

I pielikums

Veterināro zāļu nosaukumu, zāļu formu, stiprumu, dzīvnieku sugu, ievadišanas veidu, reģistrācijas apliecības īpašnieku saraksts dalībvalstīs

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, truši	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, truši	Iekšķīgai lietošanai
Austrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Beļģija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/1000 g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Kipra	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντιδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Ārstnieciskss premikss	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Ārstnieciskss premikss	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Ārstnieciskss premikss	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskss barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Čehijas Republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozká 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská část Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Iekšķīgi lietojams pulveris ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Somija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Pulveris iekšķīgai lietošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	6.5 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, truši	Iekšķīgai lietošanai
Francija	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	6.5 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, truši	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	16.2 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	81 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Vācija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Pulveris	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	250 mg/g	Granulas	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Ungārija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, truši	Iekšķīgai lietošanai
Itālija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Malta	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Portugāle	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)	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss granulēta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	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.	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss granulēta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Portugāle	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	800 mg/g	Premikss granulēta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Ārstniecisks premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Ārstniecisks premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Portugāle	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Ārstnieciskss premikss ārstnieciskās barības pagatavošanai	Cūkas, vistas	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Ārstnieciskss premikss ārstnieciskās barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskās barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Pasteur - Filiala Filipeştii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipeştii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	800 mg/g	Premikss	Cūkas, vistas	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadīšanas veids
Rumānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	800 mg/g	Premikss	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	800 mg/g	Premikss	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikāciju krmīva	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikāciju krmīva pre ošipané	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, truši	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss granulēta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, truši	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss smalka balta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, truši	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss granulēta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctr. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Spānija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss granulēta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	800 mg/g	Premikss granulēta pulvera veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai

ES/EEZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Zāļu nosaukums	SNN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Ievadišanas veids
Apvienotā Karaliste	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	20 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste	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	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	800 mg/g	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari	Iekšķīgai lietošanai
Apvienotā Karaliste	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulīns (hidrogēnfumarāta veidā)	100 g/kg	Premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai	Cūkas, vistas, tītari, truši	Iekšķīgai lietošanai

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums zāļu apraksta izmaiņām

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums par veterinārajām zālēm, kas satur tiamulīna hidrogēnfumarātu premiksa veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai un iekšķīgi lietojama pulvera veidā pievienošanai barībai cūkām (skatīt I pielikumu)

1. Ievads

Tiamulīns ir bakteriostatiska pussintētiska antibiotika, kas pieder pie pleiromutilīnu klases un kavē bakteriālo proteīnu sintēzi ribosomālā līmenī. To izmanto tikai veterinārās zālēs. Tiamulīns ir uzrādījis *in vitro* aktivitāti pret cūku un putnu mikoplazmas sugām, kā arī grampozitīvām aerobām baktērijām (streptokokiem un stafilokokiem), anaerobām baktērijām (klostrīdijām), gramnegatīvām anaerobām baktērijām (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) un gramnegatīvām aerobām baktērijām (*Actinobacillus pleuropneumoniae* un *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai satur 100 mg/g tiamulīna hidrogēnfumarāta, un zāles ir reģistrētas Beļģijā kopš 2006. gada 28. augusta, un tās tirgo uzņēmums VMD NV. Zālēm 2010. gadā tika veikta CVMP pārvērtēšanas procedūra (EMA/V/A/042)¹ saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 34. pantu, kā rezultātā tika ieteikta tālāk norādītā indikācija un attiecīgais dozēšanas režīms cūkām.

“Ārstēšanai un profilaksei, ja ganāmpulkā ir izplatījusies cūku dizentērija, ko izraisa *Brachyspira hyodysenteriae*, kas jutīga uz tiamulīnu. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība barā. [..]”

Ārstēšanas deva ir 5-10 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (kas atbilst 4,05-8,1 mg tiamulīna bāzes) uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā, ko ievada 7 līdz 10 secīgas dienas.

B. hyodysenteriae izraisītas cūku dizentērijas profilaksei deva ir 2 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (kas atbilst 1,62 mg tiamulīna bāzes) uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā, ko ievada 2 līdz 4 nedēļas.

Vetmulin 100 g/kg premikss ārstnieciskas barības pagatavošanai tika reģistrēts decentralizētā procedūrā (BE/V/0020/001), piedaloties Beļģijai kā atsauces dalībvalstij. Šis pieteikums tika iesniegts saskaņā ar Direktīvas 2001/82/EK 13. panta 1. punktu (ģenērisko zāļu pieteikums), norādot *Tiamutin 10 %* premiksu ārstnieciskas barības pagatavošanai kā Beļģijā apstiprinātas atsauces zāles.

Vetmulin 100 g/kg premiksam ārstnieciskas barības pagatavošanai, kas reģistrēts Beļģijā, iepriekš minētā indikācija ir “ārstēšanai un metafilaksei” (termins “profilakse”, kā apstiprināts atsauces zālēm *Tiamutin 10 %* premiksam, ir termina “metafilakse” nozīme pašreizējā lietojumā).

Ģenērisko zāļu *Vetmulin 100 g/kg* premiksa ārstnieciskas barības pagatavošanai atjaunošanas procedūras laikā Beļģija 2019. gadā konstatēja problēmu, attiecībā uz kuru ir atkārtoti jāapsver apstiprinātais dozēšanas režīms metafilaksei (ja nav saistības ar ārstēšanu) *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas gadījumā, t. i., neliela deva ar ilgu ievadīšanas laiku (2 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta (kas atbilst 1,62 mg tiamulīna bāzes) uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā, ko ievada 2 līdz 4 nedēļas).

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](#)

Atbilstoši jaunākajām zinātniskajām publikācijām²³⁴⁵⁶ *B. hyodysenteriae* minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIK) izplatīšanās kopš atsaucēs zāļu pirmās reģistrācijas ir mainījusies un ir ziņots par *B. hyodysenteriae* multirezistentiem celmiem. Tas ir radījis šaubas par *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilakses vai metafilakses (kas nav saistīta ar ārstēšanu) ieteiktā dozēšanas režīma atbilstību.

Papildus saskaņā ar CVMP diskusiju dokumentu par pleiromutilīnu lietošanu (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ "ārstēšanas ilgums ir jāierobežo līdz laikam, kāds nepieciešams slimību ārstēšanai". Ņemot vērā *Brachyspira* spp. plaši izplatīto pleiromutilīnu rezistenci metafilakses vai profilakses (ja nav saistīta ar ārstēšanu) un ļoti nelielas devas gadījumā, antimikrobiālās rezistences atlases risks radīja bažas.

Pamatojoties uz iepriekš minēto informāciju, Beļģija uzskatīja, ka profilakses vai metafilakses (ja nav saistīta ar ārstēšanu) dozēšanas režīms vairs nav piemērots un var ietekmēt šo zāļu riska un ieguvumu attiecību.

Tika konstatēts, ka ES dalībvalstīs iepriekš minētais dozēšanas režīms ir arī apstiprināts vairākām veterinārajām zālēm premiksa veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai un iekšķīgi lietojama pulvera veidā pievienošanai barībai cūkām.

Ņemot vērā iepriekš aprakstītos faktus un nepieciešamību rīkoties ES līmenī, Beļģija uzskatīja, ka lieta ir jānodod CVMP, lai aizsargātu dzīvnieku veselību Eiropas Savienībā.

Veterināro zāļu komitejai (CVMP) tika pieprasīts pārskatīt *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas metafilaksei (vai profilaksei) ieteikto dozēšanu iepriekš minētajām veterinārajām zālēm un norādīt, vai riska un ieguvumu attiecība joprojām ir pozitīva šai indikācijai un dozēšanai un vai iepriekš minēto zāļu reģistrācijas apliecības ir jā saglabā, jāmaina, jāaptur vai jāatsauc.

2. Pieejamo datu apspriešana

Veterinārajām zālēm, uz kurām attiecas šī pārvērtēšanas procedūra, profilakses vai metafilakses (ja nav saistīta ar ārstēšanu) ieteiktā deva ir diapazonā no 2 līdz 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 5 dienu līdz 6 nedēļu ilgumā. Vienām no zālēm ir lielāka deva attiecībā uz profilaksi, lietojot 7,5 līdz 10 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 21 dienu. Ārstēšanas (un saistītas vienlaicīgas metafilakses) ieteiktā deva ir diapazonā no 4 līdz 10 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā līdz 10 dienām. Tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā 2 mg deva uz vienu kilogramu ķermeņa masas atbilst barībā iemaisītajam daudzumam 38,5 ppm, vērtējot 50 gramu barības uzņemšanu uz 10 kg ķermeņa masas.

Lai atbalstītu indikācijas un dozēšanas režīmus, par kuriem izteiktas bažas šajā pārvērtēšanas procedūrā, vairāki reģistrācijas apliecību īpašnieki uzrādīja patentētus prekliniskos un klīniskos datus, datus par *B. hyodysenteriae* uzņemību pret tiamulīnu, kā arī zinātniskās publikācijas.

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](#)

Dati par rezistenci

Reģistrācijas apliecību īpašnieki uzrādīja patentētus datus par tiamulīna MIK noteikšanu pret *B. hyodysenteriae*, kā arī vairākas zinātniskās publikācijas par rezistences mehānismiem. CVMP uzskatīja, ka uzņēmības dati no publikācijām, ietverot ziņojumus par rezistenci Eiropā un pasaulē, uzrādīja minimālās inhibējošās koncentrācijas palielināšanos, kaut arī bija nesakritības starp metodoloģiju un interpretāciju. Tika iesniegti vairāki ziņojumi, kuros aprakstīti rezistences mehānismi, galvenokārt tva(A) gēns, ko nesen atklājis Card *et al.* (2018)⁸, un rezistences determinantu klātbūtnes korelācija ar izolētu palielinātu MIK, ko aprakstījis Hampson *et al.* (2019)⁹. Pat ja nebija pieejami apstiprināti mikrobioloģiskās interpretācijas kritēriji un antibiotiku uzņēmības tests pirms nesenās ES starplaboratoriju salīdzinošās testēšanas, ko veica Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, daudzos ziņojumos tika uzrādīta MIK tendence laika gaitā.

Saskaņā ar Pringle *et al.* (2012)¹¹ *Brachyspira* spp. samazinātā uzņēmība pret tiamulīnu attīstās pakāpeniski. Tāpēc autors uzskata, ka uzraudzības nolūkiem ir svarīgāk vērtēt zema līmeņa rezistenci (vai samazinātu uzņēmību), nevis atrast izolātus ar visaugstāko MIK, jo zema līmeņa rezistence varētu būt pirmā indikācija par augstāku MIK. Uzraudzības pētījumā, ko ilgstoši veica Zviedrijā, izmantojot to pašu metodoloģiju, tika ziņots par klīniskām neveiksmēm saistībā ar rezistenci.

Turklāt daži reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza uzņēmības datus no to personīgās Eiropas izolātu kolekcijas. Lai gan daži no tiem bija nesen (no 2016. gada), citi nebija (no 2005. gada) un abās datu kopās skaits bija ierobežots (attiecīgi 34 un 30 izolāti), tika uzrādīts plašs MIK diapazons no 0,25 līdz > 16 µg/ml. Šis mainīgums ir jāpatur prātā, diskutējot par farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) modeļiem.

Kopumā šie novērojumi apstiprina, ka, lai gan rezultāti nav salīdzināmi, jo līdz 2020. gadam nav pielietotas harmonizētas kultūru, antimikrobiālās uzņēmības testēšanas un rezultātu (robežvērtību vai klīnisko robežvērtību) interpretācijas metodes, nevar noliegt MIK palielinājumu un mainīgumu kopā ar nesavvaļas tipa izolātu lielo procentuālo daļu. Turklāt nesen ir pierādīti dažādi rezistences mehānismi, piemēram, tva(A) gēns. Viens no šā *B. hyodysenteriae* uzņēmības pret tiamulīnu samazinājuma iemesliem ir pašreizējais veterināro zāļu lietojums, jo īpaši nelielās devās un ilgstošu laika posmu (sk. tālāk sadaļu Preklīniskie dati).

Preklīniskie dati

Lai attaisnotu profilakses vai metafilakses (ja nav saistīta ar ārstēšanu) indikāciju un attiecīgo dozēšanas režīmu 2 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 2 līdz 4 nedēļas vai 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas 14 dienas, attiecīgie reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza eksperimentālos datus un bibliogrāfiskās atsaucis.

Tiamulīna darbības mehānisms, kā arī rezistences mehānismi ir labi aprakstīti.

Reģistrācijas apliecību īpašnieki SP *Veterinaria* un *Cenavisa* iesniedza patentētu farmakokinētikas pētījumu, kas veikts 2005. gadā ar cūkām, kuras saņēma ārstniecisko barību (286 ppm tiamulīna hidrogēnfumarāta) divas reizes dienā, kas atbilst 10 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas 14 secīgas dienas. Šī ārstēšanas deva ir 2 līdz 5 reizes lielāka par

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

apstiprināto profilaktisko devu. Tiamulīna klātbūtni konstatēja visu 8 dzīvnieku resnajā zarnā diapazonā 0,423–0,599 µg tiamulīna bāzes uz vienu gramu. Lai paredzētu iedarbīgumu, tika iesniegti uzņēmības dati par *B. hyodysenteriae* un tika veikta FK/FD analīze. *B. hyodysenteriae* uzņēmības dati tika apkopoti 2005. gadā, bet nekādi izolātu izcelsmes dati (datums, ģeogrāfiskais reģions un dzīvnieki) nebija zināmi. Uzņēmīgo celmu minimālā inhibējošā koncentrācija tika aprēķināta: $MIK_{50} = 0,25 \text{ µg/ml}$ un $MIK_{90} = 1 \text{ µg/ml}$. Resnās zarnas satura koncentrācijas, ko mērīja ar validētu šķidrums hromatogrāfiju tandēmā ar masspektrometriju (*LC-MS/MS*) metodi, nepārsniedza paraugiem ņemto *B. hyodysenteriae* izolātu MIC_{90} .

Reģistrācijas apliecības īpašnieks *Elanco* uzrādīja citu FK/FD analīzi, ko publicējis *Burch* un *Hammer* (2013)¹², pamatojoties uz *Anderson* (1994)¹³ veikta veca atlieku pētījuma datiem. Ar mikrobioloģisku metodi noteiktā tiamulīna koncentrācija resnajā zarnā tika mērīta 3 grupās ar 5 cūkām, kas barotas ar tiamulīnu saturošu barību, attiecīgi 38,5, 110 un 220 ppm vai 2, 6,6 un 13,2 mg uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā. Resnās zarnas satura koncentrācija bija zem kvantitatīvās noteikšanas robežas pie 38,5 ppm (pēc autoru aplēsēm 0,99 µg/g), 2,84 µg/g pie 110 ppm un 8,05 µg/g pie 220 ppm. Atbilstoši autoru norādītajam paredzams, ka tiamulīns pie 38,5 ppm barībā varētu būt inhibējošs vairumam *B. hyodysenteriae* savvaļas tipa izolātu, t. i., ar MIK līdz 0,5 µg/ml.

Ar dažādām dozēšanas metodēm (mikrobioloģisko analīzi salīdzinājumā ar *LC-MS/MS*) var izskaidrot zemāku resnās zarnas satura koncentrāciju visjaunākajā pētījumā pie līdzīgiem tiamulīna devu līmeņiem.

Tika uzskatīts, ka profilaktiska ilgstoša lielas dzīvnieku populācijas ārstēšana ar nelielu devu izraisīs plašu ekspozīciju, kas radīs rezistenci, kura gala rezultātā tiks novērota klīniski. Var spriest, ka ilgstoša ārstēšana ar subterapeitisku devu var būt veicinājusi *Brachyspira* spp. plaši izplatīto pleiomutīlīnu rezistenci.

Tomēr *CVMP* uzskatīja, ka FK/FD analīzes nav pārlicinošas, jo nav FK/FD kritērija un nav robežvērtības, kas būtu īpaši apstiprināta tiamulīnam un *B. hyodysenteriae*. Turklāt MIK vērtību salīdzinājumu ar resnās zarnas satura koncentrāciju neuzskatīja par būtisku. Šos datus neuzskatīja par galvenajiem.

Klīniskie dati

Lai attaisnotu profilakses vai metafilakses (ja nav saistīta ar ārstēšanu) dozēšanas režīmu, attiecīgie reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza eksperimentālos datus un bibliogrāfiskās atsauces.

Taylor, *Burch* un citu vēsturiskajos pētījumos no 20. gadsimta 80. gadu sākuma, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks *Elanco*, tika pētīts tiamulīna iedarbīgums attiecībā uz *B. hyodysenteriae* klīnisko pazīmju un izplatīšanās novēršanu pēc mākslīgas inficēšanas un lauka apstākļos. Daži vispārīgi komentāri par šiem pētījumiem ir tādi, ka netika ziņots par MIK vērtībām, nebija kontroles perioda pēc ārstēšanas, lai novērtētu recidīvus pēc ārstēšanas, un, lai gan *B. hyodysenteriae* tika izolēta no ārstētajiem dzīvniekiem, paraugu un izolēšanu skaits ne vienmēr bija optimāls, lai izdarītu secinājumus par pilnīgu patogēna izzušanu.

*Taylor*¹⁴ veiktajos eksperimentālajos pētījumos ir svarīgi atzīmēt, ka no dažiem dzīvniekiem 35 ppm un 40 ppm tiamulīna dozēšanas grupās *B. hyodysenteriae* tika izolēta autopsijā. Tas pierādīja, ka šīs devas pilnībā nenovērsa *B. hyodysenteriae* saviešanos dažām cūkām, lai gan ir novērstas

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.

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

eksperimentālās cūku dizentērijas klīniskās pazīmes un bojājumi autopsijā. Citā Taylor¹⁵ veiktā pētījumā tika novēroti recidīvi un *B. hyodysenteriae* tika izolētas dažām cūkām ar tiamulīnu ārstēto cūku grupā zāļu došanas laikā un novērošanas periodā pēc ārstēšanas. Pat pie 160 ppm *B. hyodysenteriae* tika konstatēta fēcēs jau 10 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Burch¹⁶ citētajos lauka izmēģinājumos, kur tiamulīna hidrogēnfumarāta iedarbīgumu pārbaudīja pie 20 un 30 ppm barībā 4–6 nedēļas cūku dizentērijas profilaksei un kontrolei, pie 30 ppm *B. hyodysenteriae* netika atrastas. Tomēr šajā pētījumā netika veikta novērošana pēc ārstēšanas.

Klīniskajā lauka pētījumā, ko veica 2005. gadā un ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki *SP Veterinaria* un *Cenavisa*, asimptomātiskie sivēni no inficētā spāņu ganāmpulka tika ārstēti ar tiamulīnu barībā ar tiamulīna 4 mg devu (kas atbilst 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā vai 100 ppm) uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 2 nedēļas un salīdzināti ar negatīvu kontroles grupu. Ārstēšanas laikā tika novērota nozīmīga atšķirība starp caurejas sastopamību ārstētajā grupā un negatīvā kontroles grupā. Tomēr vienu nedēļu pēc ārstēšanas caureja atjaunojās. Recidīvi bija ievērojami biežāki ārstētajā grupā. Tas atbilst iepriekš minēto vēsturisko pētījumu rezultātiem.

Šajā pētījumā netika pārbaudīta celmu uzņēmība un mērķa patogēns netika izolēts ne pētījuma beigās, ne dzīvniekiem ar recidīvu. Līdz ar to var secināt, ka šis dozēšanas režīms (kas atbilst 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas 14 dienas) bija iedarbīgs klīnisko pazīmju rašanās novēršanai, bet tikai ārstēšanas periodā un pret nezināmas jutības celmu. Šā pētījuma rezultāti apliecināja, ka profilaktiska lietošana bez raksturīgas rezistences vai uzņēmības var radīt terapeitisku neveiksmi. Visticamāk šāds dozēšanas režīms nelikvidē ierosinātāju, un tas veicina rezistences rašanos.

Pēc iepriekšējās pārvērtēšanas procedūras profilaktiskā lietošana tika apstiprināta kā daļa no programmas, kurā ietilpst citi pasākumi saistībā ar terapiju, kuras mērķis bija izskaust vai kontrolēt slimību. Turklāt lietošanas laiks tika samazināts līdz maksimāli 4 nedēļām. Reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtās zinātniskās publikācijas pierādīja, ka šie izskaušanas plāni ir sekmīgi tikai tad, ja tos veic globāli (fermu pārvaldība, laba lopkopības prakse un higiēnas prakse, stingra dezinfekcija, patogēna izolācija un noteikšana, piespiedu nokaušana u. tml.) kopā ar lielāku tiamulīna devu un ilgāku ārstēšanas laiku, kas ilgāks par pašreiz apstiprināto. Tāpēc šos datus neuzskatīja par pamatojošiem pašreiz apstiprinātajam dozēšanas režīmam profilakses vai metafilakses (ja nav saistīta ar ārstēšanu) nolūkos attiecībā uz šo pārvērtēšanas procedūru.

Rezultātā netika iesniegti nekādi klīniskie dati vai pamatojums, ar ko varētu atbalstīt tiamulīna lietojumu *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksei jebkādā devā. Klīniskajā pētījumā par cūku dizentērijas metafilaksi (kas nav saistīta ar ārstēšanu) ar 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas vienreiz dienā tika pierādīts, ka šis dozēšanas režīms bija iedarbīgs tikai īslaicīgai klīnisko pazīmju novēršanai, bet nevis patogēna izskaušanai, kas varētu, visticamāk, novest pie pleiromutilīnu rezistences atslāsināšanas.

3. Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Tiamulīns ir antibiotika, kas pieder pleiromutilīnu grupai. Šīs antibiotikas ir klasificētas kā svarīgi antimikrobiālie līdzekļi cilvēku medicīnā un kā ļoti svarīgi antimikrobiālie līdzekļi veterinārmedicīnā, jo cūku dizentērijas ārstēšanas iespēju skaits ir ierobežots.

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

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

Šī pārvērtēšanas procedūra attiecas uz ieteikto dozēšanas režīmu *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksei vai metafilaksei (kas nav saistīta ar ārstēšanu) veterinārajām zālēm, kas satur tiamulīna hidrogēnfumarātu premiksa veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai un iekšķīgi lietojama pulvera veidā pievienošanai barībai cūkām.

Ieguvumu novērtējums

Pašreiz apstiprinātie dozēšanas režīmi cūku dizentērijas ārstēšanai un saistītai vienlaicīgai metafilaksei netika pārvērtēti, kā arī netika novērtēti pamatojošie iedarbīguma dati. Līdz ar to šo dozēšanas režīmu riska un ieguvumu attiecība joprojām tiek uzskatīta par pozitīvu.

Pamatojoties uz pieejamajiem preklīniskajiem un klīniskajiem datiem, dozēšanas režīmi ar 2 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 2 līdz 4 nedēļas vai 2 līdz 6 nedēļas un 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 5 līdz 14 dienas ir iedarbīgi tikai uz laiku, lai novērstu *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas klīniskās pazīmes. Netika pierādīts, ka šie dozēšanas režīmi nodrošina patogēna izskaušanu. Turpretī ar novērotajiem recidīviem pēc ārstēšanas var daļēji izskaidrot rezistences atlasī vai palielināto MIK timulīnam eksponētajos celmos.

Netika iesniegti dati, kas apliecinātu attiecīgo dozēšanas režīmu ieguvumu kā daļu no izskaušanas plāna. Tikai lielākas ārstēšanas devas ilgāku laika periodu kombinācijā ar papildu pasākumiem (piemēram, fermu pārvaldību, labu lopkopības praksi un higiēnas praksi, stingru dezinfekciju, patogēna izolēšanu un noteikšanu, piespiedu nokaušanu u. tml.) tika izmantotas, lai pilnībā izslēgtu *B. hyodysenteriae* no inficētajām fermām.

Riska novērtējums

Šajā pārvērtēšanas procedūrā netika vērtēta attiecīgo veterināro zāļu kvalitāte, drošums mērķa dzīvnieku sugām, drošums lietotājam, drošums patērētājam un risks videi.

Risks tika noteikts saistībā ar dozēšanas režīmiem profilakses un metafilakses (kas nav saistīta ar ārstēšanu) gadījumā, kas var būt nepietiekami, lai aizsargātu dzīvnieku veselību, un papildus varētu veicināt rezistences pret antimikrobiāliem līdzekļiem attīstību. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, inficētajām cūkām nevarēja iznīcināt *B. hyodysenteriae* pēc tiamulīna ievadīšanas pie dozēšanas režīmiem, kas pašreiz ir apstiprināti profilaksei un metafilaksei (ja nav saistīta ar ārstēšanu) un kas savukārt izraisīja terapeitisku neveiksmi un veicināja rezistences rašanos.

Samazināts *B. hyodysenteriae* izolātu jutīgums uz tiamulīnu ir iemesls bažām, jo ir pieejams tikai ierobežots antimikrobiālo līdzekļu skaits cūku dizentērijas ārstēšanai un plaši izplatītā rezistence uz pleiromutilīniem radītu apdraudējumu cūku veselībai.

Apjomīgā publikāciju pārskatā tika konstatēti daudzi rezistences gadījumi Eiropā un pasaulē pēdējo 20 gadu laikā. Tika novērota laika gaitā radusies nozīmīga tendence uz uzņēmības samazināšanos. Tāpat palielinās pret vairākām zālēm rezistentu celmu prevalence. Zinot, ka *B. hyodysenteriae* rezistences attīstība rodas pakāpeniski, samazinātas uzņēmības populācijas ir apdraudētas attiecībā uz turpmāko ļoti rezistentu baktēriju atlasī. Atkārtota tiamulīna ekspozīcija zem inhibējošās koncentrācijas izraisa klīniskās rezistences attīstību. Šie dozēšanas režīmi atbilst ārstēšanai grupā ar iekšķīgi lietojamām zālēm nelielās devās ilgu periodu, lai novērstu slimību, šādi eksponējot tieši gremošanas trakta mikrobiotu, kas ir galvenais apdraudētais orgāns ārstēšanas kursa laikā.

Pleiromutilīnu lietošanu dzīvniekiem izvēlas vairāku zāļu rezistences cfr gēnam meticilīna rezistentā *Staphylococcus aureus* (MRSA), tostarp ar mājlopiem saistītā MRSA (LA-MRSA), kas ir ar zoonozi saistīts apdraudējums. Crf gēns darbojas kā šķērsrezistences starpnieks ar oksazolidinoniem. Ir noteikti arī citi bažas izraisoši rezistences gēni, piemēram, vga, kas piešķir rezistenci pret

streptogramīnu A. Ir svarīgi norādīt, ka vga un cfr gēni var būt atrodami mobilos ģenētiskos elementos un līdz ar to tos var pārnest starp baktērijām un dažādām baktēriju sugām.

Kopumā šie novērojumi liecināja par steidzamu nepieciešamību samazināt rezistences risku šim būtiski svarīgajam antimikrobiālajam līdzeklim, lai uzturētu tā iedarbīgumu.

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Lai ierobežotu atlases spiedienu uz baktērijām, ir jāizvairās no nevajadzīga lietojuma. Ierobežojot iekšķīgi lietojamā tiamulīna izmantošanu cūkām, lai ārstētu *B. hyodysenteriae* izraisītu cūku dizentēriju vai veicinātu tās metafilaksi ar pašreiz apstiprinātajiem ārstēšanas dozēšanas režīmiem, tiktu samazināts rezistences atlases risks, nesamazinot šo zāļu iedarbīgumu šajā indikācijā.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums un secinājumi

Iekšķīgi lietojamu tiamulīnu uzskata par iedarbīgām zālēm pret vairākām slimībām cūkām un par ļoti svarīgu antimikrobiālu līdzekli *B. hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas ārstēšanā. Ja viela tiek ilgstoši lietota ar subterapeitisko devu profilakses vai metafilakses (kas nav saistīta ar ārstēšanu) gadījumos, tas rada risku no rezistences perspektīvas un tam nav pamatojuma no zinātniskā viedokļa, ņemot vērā slimības epidemioloģiju, kā arī pašreizējās zināšanas par vajadzību vienmēr kombinēt antibiotiku lietojumu ar attiecīgiem sanitāriem pasākumiem.

Ja dozēšanas režīmi profilaksei vai metafilaksei (kas nav saistīta ar ārstēšanu) ir atcelti un zāles tiek lietotas tikai cūku dizentērijas ārstēšanai un metafilaksei pašreiz apstiprinātajos ārstēšanas dozēšanas režīmos, riska un ieguvumu attiecību veterinārajām zālēm, kas satur tiamulīna hidrogēnfumarātu premiksa veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai un iekšķīgi lietojama pulvera veidā pievienošanai barībai cūkām, joprojām var uzskatīt par pozitīvu.

Pamatojums grozījumiem zāļu aprakstā, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā

Tā kā:

- pieejamie dati pierādīja, ka dozēšanas režīmi ar 2 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 2 līdz 4 nedēļas vai 2 līdz 6 nedēļas un 5 mg tiamulīna hidrogēnfumarāta veidā uz vienu kilogramu ķermeņa masas dienā 5 līdz 14 dienas ir iedarbīgi tikai uz laiku, lai novērstu cūku dizentērijas klīniskās pazīmes;
- laika gaitā tika novērota nozīmīga *B. hyodysenteriae* uzņēmības pret tiamulīnu samazinājuma tendence un ir identificēts rezistentu celmu atlases risks;
- lai ierobežotu atlases spiedienu uz baktērijām, ir jāizvairās no nevajadzīgas iekšķīgi lietojama tiamulīna došanas cūkām;
- CVMP uzskatīja, ka šajā procedūrā kopējā zāļu ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā,

CVMP ieteica grozīt reģistrācijas apliecības veterinārajām zālēm, kas satur tiamulīna hidrogēnfumarātu premiksa veidā ārstnieciskas barības pagatavošanai un iekšķīgi lietojama pulvera veidā pievienošanai barībai cūkām, kā norādīts I pielikumā, kam zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija ir norādīta III pielikumā.

III pielikums

Veterināro zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas attiecīgo punktu izmaiņas

Zāļu apraksts

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūkas:

Ārstēšanai un metafilaksei, ja grupā ir izplatījusies cūku dizentērija, ko izraisa *Brachyspira hyodysenteriae*, kas jutīga uz tiamulīnu. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība grupā. [...]

4.9 Devas un lietošanas veids

Attiecīgos gadījumos dzēsiet konkrētus devu ieteikumus (kas atšķiras no ārstēšanas devas) saistībā ar *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksi vai metafilaksi.

Attiecīgos gadījumos aizstājiet ieteikumus attiecībā uz "ārstēšanu" vai "ārstēšanu un profilaksi" ar "ārstēšanu un metafilaksi".

4.11 Izdalīšanās periods(-i)

Attiecīgos gadījumos dzēsiet konkrētus izdalīšanās periodus saistībā ar *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksi vai metafilaksi.

Marķējuma teksts

6. INDIKĀCIJA(-S)

Cūkas:

Ārstēšanai un metafilaksei, ja grupā ir izplatījusies cūku dizentērija, ko izraisa *Brachyspira hyodysenteriae*, kura jutīga uz tiamulīnu. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība grupā. [...]

7. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Attiecīgos gadījumos dzēsiet konkrētus devu ieteikumus (kas atšķiras no ārstēšanas devas) saistībā ar *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksi vai metafilaksi.

Attiecīgos gadījumos aizstājiet ieteikumus attiecībā uz "ārstēšanu" vai "ārstēšanu un profilaksi" ar "ārstēšanu un metafilaksi".

8. IZDALĪŠANĀS PERIODS(-I)

Attiecīgos gadījumos dzēsiet konkrētus izdalīšanās periodus saistībā ar *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksi vai metafilaksi.

Lietošanas instrukcija

4. INDIKĀCIJA(-S)

Cūkas:

Ārstēšanai un metafilaksei, ja grupā ir izplatījusies cūku dizentērija, ko izraisa *Brachyspira hyodysenteriae*, kura jutīga uz tiamulīnu. Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība grupā.
[..]

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Attiecīgos gadījumos dzēsiet konkrētus devu ieteikumus (kas atšķiras no ārstēšanas devas) saistībā ar *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksi vai metafilaksi.

Attiecīgos gadījumos aizstāriet ieteikumus attiecībā uz "ārstēšanu" vai "ārstēšanu un profilaksi" ar "ārstēšanu un metafilaksi".

10. IZDALĪŠANĀS PERIODS(-I)

Attiecīgos gadījumos dzēsiet konkrētus izdalīšanās periodus saistībā ar *Brachyspira hyodysenteriae* izraisītas cūku dizentērijas profilaksi vai metafilaksi.