatott saját preklinikai és klinikai adatokat, valamint a *B. hyodysenteriae* tiamulinérzékenységére vonatkozó, illetve a szakirodalomban megjelent adatokat.

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](#)

A rezisztenciára vonatkozó adatok

A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai a tiamulin *B. hyodysenteriae* fajokkal szembeni MIC értékének meghatározására vonatkozó saját adatokat, valamint a rezisztenciamechanizmusokra vonatkozó számos tudományos publikációt mutattak be. A CVMP úgy ítélte meg, hogy a nyilvánosan elérhető szakirodalmi forrásokban szereplő, európai és a világszerte jelentett érzékenységi adatok az eltérő módszertan és értelmezések ellenére egybehangzóan a MIC érték növekedését mutatják. Számos jelentésben szerepeltek rezisztenciamechanizmusok, nevezetesen a Card *et al.* (2018) által nemrégiben felfedezett gén, a tva(A) leírása ⁸; és a Hampson *et al.* (2019) által leírt, rezisztenciadeterminánsok jelenléte és az izolátumok emelkedő MIC értéke közötti korreláció. ⁹. Még ha a Stubberfield *et al.* (2020) által nemrégiben végzett EU-s validálási vizsgálat (körvizsgálat) előtt nem is léteztek validált mikrobiológiai értelmezési kritériumok, és antibiotikumérzékenységi vizsgálatok, ¹⁰számos beszámolóban írnak a MIC idővel történő emelkedéséről.

Pringle *et al.* (2012)¹¹ szerint a *Brachyspira* spp. tiamulinérzékenysége lépcsőzetesen csökken. Ezért a szerző úgy ítéli meg, hogy monitorozási szempontból fontosabb a kismértékű rezisztencia (vagy a csökkent érzékenység) vizsgálata, mint a legnagyobb MIC értékkel rendelkező izolátumok megtalálása, mivel a kismértékű rezisztencia lehet az első lépés a magasabb MIC értékek felé. Egy Svédországban, hosszú időn keresztül azonos módszertannal végzett monitorozási vizsgálatban több esetben a kezelés rezisztencia miatti klinikai sikertelenségéről számoltak be.

Ezen kívül a forgalombahozatali engedély néhány jogosultja a saját maga által gyűjtött európai izolátumokból származó érzékenységi adatokkal is szolgált. Bár ezek közül néhány friss (2016) volt, mások nem (2005), és mindkettőnél korlátozott volt a mintaméret (34, illetve 30 izolátum), a MIC értékek széles, 0,25 és >16 µg/ml közötti tartományát találták, amit a farmakokinetikai/farmakodinámiai (PK/PD) modellek tárgyalása során figyelembe kell venni.

Összességében ezek a megfigyelések az eredmények összehasonlíthatatlansága ellenére – mivel 2020-ig nem léteztek a tenyésztésre, az antibiotikumérzékenységi vizsgálatokra és az eredmények értelmezésére vonatkozó harmonizált módszerek (határértékek és töréspontok) – alátámasztják, hogy a nem vad típusú izolátumok nagy arányával együtt nő a MIC érték, illetve annak variabilitása. Emellett mostanában különböző rezisztenciamechanizmusokat is leírtak, pl. a tva(A) gént is. A *B. hyodysenteriae* csökkent tiamulinérzékenységének egyik oka lehet az állatgyógyászati készítmények jelenlegi, különösen a kis dózisban és hosszú ideig (lásd alább a Preklinikai adatok című részben) történő használata.

Preklinikai adatok

A (kezelés nélküli) megelőzés, illetve metaphylaxis javallat és az erre alkalmazott 2–4 héten keresztül napi 2 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát vagy 14 napon keresztül napi 5 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát dózis alátámasztására az érintett forgalombahozatali engedélyek jogosultjai kísérleti adatokat és szakirodalmi hivatkozásokat nyújtottak be.

A tiamulin hatásmechanizmusát, valamint a tiamulinnal szembeni antimikrobiális rezisztencia mechanizmusát részletesen leírták már.

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

A forgalombahozatali engedély két jogosultja, az SP Veterinaria és a Cenavisa egy saját farmakokinetikai vizsgálatot mutatott be, amelyet 2005-ben végeztek malacokon 14 napon keresztül, napi kétszer naponta 10 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarátnak megfelelő (286 ppm) takarmányba kevert tiamulin-hidrogén-fumaráttal. Ez a kezelési adag az engedélyezett preventív dózis 2–5-szöröse. A tiamulin jelen volt mind a 8 állat székletében 0,423–0,599 µg tiamulin bázis/gramm mennyiségben. A hatásosság előrejelzése érdekében meghatározták a *B. hyodysenteriae* érzékenységi adatait, valamint PK/PD elemzést végeztek. A *B. hyodysenteriae* érzékenységi adatait 2005-ben határozták meg, azonban az izolátumok eredetére (dátum, földrajzi régió, állatfaj) vonatkozó részletek ismeretlenek. Az érzékeny törzsek esetén a MIC értéket az alábbiak szerint határozták meg: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml és MIC₉₀ = 1 µg/ml. A székletben mérhető koncentráció validált folyadékkromatográfia – tandem tömegspektrometria (LC-MS/MS) eljárással történő meghatározása során kapott érték nem haladta meg a *B. hyodysenteriae* izolátumok MIC₉₀ értékét.

A forgalombahozatali engedély egy másik jogosultja, az Elanco egy Burch és Hammer (2013)¹² által publikált, egy régi szermaradvány vizsgálaton alapuló (Anderson, 1994) PK/PD elemzést nyújtott be.¹³ A széklet tiamulinkoncentrációját mikrobiológiai módszerrel határozták meg három, egyenként 5, naponta 38,5; 110, illetve 220 ppm (vagy 2; 6,6 és 13,2 mg/ttkg) tiamulintartalmú gyógypremixszel táplált malac alkotta csoportban. A széklet tiamulinkoncentrációja 38,5 ppm adag mellett nem érte el a mérhetőség szintjét (a szerzők becslése szerint 0,99 µg/g volt), 110 ppm mellett 2,84 µg/g és 220 ppm mellett 8,05 µg/g volt. A szerzők szerint a 38,5 ppm dózisban a takarmányba kevert tiamulin várhatóan inhibitoros hatása a *B. hyodysenteriae*, legtöbb vad típusú izolátumával szemben, azaz MIC értéke akár 0,5 µg/ml is lehet.

Az azonos tiamulindózisokkal végzett frissebb kutatás során mért székletkoncentrációkat az eltérő adagmeghatározó módszerek (mikrobiológiai elemzés versus LC-MS/MS) magyarázhatják.

Nagy állatpopuláció preventív, tartós kezelését nagymértékű expozíciónak tekinthető, amely elősegítené a rezisztens törzsek végső soron klinikailag észlelhető mértékű szelekcióját. Feltételezhető, hogy a szubterápiás dózisok tartós alkalmazása hozzájárulhatott a *Brachyspira* spp. széles körben elterjedt pleuromutilinrezisztenciájának kialakulásához.

Mindemellett a CVMP úgy ítélte meg, hogy a PK/PD elemzések eredményei alapján nem vonhatók le következtetések, mivel a tiamulinra és a *B. hyodysenteriae* specierekre vonatkozóan nem határozták meg konkrét validált PK/PD kritériumokat és határértékeket. Ezen kívül a székletkoncentráció és a MIC értékek egyszerű összehasonlítása nem tekinthető relevánsnak, ezért ezeket az adatokat nem tekintették perdöntőnek.

Klinikai adatok

A (kezelés nélküli) megelőzésre vagy metaphylaxisra javasolt adagolási séma alátámasztására a forgalombahozatali engedélyek érintett jogosultjai kísérleti adatokat és szakirodalmi hivatkozásokat nyújtottak be.

Az Elanco az 1980-as években Taylor, Burch és mások által végzett történeti tanulmányokat nyújtott be, amelyekben a tiamulin hatásosságát vizsgálták a mesterségesen előidézett, illetve természetes körülmények között elkapott *B. hyodysenteriae* fertőzés klinikai tüneteinek megelőzésében és kezelésében. Ezekre a vizsgálatokra vonatkozik néhány általános megjegyzés, például nem számoltak be a MIC értékekről, nem volt a kezelést követő utánkövetési időszak, amelynek során a kezelés utáni relapszusokat regisztrálni lehetett volna, és bár a *B. hyodysenteriae* törzseket a kezelt állatokból

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.

izolálták, a levett minták száma és az izoláció nem volt optimális, így a kórokozó teljes mértékű eliminációja erre nem alapozható megbízhatóan.

A Taylor¹⁴ által végzett kísérleti vizsgálatokkal kapcsolatban fontos megjegyezni, hogy a *B. hyodysenteriae* törzseket néhány esetben a 35 ppm és a 40 ppm tiamulin dózissal kezelt csoportok elhullott állataiból izolálták. Ez azt mutatja, hogy ezek a dózisok nem gátolták meg teljes mértékben a *B. hyodysenteriae* fertőzés kialakulását néhány malacban, bár a kísérletesen előidézett sertés dysentria klinikai jeleinek és a postmortem elváltozásainak kialakulását megelőzték. Egy Taylor¹⁵ által végzett másik vizsgálatban relapszusokat figyeltek meg, és a *B. hyodysenteriae* a tiamulinnal kezelt csoport néhány malacából a kezelés alatt vagy a kezelés utáni megfigyelési időszakban is izolálható volt. A *B. hyodysenteriae* még 160 ppm adag mellett is kimutatható volt a székletből, már 10 nappal a kezelés abbahagyását követően.

A Burch¹⁶ által hivatkozott, terepen végzett vizsgálatokban, ahol a tiamulin-hidrogén-fumarát hatásosságát 4–6 héten keresztül 20 és 30 ppm mennyiségben a takarmányba kevert készítménnyel vizsgálták a sertés dysentria megelőzésében és kezelésében, a 30 ppm csoportban nem találtak *B. hyodysenteriae*-t. Ebben a vizsgálatban azonban szintén nem volt a kezelést követő megfigyelési fázis.

Az SP Veterinaria és a Cenavisa által rendelkezésre bocsátott 2005-ös klinikai, terepen végzett vizsgálatban egy fertőzött spanyol állományból származó tünetmentes malacokat kezeltek két héten keresztül a takarmányba kevert napi 4 mg/ttkg tiamulinnal (5 mg vagy 100 ppm tiamulin-hidrogén-fumarátnak felel meg) és hasonlították össze a negatív kontrollcsoporttal. A kezelés alatt a kezelt és a negatív kontrollcsoport között szignifikáns különbség volt megfigyelhető a hasmenés előfordulási gyakoriságában. A hasmenés azonban a kezelés utáni egy hét során újrakezdődött. A relapszusok szignifikánsan nagyobb arányban fordultak elő a kezelt csoportban. Ez egybevág a fenti történeti vizsgálatok eredményeivel.

Ebben a vizsgálatban a törzsek érzékenységet nem vizsgáltak, és a cél kórokozót nem izolálták sem a vizsgálat végén, sem a relapszust mutató állatokból. Ezért ebből az a következtetés vonható le, hogy ez a (napi 5 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarátnak megfelelő), 14 napon keresztül alkalmazott adagolási séma hatékonyan előzte meg a klinikai tünetek megjelenését, de csak a kezelési időszak alatt, és ismeretlen érzékenyséű törzs esetén. E vizsgálat eredményei azt mutatják be, hogy a preventív használat rezisztencia- és az érzékenységvizsgálat nélkül, a terápia sikertelenségéhez vezethet. Valószínű, hogy ez az adagolási séma nem alkalmas a kórokozó eltávolítására, és elősegíti a rezisztencia kialakulását.

Egy korábbi betérjesztési eljárást követően a preventív alkalmazást egy program részeként engedélyezték, amelybe beletartoztak a betegség eradikációját és kontrollját célzó további intézkedések is. Emellett az alkalmazás időtartamát maximálisan 4 hétben korlátozták. A forgalombahozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott szakirodalmi adatok alapján ezek az eradikációs tervek csak akkor lehetnek sikeresek, ha globálisan alkalmazzák őket (a gazdaság vezetésére vonatkozó intézkedéseket hoznak, megfelelő tenyésztési és higiénés gyakorlatot vezetnek be, szigorú fertőtlenítést alkalmaznak, izolálják és jellemzik a kórokozót, kényszervágást alkalmaznak stb.) és nagyobb adagban és a jelenleg engedélyezetttnél hosszabb ideig alkalmazzák a tiamulint. Ezért ezek az adatok nem tekinthetők a (kezelés nélküli) megelőzésre és a metaphylaxisra jelenleg engedélyezett, és a jelen betérjesztésben vizsgált adagolási séma igazolásának.

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

Összességében elmondható, hogy a benyújtott klinikai adatok vagy igazolások közül egyik sem támasztja alá a tiamulin *B. hyodysenteriae* okozta sertés dysenteria megelőzésében történő alkalmazását egyik dózisban sem. A sertés dysenteria (kezelés nélküli) metaphylaxisára vonatkozó klinikai vizsgálatban alkalmazott napi 5 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát csak a klinikai tünetek átmeneti megelőzésében volt hatásos, azonban a kórokozó eradikációjában nem, ami viszont valószínűleg elősegíti a pleuromutilinnal szemben rezisztens törzsek szelekcióját.

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A tiamulin a pleuromutilinok csoportjába tartozó antibiotikum. Ezek az antibiotikumok fontosak a humán egészségügyben, és kiemelkedően fontosak az állatgyógyászati készítmények között, mivel a sertés dysenteria kezelésére kevés lehetőség áll rendelkezésre.

Ebben a beterjesztési eljárásban a tiamulin-hidrogén-fumarát tartalmú, gyógypremix vagy takarmányba keverendő belsőleges por formájú, sertések számára készült állatgyógyászati készítmények *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria (kezelés nélküli) megelőzésre vagy metaphylaxisra vonatkozó javasolt adagolási sémát vizsgáltuk.

Az előnyök értékelése

A sertés dysenteria kezelésére és egyidejű metaphylaxisára alkalmazott adagolási sémákat az eljárásban nem vizsgáltuk, és az ezt alátámasztó hatásossági adatokat nem elemeztük. Ennek megfelelően ezen adagolási sémák előny-kockázat egyensúlya továbbra is pozitívnak tekinthető.

A rendelkezésre álló preklinikai és klinikai adatok alapján 2–4 vagy 2–6 héten keresztül napi 2 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát vagy az 5–14 napon keresztül napi 5 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát adagolási sémák csak átmenetileg előzik meg a *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria klinikai tüneteit. Nem volt kimutatható, hogy ezekkel az adagolási sémákkal biztosítható a kórokozó eradikációja, ellenben a kezelés után megfigyelt relapszusok részben magyarázhatják a tiamulinnak kitett rezisztens vagy magasabb MIC értékkel rendelkező törzsek szelekcióját.

A vizsgált adagolási sémák eradikációs tervekben való alkalmazásának előnyösségét alátámasztó adat nem érkezett be. Csak további intézkedésekkel (a gazdaság vezetésére vonatkozó intézkedésekkel, megfelelő tenyésztési és higiénés gyakorlat bevezetésével, szigorú fertőtlenítéssel, a kórokozó izolálásával és jellemzésével, kényszervágással stb.) kombinált nagyobb és hosszabban alkalmazott kezelési adagokkal volt elérhető a fertőzött gazdaságokban a *B. hyodysenteriae* teljes eradikációja.

Kockázatértékelés

A jelen beterjesztési eljárásban nem vizsgálták az érintett állatgyógyászati készítmények minőségét, a célállatfajok biztonságát, felhasználók és a fogyasztók biztonságát, valamint a környezeti kockázatot.

A (kezelés nélküli) megelőzésre vagy metaphylaxisra alkalmazott adagolással kapcsolatban kockázatokat azonosítottak, mivel ez elégtelen lehet az állatok egészségének megőrzéséhez, viszont egyidejűleg hozzájárulhat az antibiotikumrezisztencia kialakulásához. A rendelkezésre álló adatok alapján a *B. hyodysenteriae*-et nem sikerült eradikálni a fertőzött malacokból a jelenleg a (kezelés nélküli) megelőzésre vagy metaphylaxisra jóváhagyott adagolással, azaz a terápia sikertelen volt, ami elősegíti a rezisztencia kialakulását.

A *B. hyodysenteriae* izolátumok csökkent tiamulinérzékenysége aggodalomra ad okot, mivel a sertés dysenteria kezelésére csak korlátozott mennyiségű antibiotikum áll rendelkezésre, és a pleuromutilinrezisztencia széleskörű elterjedése fenyegetést jelentene a sertésállomány egészségére nézve.

Egy átfogó szakirodalmi áttekintés számos Európa- és világszerte jelentkező rezisztencia esetet mutatott be az elmúlt 20 évből. Az idővel az érzékenység jelentős csökkenési tendenciája volt megfigyelhető. A multidrug rezisztens törzsek prevalenciája szintén nő. Mivel tudjuk, hogy a *B. hyodysenteriae* rezisztenciája lépcsőzetesen alakul ki, ezért a csökkent érzékenységű törzseknél fennáll a nagymértékben rezisztens törzseket eredményező további szelekció kockázata. A tiamulin szubinhítoros koncentrációjának ismételt alkalmazása klinikai rezisztencia kialakulásához vezet. Az alacsony adagban, tartósan alkalmazott, a betegség megelőzését célzó orális csoportos kezelésre vonatkozó adagolási sémáknak megfelelő mennyiség közvetlenül eljut a bélflórához, a kezelés folyamán veszélyeztetett fő rezervoárhoz.

Az állatokban alkalmazott pleuromutilin a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) és az állatállományra specifikus MRSA (LA-MRSA) törzsekben a zoonotikus szempontból veszélyt jelentő multidrug rezisztencia gén, a cfr szelekcióját idézi elő. A cfr gén mediálja az oxazolidinonokkal szembeni keresztrezisztenciát. Emellett más aggodalomra okot adó rezisztenciagének is azonosítottak, például a sztreptogramin A rezisztenciát okozó vga gént. Fontos megjegyezni, hogy a vga és a cfr gének mobil genetikai elemeken is előfordulhatnak, és ezáltal átvihetők a baktériumok között, illetve más baktériumfajokra is.

Összességében a fenti megfigyelések alátámasztják azt, hogy e kiemelkedően fontos antibiotikum hatásosságának megőrzése érdekében sürgősen szükséges a rezisztencia kockázatának csökkentése.

Kockázatkezelési vagy kockázatcsökkentő intézkedések

A baktériumokra gyakorolt szelekciós nyomás csökkentése érdekében a szükségtelen használatot kerülni kell. Az orális tiamulin *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria kezelésére és metaphylaxisára történő kizárólagos és a jelenleg engedélyezett adagolási sémákban történő alkalmazásával csökkenhet a rezisztens törzsek szelekciójának kockázata az ilyen készítmények ebben az indikációban történő effektív használatának veszélyeztetése nélkül.

Az előny-kockázat profil értékelése és az erre vonatkozó következtetések

Az orális tiamulin hatásos gyógyszer számos sertésbetegségben, és kiemelkedő fontosságú antibiotikum a *B. hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria kezelésében. A hatóanyag tartós, szubterápiás dózisban történő, (kezelés nélküli) prevenció vagy metaphylaxis céljából történő alkalmazása a rezisztencia szempontjából kockázatos, és tudományos szempontból nem lenne indokolható sem a betegség epidemiológiája, sem az antibiotikumok jelenlegi tudatos, megfelelő higiénés intézkedésekkel kombinációban történő használata alapján.

Ha a (kezelés nélküli) prevenció vagy metaphylaxis céljára javasolt adagolási sémákra vonatkozó engedélyt visszavonják, és a hatóanyag használatát a továbbiakban kizárólag a sertés dysenteria kezelésére és egyidejű metaphylaxisára engedélyezik a jóváhagyott kezelési dózisban, akkor a tiamulin-hidrogén-fumarát tartalmú, sertések számára készült gyógypremix vagy takarmányba keverendő belsőleges por gyógyszerformájú állatgyógyászati készítmények előny-kockázat profilja továbbra is pozitív marad.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a rendelkezésre álló adatok alapján 2–4 vagy 2–6 héten keresztül napi 2 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát vagy az 5–14 napon keresztül napi 5 mg/ttkg tiamulin-hidrogén-fumarát adagolási sémák csak átmenetileg előzik meg a sertés dysenteria klinikai tüneteit;
- jelentős trend figyelhető meg a *B. hyodysenteriae* tiamulinérzékenységének csökkenése felé, és fennáll a rezisztens törzsek kisselektálódásának kockázata;
- a baktériumokra gyakorolt szelekciós nyomás csökkentése érdekében a szükségtelen használatot kerülni kell;
- ezért a CVMP úgy vélte, hogy a jelen betérjesztés által érintett állatgyógyászati készítmények általános előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató módosításai mellett;

a CVMP az I. mellékletben szereplő tiamulin-hidrogén-fumarát tartalmú, sertések számára készült gyógyipremix vagy takarmányba keverendő belsőleges por gyógyszerformájú állatgyógyászati készítmény forgalombahozatali engedélyének módosítását javasolta az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás III. melléklet szerinti módosítása szerint.

III. melléklet

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója, a címkeszöveg és a használati utasítás érintett részeinek módosításai

A készítmény jellemzőinek összefoglalója

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Sertés:

A sertés dysenteriát okozó *Brachyspira hyodysenteriae* tiamulinra érzékeny törzsei esetén kezelésre és megelőzésre, amennyiben a betegség megjelenik az állományban. A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét. [...]

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Szükség esetén törlendő a *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria megelőzésére vagy metaphylaxisára vonatkozó, (a kezelési dózistól eltérő) bármilyen konkrét adagolási javallat.

Ahol szükséges, cserélni kell a „kezelés”-re és a „kezelésre és megelőzésre” vonatkozó javaslatot a „kezelésre és metaphylaxisra” vonatkozó javaslattal.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Szükség esetén törlendő a *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria megelőzésére vagy metaphylaxisára vonatkozó bármilyen konkrét várakozási idő.

Címkeszöveg

6. JAVALLAT(OK)

Sertés:

A sertés dysenteriát okozó *Brachyspira hyodysenteriae* tiamulinra érzékeny törzsei esetén kezelésre és megelőzésre, amennyiben a betegség megjelenik az állományban. A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét. [...]

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szükség esetén törlendő a *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria megelőzésére vagy metaphylaxisára vonatkozó, (a kezelési dózistól eltérő) bármilyen konkrét adagolási javallat.

Ahol szükséges, cserélni kell a „kezelés”-re és a „kezelésre és megelőzésre” vonatkozó javaslatot a „kezelésre és metaphylaxisra” vonatkozó javaslattal.

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)
--

Szükség esetén törlendő a *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria megelőzésére vagy metaphylaxisára vonatkozó bármilyen konkrét várakozási idő.

Használati utasítás

4. JAVALLAT(OK)

Sertés:

A sertés dysenteriát okozó *Brachyspira hyodysenteriae* tiamulinra érzékeny törzsei esetén kezelésre és megelőzésre, amennyiben a betegség megjelenik az állományban. A készítmény alkalmazását megelőzően az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét. [...]

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Szükség esetén törlendő a *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria megelőzésére vagy metaphylaxisára vonatkozó, (a kezelési dózistól eltérő) bármilyen konkrét adagolási javallat.

Ahol szükséges, cserélni kell a „kezelés”-re és a „kezelésre és megelőzésre” vonatkozó javaslatot a „kezelésre és metaphylaxisra” vonatkozó javaslattal.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ(K)

Szükség esetén törlendő a *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott sertés dysenteria megelőzésére vagy metaphylaxisára vonatkozó bármilyen konkrét várakozási idő.