

I priedas

Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų, gyvūnų rūšių, naudojimo būdų ir registruotojų valstybėse narėse sąrašas

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, triušiai	<i>Per os</i>
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, triušiai	<i>Per os</i>
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Belgija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Belgija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Bulgarija	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/1000 g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos	<i>Per os</i>
Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Kipras	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικσμα για χοίρους	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Kipras	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Kipras	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Čekija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės, vištos, kalakutai	<i>Per os</i>
Čekija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Čekija	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská část Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Čekija	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Geriamieji milteliai vaistiniam pašarui	Kiaulės, vištos, kalakutai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Čekija	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai	<i>Per os</i>
Čekija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Danija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Suomija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Geriamieji milteliai	Kiaulės	<i>Per os</i>
Prancūzija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	6.5 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Prancūzija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	6.5 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>
Prancūzija	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	16.2 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Prancūzija	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	81 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Vokietija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Milteliai	Kiaulės	<i>Per os</i>
Vokietija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	250 mg/g	Granulės	Kiaulės, vištos, kalakutai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Vokietija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Graikija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Graikija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Vengrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremex sertések számára A.U.V.	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Airija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Airija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Italija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>
Italija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Nyderlandai	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Lenkija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiksas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Lenkija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiksas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Portugalija	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (porcos de engorda)	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiksas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Portugalija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiksas granuliuotų miltelių pavidalu	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Portugalija	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.	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premiškas granuliuotų miltelių pavidalu	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>
Portugalija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	800 mg/g	Vaistinis premiškas granuliuotų miltelių pavidalu	Kiaulės	<i>Per os</i>
Portugalija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Portugalija	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Portugalija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Portugalija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos	<i>Per os</i>
Portugalija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Rumunija	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Rumunija	Pasteur - Filiala Filipeştii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipeştii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	800 mg/g	Premikšas	Kiaulės, vištos	<i>Per os</i>
Rumunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Rumunija	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	800 mg/g	Premikšas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Rumunija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	800 mg/g	Premikšas	Kiaulės, vištos, kalakutai	<i>Per os</i>
Slovakija	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premikšas	Kiaulės, vištos	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Slovakija	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošipané	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premixas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Ispanija	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premixas	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>
Ispanija	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premixas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Ispanija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premixas	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Ispanija	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Ispanija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premiškas granuliuotų miltelių pavidalu	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>
Ispanija	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas smulkių baltų miltelių pavidalu	Kiaulės, triušiai	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Ispanija	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>
Ispanija	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Ispanija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas granuliuotų miltelių pavidalu	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Ispanija	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Ispanija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas granuliuotų miltelių pavidalu	Kiaulės	<i>Per os</i>
Ispanija	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Ispanija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	800 mg/g	Vaistinis premiškas granuliuotų miltelių pavidalu	Kiaulės	<i>Per os</i>
Ispanija	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės	<i>Per os</i>

ES / EEE valstybė narė	Registruotojas	Pavadinimas	Tarptautinis nepatentuotas pavadinimas (INN)	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšis	Naudojimo būdas
Jungtinė Karalystė	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	20 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	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	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	800 mg/g	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai	<i>Per os</i>
Jungtinė Karalystė	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulinas (vandenilio fumarato pavidalu)	100 g/kg	Vaistinis premiškas	Kiaulės, vištos, kalakutai, triušiai	<i>Per os</i>

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą

Kiaulėms skirtų vaistinio premikso ir į pašarą įmaišomų geriamųjų miltelių forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tiamulino vandenilio fumarato (žr. I priedą), mokslinio vertinimo bendroji santrauka

1. Įvadas

Tiamulinas yra prie pleuromutilinų grupės priskiriamas bakteriostatinis pusiau sintetinis antibiotikas, kuris veikia ribosomų lygmeniu ir slopina bakterijų baltymų sintezę. Jis naudojamas tik veterinarijoje. Nustatyta, kad tiamulinas *in vitro* veikia kiaulių ir paukščių ligas sukeliančias mikoplazmas, taip pat gramteigiamus aerobus (streptokokus ir stafilokokus), anaerobus (klostridijas), gramneigiamus anaerobus (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) ir gramneigiamus aerobus (*Actinobacillus pleuropneumoniae* ir *Pasteurella multocida*).

Viename grame Tiamutin 10% vaistinio premikso yra 100 mg tiamulino vandenilio fumarato ir jis įregistruotas Belgijoje nuo 2006 m. rugpjūčio 28 d.; šį vaistą rinkai pateikė bendrovė „VMD NV“. 2010 m. dėl šio vaisto buvo kreiptasi į Veterinarinių vaistų komitetą (CVMP)¹ pagal Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnį; užbaigus šią kreipimosi procedūrą, rekomenduota patvirtinti toliau nurodytą vaisto skyrimo kiaulėms indikaciją ir atitinkamą dozavimo režimą:

„Tiamulinui jautrios *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos gydymui ir prevencijai, kai bandoje nustatoma šia liga sergančių gyvūnų. Prieš naudojant vaistą, turi būti patvirtinta, kad bandoje yra šia liga sergančių gyvūnų. [...]“

Taikant gydymą skiriama dozė – 5–10 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 4,05–8,1 mg tiamulino bazės) kilogramui kūno svorio (KS) per parą, naudojama 7–10 dienų iš eilės.

Vykdamas *B. hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevenciją skiriama dozė – 2 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 1,62 mg tiamulino bazės) kilogramui KS per parą, naudojama 2–4 savaites.

Vetmulin 100 g/kg vaistinis premiksas įregistruotas pagal decentralizuotą procedūrą (BE/V/0020/001), kurioje Belgija dalyvavo kaip referencinė valstybė narė. Paraiška pateikta vadovaujantis Direktyvos 2001/82/EB 13 straipsnio 1 dalimi (paraiška dėl generinio vaisto), kurioje kaip referencinis vaistas nurodytas Belgijoje įregistruotas Tiamutin 10% vaistinis premiksas.

Atitinkamoje Belgijoje įregistruoto Vetmulin 100 g/kg vaistinio premikso indikacijoje vartojama formuluotė „gydymui ir metafilaktikai“ (referencinio vaisto Tiamutin 10% premikso patvirtintoje indikacijoje vartojamas terminas „prevencija“ pagal dabartinę vartoseną atitinka termino „metafilaktika“ reikšmę).

2019 m., generinio vaisto Vetmulin 100 g/kg vaistinio premikso registracijos pažymėjimo atnaujinimo procedūros metu, Belgija nustatė problemą, dėl kurios vėliau reikėjo pakartotinai apsvarstyti patvirtintą dozavimo režimą, kai vaistas naudojamas taikant tiamulinui jautrios *B. hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos metafilaktiką (kai ji nesusijusi su gydymu), t. y., kai ilgą laiką skiriama nedidelė vaisto dozė (2–4 savaites naudojama 2 mg tiamulino vandenilio fumarato (atitinka 1,62 mg tiamulino bazės) kilogramui KS per parą).

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](#)

Remiantis pastaruoju laikotarpiu paskelbtais moksliniais straipsniais²³⁴⁵⁶, nuo referencinio vaisto pirmos registracijos pasikeitė *B. hyodysenteriae* veikianti minimali inhibitorinė koncentracija (MIK) ir gauta pranešimų apie daugeliui vaistų atsparias *B. hyodysenteriae* padermes. Dėl to iškilo abejonių dėl rekomenduojamo dozavimo režimo tinkamumo taikant *B. hyodysenteriae* sukeltą kiaulių dizenterijos prevenciją ir metafilaktiką (nesusijusią su gydymu).

Be to, remiantis CVMP svarstymų dokumentu dėl pleuromutilinų naudojimo (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, gydymo trukmė neturėtų būti ilgesnė už laiką, kurio reikia ligai išgydyti. Atsižvelgiant į paplitusį *Brachyspira* spp atsparumą pleuromutilinams, ilgą vaisto naudojimo trukmę taikant metafilaktiką arba prevenciją (kai tai nesusiję su gydymu) ir nedidelę vaisto dozę, kilo susirūpinimas dėl atsparumo antimikrobinėms medžiagoms selekcijos rizikos.

Remdamasi pirmiau išdėstyta informacija, Belgija laikėsi nuomonės, kad vykdant prevenciją arba metafilaktiką (kai tai nesusiję su gydymu) taikomas dozavimo režimas nebetinkamas ir gali turėti įtakos šių vaistų naudos ir rizikos santykiui.

Atkreiptas dėmesys į tai, kad minėtas dozavimo režimas taip pat yra patvirtintas įvairiose ES valstybėse narėse kaip keleto kiaulėms skirtų vaistinio premikso ir į pašarą įmaišomų geriamųjų miltelių forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tiamulino vandenilio fumarato, dozavimo režimas.

Atsižvelgdama į pirmiau aprašytus faktus ir į būtinybę imtis veiksmų ES lygmeniu, Belgija nusprendė, kad, siekiant apsaugoti gyvūnų sveikatą Sąjungoje, šį klausimą reikėtų perduoti CVMP.

CVMP buvo paprašyta peržiūrėti rekomenduojamą minėtų veterinarinių vaistų dozavimą taikant *B. hyodysenteriae* sukeltą kiaulių dizenterijos metafilaktiką (arba prevenciją), taip pat pateikti rekomendaciją, ar pagal šią indikaciją ir dozavimo režimą naudojamų vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas ir ar nereikėtų panaikinti minėtų vaistų registracijos pažymėjimų, sustabdyti jų galiojimo, pakeisti jų sąlygų, ar reikėtų palikti juos galioti.

2. Turimų duomenų aptarimas

Taikant prevenciją arba metafilaktiką (kai tai nesusiję su gydymu) rekomenduojama į šią kreipimosi procedūrą įtrauktų veterinarinių vaistų dozė svyruoja nuo 2 iki 5 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą, vaistą naudojant nuo 5 dienų iki 6 savaičių. Rekomenduojama vieno iš vaistų dozė taikant prevenciją yra didesnė – 7,5–10 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą, vaistą naudojant 21 dieną. Gydymui (ir susijusiai gretutinei metafilaktikai) rekomenduojama dozė svyruoja nuo 4 iki 10 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą, vaistą naudojant iki 10 dienų. 2 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS dozė atitinka 38,5 ppm į pašaro įmaišomo vaisto, kai laikoma, kad 10 kg KS suvartojama 50 gramų pašaro.

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](#)

Siekdami pagrįsti su šia kreipimosi procedūra susijusias indikacijas ir dozavimo režimus, keli registruotojai pateikė savo bendrovių atliktų ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis, taip pat duomenis apie *B. hyodysenteriae* jautrumą tiamulinui ir publikuotus mokslinius straipsnius.

Duomenys apie atsparumą

Registruotojai pateikė savo bendrovių atliktų tyrimų duomenis apie *B. hyodysenteriae* veikiančios tiamulino MIK nustatymą ir keletą mokslinių publikacijų apie atsparumo mechanizmus. CVMP laikėsi nuomonės, kad viešai prieinamuose moksliniuose straipsniuose, kurie apima pranešimus apie Europoje ir kituose pasaulio regionuose nustatytus bakterijų atsparumo atvejus, pateikti duomenys, nepaisant taikytų metodų ir vertinimų skirtumų, patvirtina, kad MIK didėja. Gauta keletas pranešimų, kuriuose aprašomi atsparumo mechanizmai, būtent tva(A) genas, kurį neseniai atrado Card *et al.* (2018)⁸, ir atsparumą lemiančių veiksnių sąsaja su padidėjusiomis izoliatus veikiančios MIK vertėmis, kurią aprašė Hampson *et al.* (2019)⁹. Net jei prieš neseniai Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰ atliktą ES tarplaboratorinį lyginamąjį tyrimą dar nebuvo patvirtintų mikrobiologinių rodiklių vertinimo kriterijų ir nebuvo atliktas jautrumo antibiotikams tyrimas, daugelis pranešimų patvirtino, kad ilgainiui MIK didėja.

Pagal Pringle *et al.* (2012)¹¹ *Brachyspira* spp. Jautrumas tiamulinui vystosi laipsniškai. Todėl autorius laikėsi nuomonės, kad stebėsenos tikslais svarbiau apsvarstyti nedidelio (arba sumažėjusio) atsparumo galimybę, o ne nustatyti izoliatus, kurių MIK didžiausia, nes nedidelis atsparumas gali būti pirmas žingsnis link MIK padidėjimo. Stebimojo tyrimo, kuris taikant tokią pat metodiką buvo ilgą laiką vykdomas Švedijoje, metu nustatyta su atsparumu susijusių klinikinių nesėkmingo gydymo atvejų.

Be to, kai kurie registruotojai pateikė jautrumo tyrimų duomenis, gautus tiriant jų pačių surinktus europinius izoliatus. Nors kai kurie iš šių izoliatų buvo surinkti neseniai (2016 m.), o kiti – seniau (2005 m.), ir abu rinkiniai buvo nedideli (atitinkamai 34 ir 30 izoliatų), nustatytas didelis MIK verčių spektras – nuo 0,25 iki >16 µg/ml; į šį variantiškumą reikėtų atsižvelgti aptariant farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykio (FK/FD) modelius.

Visi kartu šie stebėjimo duomenys patvirtina, jog nepaisant to, kad rezultatų negalima palyginti, kadangi iki 2020 m. nebuvo suderintų kultūrų, jautrumo antimikrobinėms medžiagoms tyrimų ir jų rezultatų (ribinių verčių ir lūžio taškų) vertinimo metodų, MIK verčių didėjimo ir variantiškumo esant didelei nelaukinio tipo izoliatų procentinei daliai galimybės negalima atmesti. Be to, neseniai buvo patvirtinti kitokie atsparumo mechanizmai, pvz., tva(A) genas. Viena iš tokio *B. hyodysenteriae* jautrumo tiamulinui mažėjimo priežasčių galėtų būti tai, kaip šiuo metu naudojami veterinariniai vaistai, ypač tai, kad naudojamos nedidelės dozės ir jos naudojamos ilgesnį laiką (žr. skyrių „Ikiklinikinių tyrimų duomenys“ toliau).

Ikiklinikinių tyrimų duomenys

Siekdami pagrįsti prevencijos arba metafilaktikos (kai tai nesusiję su gydymu) indikaciją ir atitinkamus dozavimo režimus, kai 2–4 savaitės naudojama 2 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą arba 14 dienų naudojama 5 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą, atitinkami registruotojai pateikė bandymų duomenis ir bibliografinius šaltinius.

Tiamulino veikimo mechanizmas, taip pat atsparumo jam mechanizmai yra išsamiai aprašyti.

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

Registruotojai, bendrovės „SP Veterinaria“ ir „Cenavisa“, pateikė savo 2005 m. atliktą farmakokinetinį tyrimą su kiaulėmis, kurios 14 dienų iš eilės du kartus per parą buvo šeriamos pašaru su į jį įmaišytu vaistu (286 ppm tiamulino vandenilio fumarato), kurio dozė atitinka 10 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą. Ši gydomoji dozė yra 2–5 kartus didesnė už patvirtintą prevencinę dozę. Visų 8 gyvūnų gaubtinės žarnos turinyje tiamulino koncentracija svyravo nuo 0,423 iki 0,599 µg tiamulino bazės viename grame. Siekiant numatyti vaisto veiksmingumą, buvo pateikti *B. hyodysenteriae* jautrumo tyrimų duomenys ir buvo atlikta FK/FD analizė. *B. hyodysenteriae* jautrumo duomenys buvo surinkti 2005 m., bet pateikti ne visi duomenys apie izoliatų kilmę (data, geografinis regionas ir gyvūnai). Buvo apskaičiuota jautrių padermių MIK: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml ir MIC₉₀ = 1 µg/ml. Taikant patvirtintą skysčių chromatografijos ir dvigubosios masių spektrometrijos (angl. LC-MS/MS) analizės metodą nustatytos vaisto koncentracijos gaubtinės žarnos turinyje vertės neviršijo paimtų *B. hyodysenteriae* izoliatų pavyzdžių MIK₉₀.

Registruotojas, bendrovė „Elanco“ pateikė kitą Burch ir Hammer (2013)¹² paskelbtą FK/FD analizę, pagrįstą seno Anderson (1994)¹³ atlikto liekanų mažėjimo tyrimo duomenimis. Taikant mikrobiologinį tyrimo metodą nustatyta tiamulino koncentracija gaubtinės žarnos turinyje buvo matuojama trims grupėms po 5 kiaules, kurios buvo šeriamos pašaru su tiamulinu, kurio koncentracija jame siekė atitinkamai 38,5, 110 ir 220 ppm arba dozė siekė 2, 6,6 ir 13,2 mg/kg KS per parą. Vaisto kiekis gaubtinės žarnos turinyje, kai vaisto koncentracija pašare siekė 38,5 ppm, nesiekė kiekio nustatymo ribos (autorių skaičiavimais, ji lygi 0,99 µg/g), esant 110 ppm koncentracijai – buvo 2,84 µg/g, o esant 220 ppm koncentracijai – siekė 8,05 µg/g. Pasak autorių, tiamulino 38,5 ppm koncentracija pašare galėtų slopinančiai veikti daugumą laukinio tipo *B. hyodysenteriae* izoliatų, t. y. MIK siekiant iki 0,5 µg/ml.

Vėliau atliktame tyrime naudojant panašias vaisto dozes nustatytą mažesnę jo koncentraciją gaubtinės žarnoje turinyje galima paaiškinti skirtingais dozės nustatymo metodais (mikrobiologinė analizė ir LC-MS/MS).

Nuspręsta, kad ilgą laiką tęsiamas didelės gyvūnų populiacijos prevencinis gydymas nedidelėmis vaisto dozėmis – tai ilgalaikis mikroorganizmų veikimas vaistu, kuris lemtų atsparumo selekciją, kuri galiausiai pasireikš kliniškai. Būtų galima spėlioti, kad ilga gydymo subterapinėmis dozėmis trukmė galėjo prisidėti prie plačiai paplitusio *Brachyspira* spp. atsparumo pleuromutilinams atsiradimo.

Vis dėlto CVMP laikėsi nuomonės, kad FK/FD analizių rezultatai neįtikinami, nes konkrečiai tiamulinui ir *B. hyodysenteriae* nenustatyta FK/FD kriterijų ir slenkstinių verčių. Be to, laikytasi nuomonės, kad paprastas MIK verčių palyginimas su vaisto koncentracija gaubtinės žarnos turinyje neaktualus. Nuspręsta, kad šie duomenys neturi esminės reikšmės.

Klinikinių tyrimų duomenys

Siekdami pagrįsti vykdant prevenciją arba metafilaktiką (kai tai nesusiję su gydymu) taikomą dozavimo režimą, atitinkami registruotojai pateikė bandymų duomenis ir bibliografinius šaltinius.

Praėjusio amžiaus 9-ojo dešimtmečio pradžioje Taylor, Burch ir kitų autorių atliktų tyrimų, kuriuos pateikė registruotojas, bendrovė „Elanco“, metu buvo tiriamas tiamulino veiksmingumas siekiant išvengti klinikinių požymių ir *B. hyodysenteriae* plitimo į aplinką po dirbtinio užkrėtimo ir lauko tyrimo sąlygomis. Kelios bendro pobūdžio pastabos dėl šių tyrimų: nebuvo nurodytos MIK vertės; užbaigus gydymą nebuvo vykdomas stebėjimas siekiant įvertinti recidyvo epizodus po gydymo ir, nors

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.

B. hyodysenteriae buvo išskirta iš gydytų gyvūnų organizmų, ne visais atvejais ėminių ir izoliatų skaičius buvo optimalus, kad būtų galima padaryti išvadą dėl visiško patogeno likvidavimo.

Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad Taylor¹⁴ atliktų bandomųjų tyrimų metu *B. hyodysenteriae* buvo *post mortem* išskirta iš kai kurių gyvūnų 35 ir 40 ppm tiamulino dozės grupėse. Tai patvirtino, kad naudojant šias dozes, nepavyko visiškai išvengti kai kurių kiaulių užsikrėtimo *B. hyodysenteriae*, nors kiaulių dizenterijos, kuria buvo užkrėsta dirbtinai, klinikinių požymių ir *post mortem* pažeidimų buvo išvengta. Kito Taylor¹⁵ atlikto tyrimo metu nustatyta recidyvo atvejų ir *B. hyodysenteriae* buvo išskirta iš kai kurių tiamulinu gydytų grupių kiaulių gydymo laikotarpiu arba stebėjimo laikotarpiu po gydymo. Naudojant net 160 ppm, *B. hyodysenteriae* buvo nustatyta išmatose praėjus 10 dienų po gydymo nutraukimo.

Atliekant lauko tyrimus, kurių duomenis cituoja Burch¹⁶, buvo tiriamas 4–6 savaites po 20 ir 30 ppm į pašarą įmaišomo tiamulino vandenilio fumarato veiksmingumas siekiant išvengti ir kontroliuoti kiaulių dizenteriją ir naudojant 30 ppm, *B. hyodysenteriae* nebuvo rasta. Tačiau, atliekant šį tyrimą, nebuvo vykdomas stebėjimas užbaigus gydymą.

2005 m. atlikto klinikinio lauko tyrimo, kurį pateikė registruotojai, bendrovės „SP Veterinaria“ ir „Cenavisa“, metu besimptomiai paršeliai iš užkrėstos bandos Ispanijoje 2 savaites buvo gydomi į pašarą įmaišomu tiamulinu, naudojant 4 mg tiamulino (atitinka 5 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu, arba 100 ppm) kilogramui KS per parą, ir jų gydymo rezultatai buvo lyginami su neigiamą kontroline grupe. Gydymo laikotarpiu nustatytas reikšmingas viduriavimo atvejų skaičiaus skirtumas tarp gydytų gyvūnų grupės ir neigiamos kontrolinės grupės. Vis dėlto viduriavimas atsinaujino per savaitę po gydymo. Recidyvo atvejai buvo dažnesni gydytų gyvūnų grupėje. Tai atitinka minėtų anksčiau atliktų tyrimų rezultatus.

Atliekant šį tyrimą, padermių jautrumas nebuvo tiriamas ir tikslinis patogenas nebuvo išskirtas nei tyrimo pabaigoje, nei iš gyvūnų, kuriems pasireiškė recidyvas. Todėl buvo galima padaryti išvadą, kad šis dozavimo režimas (5 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą 14 dienų) yra veiksmingas siekiant išvengti klinikinių požymių pasireiškimo, bet tik gydymo laikotarpiu ir esant nežinomo jautrumo bakterijos sukeltai infekcijai. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad prevencinis vaisto naudojimas neįvertinus patogeno atsparumo arba jautrumo gali lemti nesėkmingą gydymą. Tikėtina, kad taikant šį dozavimo režimą, nelikviduojamas ligą sukeliantis mikroorganizmas, ir kad jis padeda vystytis patogeno atsparumui vaistui.

Po ankstesnės kreipimosi procedūros prevencinis naudojimas buvo patvirtintas kaip programos, kuri apima kitas valdymo priemones, kuriomis siekiama likviduoti arba kontroliuoti ligą, dalis. Be to, naudojimo trukmė buvo sumažinta iki ne daugiau kaip 4 savaitių. Iš registruotojų pateiktų mokslinių straipsnių matyti, kad tokie ligų likvidavimo planai yra veiksmingi tik tais atvejais, kai jie įgyvendinami kompleksiskai (valdymo priemonės taikomos viso ūkio lygmeniu, laikomasi gerosios gyvulininkystės ir higienos praktikos reikalavimų, kruopščiai dezinfekuojama, taikoma izoliacija ir tiriamas patogenas, labai sumažinama populiacija ir kt.), o tiamulinas naudojamas didesnėmis dozėmis ir ilgesnį laiką, nei šiuo metu patvirtinta. Todėl nuspręsta, kad šiais duomenimis negalima pagrįsti su šia kreipimosi procedūra susijusio šiuo metu patvirtinto dozavimo režimo, kurį numatyta taikyti vykdant prevenciją arba metafilaktiką (kai tai nesusiję su gydymu).

Taigi, nebuvo pateikta jokių klinikinių duomenų arba argumentų, kuriais būtų galima pagrįsti bent vienos tiamulino dozės naudojimą taikant *B. hyodysenteriae* sukeliamos kiaulių dizenterijos prevenciją.

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

Atlikus klinikinį tyrimą dėl kiaulių dizenterijos metafilaktikos (kai ji nesusijusi su gydymu) naudojant 5 mg tiamulino vandenio fumarato pavidalu kilogramui KS per parą, nustatyta, kad šis dozavimo režimas yra veiksmingas tik siekiant laikinai išvengti klinikinių požymių, o ne likviduoti patogeną, o tai veikiausiai lemtų pleuromutilinų atsparumo selekciją.

3. Naudos ir rizikos santykio vertinimas

Įvadas

Tiamulinas yra prie pleuromutilinų grupės priskiriamas antibiotikas. Žmonių medicinoje šie antibiotikai priskiriami prie svarbių antimikrobinų medžiagų, o veterinarijoje – prie itin svarbių antimikrobinų medžiagų, nes nėra daug vaistų, kuriais galima gydyti kiaulių dizenteriją, pasirinkimo galimybių.

Ši kreipimosi procedūra susijusi su kiaulėms skirtų vaistinio premikso ir į pašarą įmaišomų geriamųjų miltelių forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tiamulino vandenilio fumarato, dozavimo režimu, kurį rekomenduojama taikyti vykdant *B. hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevenciją arba metafilaktiką (nesusijusią su gydymu).

Naudos vertinimas

Šiuo metu įregistruoti dozavimo režimai, kurie taikomi gydant kiaulių dizenteriją ir tuo pat metu taikant jos metafilaktiką, neįtraukti į kreipimosi procedūrą ir patvirtinamieji veiksmingumo duomenys nebuvo vertinami. Todėl šių dozavimo režimų naudos ir rizikos santykis toliau laikomas teigiamu.

Remiantis turimais ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, nustatyta, kad dozavimo režimai, kai 2 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui kūno svorio per parą naudojama 2–4 arba 2–6 savaites ir 5 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui kūno svorio per parą naudojama 5–14 dienų, yra tik laikinai veiksmingi siekiant išvengti *B. hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos klinikinių požymių. Nepavyko įrodyti, kad šie dozavimo režimai užtikrintų patogeno likvidavimą. Priešingai, po gydymo nustatytais recidyvo atvejais iš dalies būtų galima paaiškinti atsparumo selekciją arba padidėjusią tiamulinu veiktų padermių MIK.

Nepateikta jokių duomenų, kuriais būtų galima įrodyti atitinkamų dozavimo režimų naudą įgyvendinant ligos likvidavimo planą. Visiškai likviduoti *B. hyodysenteriae* užkrėstuose ūkiuose pavyko tik naudojant didesnes vaisto dozes ir naudojant jį ilgesnį laiką ir kartu įgyvendinant papildomas priemones (pvz., taikant valdymo priemones viso ūkio lygmeniu, laikantis gerosios gyvulininkystės ir higienos praktikos reikalavimų, kruopščiai dezinfekuojant, taikant izoliaciją, tiriant patogeną, labai sumažinant populiaciją ir kt.).

Rizikos vertinimas

Susijusių veterinarinių vaistų kokybė, saugumas paskirties gyvūnams, saugumas naudotojams, saugumas vartotojams ir aplinkai keliama rizika nebuvo vertinami šios kreipimosi procedūros metu.

Nustatyta rizika, susijusi su vykdant prevenciją arba metafilaktiką (kai tai nesusiję su gydymu) taikomais dozavimo režimais, kurie gali būti netinkami siekiant apsaugoti gyvūnų sveikatą ir gali paskatinti atsparumo antimikrobinėms medžiagoms vystymąsi. Remiantis turimais duomenimis, *B. hyodysenteriae* nepavyko likviduoti iš užkrėstų kiaulių organizmo taikant šiuo metu patvirtintus tiamulino dozavimo režimus, kuriuos numatyta taikyti vykdant prevenciją arba metafilaktiką (kai tai nesusiję su gydymu), ir tai lėmė nesėkmingą gydymą bei skatino atsparumo šiam vaistui atsiradimą.

Sumažėjęs *B. hyodysenteriae* izoliatų jautrumas tiamulinui kelia susirūpinimą, nes rinkoje yra vos kelios antimikrobinės medžiagos, kuriomis galima gydyti kiaulių dizenteriją, o plačiai paplitęs pleuromutilinų atsparumas keltų grėsmę kiaulių sveikatai.

Atlikus didelio masto mokslinių straipsnių peržiūrą, nustatyta daugybė per pastaruosius 20 metų Europoje ir kitose pasaulio regionuose užregistruotų atsparumo atvejų. Nustatyta reikšminga jautrumo mažėjimo laikui bėgant tendencija. Daugeliui vaistų atsparių padermių paplitimas taip pat didėja. Žinant, kad *B. hyodysenteriae* atsparumas vystosi laipsniškai, kyla pavojus, kad sumažėjusio jautrumo populiacijose vyks tolesnė labai atsparių bakterijų selekcija. Dėl pakartotinio bakterijų veikimo mažesnės nei inhibitorinė koncentracijos tiamulinu vystosi klinikinis bakterijų atsparumas. Šie dozavimo režimai atitinka *per os* taikomą grupinį gydymą siekiant išvengti ligos, kai ilgą laiką naudojama nedidelė vaisto dozė, kurio metu tiesiogiai veikiama virškinamojo trakto mikrobiota – pagrindinis rezervuaras, kuriam kyla pavojus gydymo kurso laikotarpiu.

Pleuromutilinų naudojimas gyvūnams lemia meticilinui atsparaus *Staphylococcus aureus* (MRSA), įskaitant su gyvuliais susijusį MRSA, kuris priskiriamas prie su zoonozėmis susijusių pavojų (angl. *hazard of zoonotic relevance*), atsparumo daugeliui vaistų geno cfr selekciją. Genas cfr lemia kryžminį atsparumą oksazolidinonams. Taip pat buvo nustatyti kiti susirūpinimą keliantys atsparumą antimikrobinėms medžiagoms lemiantys genai, kaip antai vga, kuris lemia atsparumą streptograminams A. Svarbu atkreipti dėmesį į tai, kad vga ir cfr genai kartais būna judriuose genetiniuose elementuose, todėl jie gali būti perduodami iš vienos bakterijos kitai ir tarp skirtingų rūšių bakterijų.

Atsižvelgiant į visus šiuos pastebėjimus, būtina nedelsiant sumažinti atsparumo šiai itin svarbiai antimikrobinei medžiagai pavojų, kad būtų išsaugotas jos veiksmingumas.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Siekiant apriboti selekcinį spaudimą bakterijų atsparumui atsirasti, reikėtų vengti nereikalingo geriamojo tiamulino naudojimo. Apribojus geriamojo tiamulino naudojimą kovojant su *B. hyodysenteriae* sukeliama kiaulių dizenterija, numatant galimybę šį vaistą naudoti tik pagal šiuo metu įregistruotus dozavimo režimus gydant šią ligą ir taikant jos metafilaktiką, atsparumo selekcijos rizika sumažėtų ir tai netrukdytų veiksmingai naudoti šių vaistų pagal šią indikaciją.

Naudos ir rizikos santykio vertinimas ir išvados

Geriamasis tiamulinas laikomas veiksmingu vaistu nuo kelių kiaulių ligų, taip pat itin svarbia antimikrobine medžiaga gydant *B. hyodysenteriae* sukeltą kiaulių dizenteriją. Ilgą laiką subterapinėmis dozėmis prevencijai arba metafilaktikai (nesusijusiai su gydymu) naudojama medžiaga kelia atsparumo atsiradimo pavojų ir moksliniu požiūriu tai būtų nepateisinama, atsižvelgiant į ligos epidemiologiją ir šiuo metu turimas žinias apie tai, kad antibiotikų naudojimą visada reikia derinti su atitinkamomis sanitarinėmis priemonėmis.

Jeigu būtų išbraukti vykdant prevenciją arba metafilaktiką (nesusijusią su gydymu) taikomi dozavimo režimai, o vaisto naudojimas būtų apribotas, numatant galimybę jį naudoti tik pagal šiuo metu įregistruotus dozavimo režimus gydant kiaulių dizenteriją ir taikant jos metafilaktiką, kiaulėms skirtų vaistinio premikso ir į pašarą įmaišomų geriamųjų miltelių forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tiamulino vandenilio fumarato, naudos ir rizikos santykį ir toliau būtų galima laikyti teigiamu.

Pagrindas keisti veterinarinio vaisto aprašą, ženklينimą ir informacinį lapelį

Kadangi

- remiantis turimais duomenimis, nustatyta, kad dozavimo režimai, kai 2 mg tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui kūno svorio per parą naudojama 2–4 arba 2–6 savaites ir 5 mg

tiamulino vandenilio fumarato pavidalu kilogramui kūno svorio per parą naudojama 5–14 dienų, yra tik laikinai veiksmingi siekiant išvengti kiaulių dizenterijos klinikinių požymių;

- nustatyta reikšminga *B. hyodysenteriae* jautrumo tiamulinui mažėjimo laikui bėgant tendencija, taip pat atsparių padermių selekcijos rizika;
- siekiant apriboti selekcinį spaudimą bakterijų atsparumui atsirasti, reikėtų vengti nereikalingo geriamojo tiamulino naudojimo kiaulėms;
- CVMP laikėsi nuomonės, kad bendras į šią procedūrą įtrauktų vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti iš dalies pakeisti vaisto informaciniai dokumentai;

CVMP rekomendavo iš dalies keisti I priede nurodytų kiaulėms skirtų vaistinio premikso ir į pašarą įmaišomų geriamųjų miltelių forma tiekiamų veterinarinių vaistų, kurių sudėtyje yra tiamulino vandenilio fumarato, kurių veterinarinio vaisto aprašas, ženklavimas ir informacinis lapelis išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimus.

III priedas

Atitinkamų veterinarinio vaisto aprašo, ženklinimo ir informacinio lapelio skyrių pakeitimai

Veterinarinio vaisto aprašas

4.2 Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Kiaulės

Tiamulinui jautrios *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos gydymui ir metafilaktikai, kai grupėje nustatoma šia liga sergančių gyvūnų. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad grupėje yra šia liga sergančių gyvūnų. [...]

4.9 Dozės ir naudojimo būdas

Išbraukite, jei nurodyta, bet kokią konkrečią rekomendaciją dėl dozavimo (skiriasi nuo rekomendacijos dėl taikant gydymą skiriamos dozės), susijusią su *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevencija arba metafilaktika.

Jei taikytina, rekomendacijas dėl „gydymo“ arba „gydymo ir prevencijos“ pakeiskite rekomendacijomis dėl „gydymo ir metafilaktikos“.

4.11 Išlauka

Išbraukite, jei nurodyta, bet kokią konkrečią išlauką, susijusią su *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevencija arba metafilaktika.

Ženklimas

6. INDIKACIJA (-OS)

Kiaulės

Tiamulinui jautrios *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos gydymui ir metafilaktikai, kai grupėje nustatoma šia liga sergančių gyvūnų. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad grupėje yra šia liga sergančių gyvūnų. [...]

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS
--

Išbraukite, jei nurodyta, bet kokią konkrečią rekomendaciją dėl dozavimo (skiriasi nuo rekomendacijos dėl taikant gydymą skiriamos dozės), susijusią su *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevencija arba metafilaktika.

Jei taikytina, rekomendacijas dėl „gydymo“ arba „gydymo ir prevencijos“ pakeiskite rekomendacijomis dėl „gydymo ir metafilaktikos“.

8. IŠLAUKA

Išbraukite, jei nurodyta, bet kokią konkrečią išlauką, susijusią su *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevencija arba metafilaktika.

Informacinis lapelis

4. INDIKACIJA (-OS)

Kiaulės

Tiamulinui jautrios *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos gydymui ir metafilaktikai, kai grupėje nustatoma šia liga sergančių gyvūnų. Prieš naudojant vaistą, būtina patvirtinti, kad grupėje yra šia liga sergančių gyvūnų. [...]

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Išbraukite, jei nurodyta, bet kokią konkrečią rekomendaciją dėl dozavimo (skiriasi nuo rekomendacijos dėl taikant gydymą skiriamos dozės), susijusią su *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevencija arba metafilaktika.

Jei taikytina, rekomendacijas dėl „gydymo“ arba „gydymo ir prevencijos“ pakeiskite rekomendacijomis dėl „gydymo ir metafilaktikos“.

10. IŠLAUKA

Išbraukite, jei nurodyta, bet kokią konkrečią išlauką, susijusią su *Brachyspira hyodysenteriae* sukeltos kiaulių dizenterijos prevencija arba metafilaktika.