

Allegato I

Elenco dei nomi, delle forme farmaceutiche, dei dosaggi dei medicinali veterinari, delle specie animali, delle vie di somministrazione e dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, conigli	Orale
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, conigli	Orale
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Belgio	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Belgio	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Polvere orale	Suini	Orale
Belgio	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Belgio	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Bulgaria	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/1000 g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Cipro	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακώχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela medicamentosa	Suini	Orale
Cipro	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela medicamentosa	Suini	Orale
Cipro	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela medicamentosa	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Repubblica Ceca	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Polvere orale	Suini, polli, tacchini	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Repubblica Ceca	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Repubblica Ceca	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Repubblica Ceca	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Polvere orale per l'uso in alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini	Orale
Repubblica Ceca	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini	Orale
Repubblica Ceca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Danimarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Finlandia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Polvere orale	Suini	Orale
Francia	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	6.5 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, conigli	Orale
Francia	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriches, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	6.5 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, conigli	Orale
Francia	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	16.2 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Francia	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	81 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Germania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Polvere	Suini	Orale
Germania	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	250 mg/g	Granulato	Suini, polli, tacchini	Orale
Germania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Grecia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Ungheria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Italia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, conigli	Orale
Italia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Malta	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Paesi Bassi	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Polonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Portogallo	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)	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Portogallo	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere granulare	Suini	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Portogallo	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.	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere granulare	Suini, conigli	Orale
Portogallo	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	800 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere granulare	Suini	Orale
Portogallo	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela medicamentosa per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Portogallo	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela medicamentosa per alimenti medicamentosi	Suini	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Portogallo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Portogallo	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela medicamentosa per alimenti medicamentosi	Suini, polli	Orale
Portogallo	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela medicamentosa per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Romania	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Romania	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	800 mg/g	Premiscela	Suini, polli	Orale
Romania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Romania	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	800 mg/g	Premiscela	Suini	Orale
Romania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	800 mg/g	Premiscela	Suini, polli, tacchini	Orale
Slovacchia	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Slovacchia	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošipané	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Spagna	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, conigli	Orale
Spagna	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Spagna	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Spagna	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere granulare	Suini, conigli	Orale
Spagna	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere bianca fine	Suini, conigli	Orale
Spagna	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Spagna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere granulare	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Spagna	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Spagna	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere granulare	Suini	Orale
Spagna	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Spagna	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	800 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi sotto forma di polvere granulare	Suini	Orale
Spagna	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini	Orale
Regno Unito	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale
Regno Unito	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	20 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Stato membro UE/SEE	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Nome	DCI	Dosaggio	Forma farmaceutica	Specie animale	Via di somministrazione
Regno Unito	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	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	800 mg/g	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini	Orale
Regno Unito	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (sotto forma di idrogeno fumarato)	100 g/kg	Premiscela per alimenti medicamentosi	Suini, polli, tacchini, conigli	Orale

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto

Sintesi generale della valutazione scientifica dei medicinali veterinari contenenti tiamulina idrogeno fumarato formulati come premiscela per alimenti medicamentosi e polvere orale per l'uso nel mangime da somministrare ai suini (vedere allegato I)

1. Introduzione

La tiamulina è un antibiotico batteriostatico semisintetico appartenente alla classe delle pleuromutiline e agisce a livello ribosomiale mediante inibizione della sintesi proteica batterica. È usata esclusivamente in medicina veterinaria. La tiamulina ha dimostrato *in vitro* un'attività nei confronti delle specie porcina e aviaria di *Mycoplasma* nonché di aerobi Gram-positivi (streptococchi e stafilococchi), anaerobi (clostridi), anaerobi Gram-negativi (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) e aerobi Gram-negativi (*Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % premiscela per alimenti medicamentosi contiene 100 mg/g di tiamulina idrogeno fumarato ed è autorizzato in Belgio dal 28 agosto 2006, commercializzato da VMD NV. Nel 2010 il prodotto è stato sottoposto a una procedura di deferimento al CVMP (EMA/V/A/042)¹ ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, in seguito alla quale è stata raccomandata la seguente indicazione, e il rispettivo regime posologico, nei suini:

"Per il trattamento e la prevenzione, quando la malattia è presente a livello di branco, della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* suscettibile a tiamulina. Prima dell'uso, è necessario accertare la presenza della malattia nel branco. [...]"

Il dosaggio per il trattamento è di 5-10 mg al giorno di tiamulina idrogeno fumarato (equivalente a 4,05-8,1 mg di tiamulina base) per kg di peso corporeo (pc) somministrato per 7-10 giorni consecutivi.

Per la prevenzione della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* il dosaggio è di 2 mg al giorno di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 1,62 mg di tiamulina base) per kg di peso corporeo somministrato per 2-4 settimane.

Vetmulin 100 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi è stato autorizzato mediante una procedura decentrata (BE/V/0020/001) con il Belgio come Stato membro di riferimento. La domanda è stata presentata ai sensi dell'articolo 13, paragrafo 1, della direttiva 2001/82/CE (domanda generica), menzionando Tiamutin 10 % premiscela per alimenti medicamentosi come prodotto di riferimento autorizzato in Belgio.

Per Vetmulin 100 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi, autorizzato in Belgio, l'indicazione di cui sopra è per "trattamento e metafilassi" (il termine "prevenzione" accettato per il prodotto di riferimento Tiamutin 10 % premiscela ha il significato del termine "metafilassi" nel suo uso attuale).

Nel 2019, durante la procedura di rinnovo del prodotto generico Vetmulin 100 g/kg premiscela per alimenti medicamentosi, il Belgio ha individuato un problema che richiederebbe un riesame del regime posologico autorizzato per la metafilassi (quando non associata al trattamento) della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* suscettibile a tiamulina, vale a dire la dose bassa con una somministrazione di lunga durata [2 mg al giorno di tiamulina idrogeno fumarato (equivalenti a 1,62 mg di tiamulina base) per kg di peso corporeo somministrata per 2-4 settimane].

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](#)

Secondo la letteratura scientifica recente²³⁴⁵⁶, la distribuzione della concentrazione minima inibente (MIC) di *B. hyodysenteriae* è variata dalla prima autorizzazione del prodotto di riferimento e sono stati segnalati ceppi multiresistenti di *B. hyodysenteriae*. Ciò ha messo in discussione l'adeguatezza del regime posologico raccomandato per la prevenzione o la metafilassi (non associata al trattamento) della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae*.

Inoltre, secondo il documento di riflessione del CVMP sull'uso delle pleuromutiline (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, la "*durata del trattamento deve essere limitata al tempo necessario per la cura delle malattie*". In considerazione della diffusa resistenza alle pleuromutiline di *Brachyspira* spp, della somministrazione di lunga durata per metafilassi o prevenzione (quando non associata al trattamento) e della dose molto bassa, il rischio di selezione della resistenza antimicrobica ha suscitato preoccupazione.

Sulla base delle informazioni di cui sopra, il Belgio ha ritenuto che il regime posologico ai fini di prevenzione o metafilassi (quando non associata al trattamento) non sia più appropriato e possa influire sul rapporto rischi/benefici dei suddetti prodotti.

È stato osservato che in tutti gli Stati membri dell'UE il sopracitato regime posologico è autorizzato anche per un certo numero di medicinali veterinari contenenti tiamulina idrogeno fumarato formulati come premiscela per alimenti medicamentosi e polvere orale per l'uso nel mangime da somministrare ai suini.

Alla luce degli elementi sopra descritti e della necessità di intervenire a livello di UE, il Belgio ha ritenuto che la questione debba essere sottoposta al CVMP nell'interesse della protezione della salute degli animali nell'Unione.

Il CVMP è stato invitato a riesaminare la posologia raccomandata per la metafilassi (o prevenzione) della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* per i sopracitati medicinali veterinari e a raccomandare se il rapporto rischi/benefici rimanga positivo per questa indicazione e posologia nonché se le autorizzazioni all'immissione in commercio dei summenzionati prodotti debbano essere mantenute, modificate, sospese o ritirate.

2. Discussione dei dati disponibili

Per i medicinali veterinari che rientrano nell'ambito della presente procedura di deferimento la dose raccomandata per la prevenzione o la metafilassi (quando non associata al trattamento) varia da 2 a 5 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per una durata da 5 giorni a 6 settimane. Un prodotto ha una dose più elevata per la prevenzione pari a 7,5-10 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 21 giorni. La dose raccomandata per il trattamento (e per la metafilassi associata e concomitante) varia da 4 a 10 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per un massimo di 10 giorni. La dose di 2 mg di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo

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](#)

corrisponde a un tasso di inclusione nel mangime di 38,5 ppm se si considera una razione alimentare di 50 grammi per 10 kg di peso corporeo.

A sostegno delle indicazioni e dei regimi posologici interessati dalla presente procedura di deferimento, diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito dati preclinici e clinici di proprietà industriale, dati sulla suscettibilità di *B. hyodysenteriae* a tiamulina, nonché letteratura scientifica pubblicata.

Dati relativi alla resistenza

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito dati di proprietà industriale sulle determinazioni della MIC di tiamulina contro *B. hyodysenteriae*, nonché una serie di pubblicazioni scientifiche sui meccanismi di resistenza. Il CVMP ha ritenuto che i dati sulla suscettibilità tratti dalla letteratura pubblica riguardanti le segnalazioni di resistenza in Europa e nel mondo, nonostante la differenza di metodologie e interpretazioni, mostrassero un aumento delle MIC. Vi sono state diverse segnalazioni che descrivevano i meccanismi di resistenza, in particolare il gene *tva(A)* recentemente scoperto da Card *et al.* (2018)⁸, e una correlazione tra la presenza di determinanti della resistenza e l'aumento delle MIC degli isolati, descritta da Hampson *et al.* (2019)⁹. Sebbene non fossero disponibili criteri di interpretazione microbiologica convalidati né un antibiogramma prima della recente prova interlaboratorio condotta nell'UE da Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, molte segnalazioni hanno mostrato una tendenza all'aumento della MIC nel tempo.

Secondo Pringle *et al.* (2012)¹¹, in presenza di *Brachyspira* spp. si sviluppa in modo graduale una diminuzione della suscettibilità alla tiamulina. L'autore ha quindi ritenuto che, ai fini del monitoraggio, sia più importante considerare la resistenza di basso livello (o la diminuzione della suscettibilità) piuttosto che riscontrare gli isolati con le MIC più elevate, in quanto la resistenza di basso livello potrebbe essere il primo passo verso una MIC più elevata. In uno studio di monitoraggio condotto in Svezia per un lungo periodo con la stessa metodologia, sono stati segnalati casi di insuccesso clinico associati a resistenza.

Inoltre, alcuni titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito dati sulla suscettibilità provenienti dalla propria raccolta di isolati europei. Mentre alcune raccolte erano recenti (2016) e altre no (2005), e in tutti i casi avevano dimensioni limitate (rispettivamente 34 e 30 isolati), è stata notata un'ampia gamma di MIC, da 0,25 a > 16 µg/ml; questa variabilità deve essere tenuta presente quando si discute dei modelli farmacocinetici/farmacodinamici (PK/PD).

Nel complesso, queste osservazioni confermano che, nonostante la mancanza di comparabilità dei risultati, non essendoci stati fino al 2020 metodi armonizzati per coltura, antibiogrammi e interpretazione dei risultati (valori limite e valori soglia), non si può negare l'aumento e la variabilità delle MIC insieme all'elevata percentuale di isolati da ceppo non selvatico. Inoltre, recentemente sono stati dimostrati diversi meccanismi di resistenza, come il gene *tva(A)*. Una delle ragioni di questa diminuzione della suscettibilità di *B. hyodysenteriae* alla tiamulina potrebbe essere l'uso attuale di medicinali veterinari, in particolare a basse dosi e per lunghi periodi di tempo (vedere di seguito, paragrafo Dati preclinici).

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

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

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

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

Dati preclinici

Per giustificare l'indicazione riguardante la prevenzione o la metafilassi (quando non associata al trattamento) e il rispettivo regime posologico pari a 2 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 2-4 settimane o pari a 5 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 14 giorni, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati hanno fornito dati sperimentali e riferimenti bibliografici.

Il meccanismo d'azione di tiamulina è stato ben descritto, così come i meccanismi di resistenza.

È stato fornito uno studio farmacocinetico di proprietà riservata dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio SP Veterinaria e Cenavisa, condotto nel 2005 su suini che ricevevano un alimento medicamentoso (286 ppm di tiamulina idrogeno fumarato) due volte al giorno, equivalente a una dose di 10 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 14 giorni consecutivi. Questa dose di trattamento è 2-5 volte superiore alla dose preventiva approvata. Tiamulina era presente nel contenuto del colon di tutti gli 8 animali nell'intervallo 0,423-0,599 µg di tiamulina base per grammo. Al fine di prevederne l'efficacia, sono stati forniti dati di suscettibilità per *B. hyodysenteriae* ed è stata effettuata un'analisi PK/PD. Nel 2005 sono stati raccolti i dati di suscettibilità di *B. hyodysenteriae*, ma tutti i dettagli sull'origine degli isolati erano sconosciuti (data, regione geografica e animali). Sono state calcolate le MIC dei ceppi suscettibili: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml e MIC₉₀ = 1 µg/ml. Le concentrazioni nel contenuto del colon misurate mediante un metodo convalidato di cromatografia liquida con spettrometria di massa in tandem (LC-MS/MS) non hanno superato la MIC₉₀ degli isolati di *B. hyodysenteriae* sottoposti a campionamento.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Elanco ha fornito un'altra analisi PK/PD pubblicata da Burch e Hammer (2013)¹² basata sui dati di un vecchio studio sui residui condotto da Anderson (1994)¹³. Le concentrazioni di tiamulina nel contenuto del colon, determinate con un metodo microbiologico, erano state misurate in 3 gruppi di 5 suini alimentati, rispettivamente, con un mangime contenente tiamulina alla dose di 38,5, 110 e 220 ppm oppure di 2, 6,6 e 13,2 mg al giorno per kg di peso corporeo. Le concentrazioni nel contenuto del colon sono risultate inferiori al limite di quantificazione a 38,5 ppm (stimato dagli autori a 0,99 µg/g), 2,84 µg/g a 110 ppm e 8,05 µg/g a 220 ppm. Secondo gli autori, tiamulina a 38,5 ppm inserita nel mangime potrebbe essere considerata inibitoria per la maggior parte degli isolati da ceppo selvatico di *B. hyodysenteriae*, ovvero con una MIC fino a 0,5 µg/ml.

I diversi metodi posologici (analisi microbiologica rispetto a LC-MS/MS) possono spiegare le concentrazioni inferiori nel contenuto del colon dello studio più recente a livelli di dose di tiamulina analoghi.

Il trattamento preventivo di un'ampia popolazione di animali con una dose bassa per una somministrazione di lunga durata è stato ritenuto rappresentativo di una grande esposizione che avrebbe selezionato tra gli esemplari una resistenza, osservata infine clinicamente. Si potrebbe ipotizzare che un trattamento di lunga durata a una dose sottoterapeutica possa aver contribuito alla diffusa resistenza alle pleuromutiline di *Brachyspira* spp.

Tuttavia, il CVMP ha ritenuto che le analisi PK/PD non siano decisive in quanto non esiste un criterio PK/PD né alcun valore soglia convalidato specificamente per tiamulina e *B. hyodysenteriae*. Inoltre, il

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.

semplice confronto tra le MIC e la concentrazione nel contenuto del colon non è stato considerato rilevante. I suddetti dati non sono stati considerati fondamentali.

Dati clinici

Per giustificare il regime posologico per la prevenzione o la metafilassi (quando non associata al trattamento), i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio interessati hanno fornito dati sperimentali e riferimenti bibliografici.

A partire dai primi anni '80, gli studi storici di Taylor, Burch e altri, forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Elanco, hanno esaminato l'efficacia di tiamulina per la prevenzione dei segni clinici e della propagazione di *B. hyodysenteriae* a seguito di infezione artificiale e sul campo. Alcune osservazioni di carattere generale su questi studi riguardano il fatto che non sono state segnalate MIC; che non vi è stato alcun periodo di follow-up post-trattamento al fine di valutare recidive dopo il trattamento; e che, sebbene *B. hyodysenteriae* sia stato isolato dagli animali trattati, il numero di campionamenti e di isolamenti non sempre è risultato ottimale per constatare la completa eliminazione dell'agente patogeno.

Negli studi sperimentali condotti da Taylor¹⁴, è importante osservare che *B. hyodysenteriae* è stato isolato *post mortem* da alcuni animali inclusi nei gruppi con dose di tiamulina pari a 35 ppm e 40 ppm. Ciò ha dimostrato che queste dosi non hanno impedito completamente l'insediamento di *B. hyodysenteriae* in alcuni suini, nonostante fossero stati contrastati i segni clinici e le lesioni *post mortem* della dissenteria suina sperimentale. In un altro studio condotto da Taylor¹⁵, si sono manifestate recidive e *B. hyodysenteriae* è stato isolato in alcuni suini dei gruppi trattati con tiamulina durante il trattamento farmacologico o durante il periodo di osservazione post-trattamento. Persino a 160 ppm, è stato rilevato *B. hyodysenteriae* nelle feci già 10 giorni dopo la sospensione del trattamento.

Nelle sperimentazioni di campo citate da Burch¹⁶, in cui è stata testata l'efficacia di tiamulina idrogeno fumarato a 20 e 30 ppm nel mangime nell'arco di 4-6 settimane per la prevenzione e il controllo della dissenteria suina, a 30 ppm non è stato riscontrato *B. hyodysenteriae*. Tuttavia, in questa sperimentazione non vi è stata alcuna osservazione post-trattamento.

In uno studio clinico sul campo effettuato nel 2005, fornito dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio SP Veterinaria e Cenavisa, i suinetti asintomatici di un branco infetto spagnolo sono stati trattati con tiamulina nel mangime alla dose di 4 mg al giorno di tiamulina (equivalenti a 5 mg di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato, o 100 ppm) per kg di peso corporeo per 2 settimane e sono stati confrontati con un gruppo di controllo negativo. Durante il trattamento è stata osservata una differenza significativa nell'incidenza di diarrea tra il gruppo trattato e un gruppo di controllo negativo. Tuttavia, la diarrea è ripresa nel periodo post-trattamento di una settimana. Le recidive sono state significativamente più frequenti nel gruppo trattato. Ciò è in linea con i risultati dei sopracitati studi storici.

In questo studio, non è stata testata la suscettibilità dei ceppi e non è stato isolato l'agente patogeno bersaglio né alla fine dello studio né negli animali con recidiva. Pertanto, è possibile concludere che il suddetto regime posologico (equivalente a 5 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 14 giorni) è stato efficace per prevenire la comparsa di segni clinici, ma solo durante il periodo di trattamento e contro un ceppo di sensibilità sconosciuta. I risultati

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

di questo studio hanno dimostrato che l'uso preventivo in assenza di una caratterizzazione della resistenza o della suscettibilità può portare all'insuccesso terapeutico. È probabile che questo regime posologico non elimini l'agente eziologico e che favorisca l'insorgenza di resistenza.

A seguito di una precedente procedura di deferimento, l'uso preventivo è stato approvato come parte di un programma che comprendeva altre misure di gestione volte all'eradicazione o al controllo della malattia. Inoltre, la durata della somministrazione era stata ridotta a un massimo di 4 settimane. La letteratura scientifica fornita dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dimostrato che tali piani di eradicazione hanno successo solo quando sono intrapresi secondo un approccio globale (gestione dell'azienda agricola, buone pratiche di allevamento e di igiene, disinfezione rigorosa, isolamento e caratterizzazione dell'agente patogeno, spopolamento, ecc.) insieme a una dose più elevata di tiamulina per un trattamento di durata più lunga rispetto a quella attualmente approvata. Pertanto, questi dati non sono stati considerati a sostegno del regime posologico attualmente approvato per la prevenzione o la metafilassi (quando non associata al trattamento) interessato dalla presente procedura di deferimento.

In conclusione, non sono stati forniti dati clinici o giustificazioni che possano sostenere l'uso di tiamulina per la prevenzione della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* a qualsiasi dose. Uno studio clinico relativo alla metafilassi della dissenteria suina (non associata al trattamento) a una dose di 5 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo ha dimostrato che questo regime posologico è risultato efficace esclusivamente per la prevenzione temporanea dei segni clinici, ma non per l'eradicazione dell'agente patogeno che probabilmente avrebbe portato alla selezione di resistenza alle pleuromutiline.

3. Valutazione rischi/benefici

Introduzione

La tiamulina è un antibiotico appartenente al gruppo delle pleuromutiline, classificate come antimicrobici importanti per la medicina umana ed estremamente importanti in medicina veterinaria a causa del numero limitato di opzioni per il trattamento della dissenteria suina nei suini.

La presente procedura di deferimento riguarda il regime posologico raccomandato per la prevenzione o la metafilassi (non associata al trattamento) della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* per i medicinali veterinari contenenti tiamulina idrogeno fumarato, formulata come premiscela per alimenti medicamentosi e polvere orale per l'uso nel mangime da somministrare ai suini.

Valutazione dei benefici

I regimi posologici attualmente autorizzati per il trattamento e la metafilassi associata e concomitante della dissenteria suina non rientravano nell'ambito del deferimento e i dati a sostegno dell'efficacia non sono stati valutati. Di conseguenza, il rapporto rischi/benefici dei suddetti regimi posologici continua a essere ritenuto positivo.

Sulla base dei dati preclinici e clinici disponibili, i regimi posologici di 2 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 2-4 o 2-6 settimane e di 5 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 5-14 giorni sono efficaci solo temporaneamente per la prevenzione dei segni clinici della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae*. Non è stato possibile dimostrare che questi regimi posologici garantiscano l'eradicazione dell'agente patogeno. Al contrario, le recidive osservate dopo il trattamento potrebbero spiegare in parte la selezione di resistenza o l'aumento della MIC nei ceppi esposti a tiamulina.

Non sono stati forniti dati per dimostrare il beneficio dei regimi posologici in questione nell'ambito di un piano di eradicazione. Per eliminare completamente *B. hyodysenteriae* dalle aziende agricole infette

sono state utilizzate esclusivamente dosi di trattamento più elevate per periodi più lunghi in combinazione con ulteriori misure (come la gestione dell'azienda agricola, le buone pratiche di allevamento e di igiene, la disinfezione rigorosa, l'isolamento e la caratterizzazione dell'agente patogeno, lo spopolamento, ecc.).

Valutazione del rischio

La qualità, la sicurezza degli animali di destinazione, la sicurezza degli utilizzatori, la sicurezza dei consumatori e il rischio ambientale per i medicinali veterinari interessati non sono stati valutati nella presente procedura di deferimento.

È stato individuato un rischio per quanto riguarda i regimi posologici per la prevenzione o la metafilassi (quando non associata al trattamento), che potrebbero risultare insufficienti a proteggere la salute degli animali, e in aggiunta potrebbero contribuire allo sviluppo di resistenza antimicrobica. Sulla base dei dati disponibili, non è stato possibile eliminare *B. hyodysenteriae* dai suini infetti in seguito alla somministrazione di tiamulina ai regimi posologici attualmente approvati per la prevenzione o la metafilassi (quando non associata al trattamento), determinando quindi un insuccesso terapeutico e favorendo l'insorgenza di resistenze.

La diminuzione della sensibilità degli isolati di *B. hyodysenteriae* alla tiamulina desta preoccupazione in quanto esiste solo un numero limitato di antimicrobici disponibili per il trattamento della dissenteria suina e la resistenza diffusa alle pleuromutiline costituirebbe una minaccia per la salute dei suini.

Una vasta rassegna della letteratura ha mostrato numerosi casi di resistenza in tutta Europa e nel mondo negli ultimi 20 anni. Nel tempo è stata osservata una significativa tendenza alla riduzione della suscettibilità. Anche la prevalenza di ceppi resistenti ai farmaci è in aumento. Considerando che lo sviluppo della resistenza di *B. hyodysenteriae* avviene per gradi, le popolazioni di minore suscettibilità sono a rischio di un'ulteriore selezione di batteri molto resistenti. L'esposizione ripetuta a concentrazioni subinibitorie di tiamulina determina lo sviluppo di resistenza clinica. Questi regimi posologici corrispondono a un trattamento orale di gruppo per prevenire la malattia con una dose bassa per un periodo di lunga durata in modo da esporre direttamente il microbiota dell'apparato digerente, il principale bacino a rischio durante il ciclo di trattamento.

L'uso delle pleuromutiline negli animali seleziona il gene *cfr* della resistenza ai farmaci nello *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), compreso l'MRSA associato al bestiame (LA-MRSA), che è un pericolo di rilevanza zoonotica. Il gene *cfr* media la resistenza crociata verso gli ossazolidinoni. Inoltre, sono stati identificati altri geni di resistenza che destano preoccupazione, come il *vga*, che conferisce resistenza alla streptogramina A. È importante notare che i geni *vga* e *cfr* possono essere localizzati in elementi genetici mobili e quindi risultare trasferibili tra batteri e diverse specie batteriche.

Nel complesso, queste osservazioni convalidano l'urgente necessità di ridurre il rischio di resistenza per questo antimicrobico molto importante, al fine di mantenerne l'efficacia.

Misure di gestione o mitigazione dei rischi

Per limitare la pressione selettiva sui batteri, è opportuno evitare l'uso non necessario. Limitare l'uso di tiamulina per via orale nei suini contro la dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae* al trattamento e alla metafilassi della malattia ai regimi posologici terapeutici attualmente autorizzati ridurrebbe il rischio di selezione della resistenza senza ostacolare l'uso efficace dei suddetti prodotti per questa indicazione.

Valutazione e conclusioni sul rapporto rischi/benefici

La tiamulina per via orale è considerata un medicinale efficace contro diverse malattie dei suini e, inoltre, un antimicrobico molto importante nel trattamento della dissenteria suina causata da *B. hyodysenteriae*. Periodi prolungati di utilizzo della sostanza a dosi sottoterapeutiche per la prevenzione o la metafilassi (non associata al trattamento) presentano un rischio dal punto di vista della resistenza e non sarebbero giustificabili dal punto di vista scientifico, tenendo conto dell'epidemiologia della malattia e della consapevolezza attuale in merito alla necessità di combinare sempre l'uso di antibiotici con misure sanitarie adeguate.

A condizione che i regimi posologici per la prevenzione o la metafilassi (non associata al trattamento) siano rimossi e che l'uso sia limitato al trattamento e alla metafilassi della dissenteria suina ai regimi posologici attualmente autorizzati, il rapporto rischi/benefici dei medicinali veterinari contenenti tiamulina idrogeno fumarato formulata come premiscela per alimenti medicamentosi e polvere orale per l'uso nel mangime da somministrare ai suini potrebbe continuare a essere considerato positivo.

Motivi per la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Considerando quanto segue:

- i dati disponibili hanno dimostrato che i regimi posologici di 2 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 2-4 o 2-6 settimane e di 5 mg al giorno di tiamulina sotto forma di idrogeno fumarato per kg di peso corporeo per 5-14 giorni si sono rivelati efficaci solo temporaneamente per la prevenzione dei segni clinici della dissenteria suina;
- nel tempo è stata osservata una significativa tendenza alla riduzione della suscettibilità di *B. hyodysenteriae* alla tiamulina ed è stato individuato un rischio di selezione di ceppi resistenti;
- per limitare la pressione selettiva sui batteri, è opportuno evitare l'uso non necessario di tiamulina per via orale nei suini;
- il CVMP ha considerato favorevole il rapporto rischi/benefici complessivo dei medicinali ai sensi di questa procedura, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto;

il CVMP ha raccomandato la modifica delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali veterinari contenenti tiamulina idrogeno fumarato formulati come premiscela per alimenti medicamentosi e polvere orale per l'uso nel mangime da somministrare ai suini di cui all'allegato I, per i quali il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III.

Allegato III

Modifiche ai paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

4.2 Indicazioni per l'utilizzazione, specificando le specie di destinazione

Suini:

per il trattamento e la metafilassi, quando la malattia è presente nel gruppo, della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* suscettibile a tiamulina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto. [...]

4.9 Posologia e via di somministrazione

Eliminare, se del caso, qualsiasi raccomandazione specifica sul dosaggio (diversa dalla dose di trattamento) relativa alla prevenzione o alla metafilassi della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.

Sostituire, se del caso, le raccomandazioni per "trattamento" o "trattamento e prevenzione" con "trattamento e metafilassi".

4.11 Tempo(i) di attesa

Eliminare, se del caso, qualsiasi tempo di attesa specifico relativo alla prevenzione o alla metafilassi della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.

Etichettatura

6. INDICAZIONE(I)

Suini:

per il trattamento e la metafilassi, quando la malattia è presente nel gruppo, della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* suscettibile a tiamulina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto. [...]

7. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, se del caso, qualsiasi raccomandazione specifica sul dosaggio (diversa dalla dose di trattamento) relativa alla prevenzione o alla metafilassi della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.

Sostituire, se del caso, le raccomandazioni per "trattamento" o "trattamento e prevenzione" con "trattamento e metafilassi".

8. TEMPO(I) DI ATTESA

Eliminare, se del caso, qualsiasi tempo di attesa specifico relativo alla prevenzione o alla metafilassi della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.

Foglietto illustrativo

4. INDICAZIONE(I)

Suini:

per il trattamento e la metafilassi, quando la malattia è presente nel gruppo, della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae* suscettibile a tiamulina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto. [...]

8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, se del caso, qualsiasi raccomandazione specifica sul dosaggio (diversa dalla dose di trattamento) relativa alla prevenzione o alla metafilassi della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.

Sostituire, se del caso, le raccomandazioni per "trattamento" o "trattamento e prevenzione" con "trattamento e metafilassi".

10. TEMPO(I) DI ATTESA

Eliminare, se del caso, qualsiasi tempo di attesa specifico relativo alla prevenzione o alla metafilassi della dissenteria suina causata da *Brachyspira hyodysenteriae*.