

Anness I

Lista tal-ismijiet, għamliet farmaċewtiċi, qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċi ta' annimali, metodu ta' amministrazzjoni, detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fl-Istati Membri

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
L-Awstrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, fniek	Orali
L-Awstrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, fniek	Orali
L-Awstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Belġju	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Belġju	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Trab orali	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Belġju	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Belġju	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Bulgarija	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/1000 g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ	Orali
Il-Bulgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Ċipru	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικσμα για χοίρους	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela medikata	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Ċipru	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela medikata	Ħnieżer	Orali
Ċipru	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela medikata	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Ir- Repubblika Ċeka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Trab orali	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani	Orali
Ir- Repubblika Ċeka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Ir- Repubblika Ċeka	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská časť Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
Ir- Repubblika Ċeka	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Trab orali għall- użu f'għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Ir-Repubblika Ċeka	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Id-Danimarka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Finlandja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Trab orali	Ħnieżer	Orali
Franza	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	6.5 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, fniek	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Franza	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriché, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	6.5 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, fniek	Orali
Franza	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	16.2 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Franza	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	81 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Ġermanja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Trab	Ħnieżer	Orali
Il-Ġermanja	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	250 mg/g	Granuli	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Ġermanja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Greċja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Greċja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
L-Ungerija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
L-Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
L-Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
L-Italja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
L-Italja	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, fniek	Orali
L-Italja	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
In-Netherlands	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Polonja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Polonja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Portugall	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)	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
Il-Portugall	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 100 mg/g, pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat bħala trab granulat	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Portugall	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 20 mg/g, pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos e coelhos.	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat bħala trab granulat	Ħnieżer, fniek	Orali
Il-Portugall	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 800 mg/g, pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	800 mg/g	Premixxela għal għalf medikat bħala trab granulat	Ħnieżer	Orali
Il-Portugall	Representagro – Representações LDA, Estrada da Lapa nº 1 2665-540 Venda do Pinheiro Portugal	Nemutin 10 % Premix - P 100 mg/g pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela medikata għal ikel medikat	Ħnieżer	Orali
Il-Portugall	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela medikata għal ikel medikat	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Il-Portugall	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Il-Portugall	Vetlima - SOC. Distribuidora de prod. Agro-pecuarios, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetamulin 100 g/kg pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos de engorda e frangos de carne	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela medikata għal ikel medikat	Ħnieżer, tiġieġ	Orali
Il-Portugall	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str.4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 g/kg pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela medikata għal ikel medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Ir-Rumanija	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Ir-Rumanija	Pasteur - Filiala Filipeştii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipeştii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	800 mg/g	Premixxela	Ħnieżer, tiġieġ	Orali
Ir-Rumanija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Ir-Rumanija	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	800 mg/g	Premixxela	Ħnieżer	Orali
Ir-Rumanija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	800 mg/g	Premixxela	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani	Orali
Ir-Repubblika Slovakkja	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Ir-Repubblika Slovakka	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
Spanja	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, fniek	Orali
Spanja	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
Spanja	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Tiamulina Calier 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Spanja	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Spanja	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat bħala trab granulat	Ħnieżer, fniek	Orali
Spanja	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat bħala trab abjad fin	Ħnieżer, fniek	Orali
Spanja	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Spanja	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Spanja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat bħala trab granulat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Spanja	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
Spanja	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat bħala trab granulat	Ħnieżer	Orali
Spanja	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Spanja	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	800 mg/g	Premixxela għal għalf medikat bħala trab granulat	Ħnieżer	Orali
Spanja	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer	Orali
Ir-Renju Unit	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 10% w/w premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali
Ir-Renju Unit	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 2% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	20 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali

Stat Membru tal-UE/taż-ŻEE	Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi ta' annimal	Metodu ta' amministrazzjoni
Ir-Renju Unit	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 80% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens and turkeys	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	800 mg/g	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani	Orali
Ir-Renju Unit	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (bħala hydrogen fumarate)	100 g/kg	Premixxela għal għalf medikat	Ħnieżer, tiġieġ, dundjani, fniek	Orali

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom tiamulin hydrogen fumarate ppreżentati bħala premixxela għal għalf medikat u trab orali għal użu mat-tubu tal-alimentazzjoni tad-dripp biex jingħataw lill-ħnieżer (ara l-Anness I)

1. Daħla

Tiamulin huwa antibijotiku semisintetiku batterjostatiku li jappartjeni għall-klassi tal-plewromutilini u jaġixxi fuq il-livell ribosomal biex jinibixxi s-sinteżi tal-proteini batteriċi. Dan jintuża biss fil-mediċina veterinarja. Tiamulin wera attività *in vitro* kontra speċi *Mycoplasma* tal-ħnieżer u tat-tjur kif ukoll aerobi pożittivi għal gram (streptococci u staphylococci), anerobi (clostridia), anerobi negattivi għal gram (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*), u aerobi negattivi għal gram (*Actinobacillus pleuropneumoniae* u *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % Premixxela għal għalf medikat fih 100 mg/g tiamulin hydrogen fumarate u ilu awtorizzat fil-Belġju mit-28 ta' Awwissu 2006 u mqiegħed fis-suq minn VMD NV. FI-2010, il-prodott kien soġġett għal proċedura ta' referenza tas-CVMP (EMA/V/A/042)¹ skont l-Artikolu 34 tad-Direttiva 2001/82/KE, li bħala riżultat, ġiet rakkomandata l-indikazzjoni li ġejja, u r-reġim tad-dożaġġ rispettiv, fil-ħnieżer:

"Għat-trattament u l-prevenzjoni, meta l-marda tkun preżenti fil-livell tal-merħla, ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel l-użu għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-merħla. [...]"

Id-dożaġġ għat-trattament huwa ta' 5-10 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal bażi ta' 4.05-8.1 mg tiamulin) għal kull kg piż tal-ġisem (bw) kuljum mogħti għal 7 sa 10 ijiem konsekuttivi.

Għall-prevenzjoni tad-diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata mill-*B. hyodysenteriae* id-dożaġġ huwa ta' 2 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għal bażi ta' 1.62 mg tiamulin) għal kull kg bw kuljum mogħti għal ġimagħtejn sa 4 ġimgħat.

Vetmulin 100 g/kg premixxela għal għalf medikat kien awtorizzat permezz ta' proċedura decentralizzata (BE/V/0020/001) bil-Belġju bħala l-Istat Membru ta' referenza. L-applikazzjoni ġiet ippreżentata f'konformità mal-Artikolu 13(1) tad-Direttiva 2001/82/KE (applikazzjoni ġenerika), fejn ġie kkwotat Tiamutin 10 % Premixxela għal għalf medikat kif awtorizzat fil-Belġju bħala l-prodott ta' referenza.

Għal Vetmulin 100 g/kg premixxela għal għalf medikat kif awtorizzat fil-Belġju, l-indikazzjoni msemminja hawn fuq hija għal "trattament u metafilassi" (it-terminu "prevenzjoni" kif aċċettat għall-prodott ta' referenza Tiamutin 10 % premixxela għandu t-tifsira tat-terminu "metafilassi" fl-użu attwali tiegħu).

FI-2019, matul il-proċedura ta' tiġdid għall-prodott ġeneriku Vetmulin 100 g/kg premixxela għal għalf medikat, il-Belġju identifika kwistjoni li tkun teħtieġ rikonsiderazzjoni tar-reġim tad-dożaġġ awtorizzat għall-metafilassi (meta mhux assoċjat mat-trattament) ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin, jiġifieri d-doża baxxa bi żmien twil ta' amministrazzjoni

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](#)

(2 mg tiamulin hydrogen fumarate (ekwivalenti għall-bażi ta' 1.62 mg tiamulin) għal kull kg bw kuljum mogħtija għal ġimagħtejn sa 4 ġimgħat.

Skont il-letteratura xjentifika reċenti²³⁴⁵⁶, id-distribuzzjoni tal-konċentrazzjoni minima inibitorja (MIC) ta' *B. hyodysenteriae* nbidlet mill-ewwel awtorizzazzjoni tal-prodott ta' referenza u ġew irrapporati razez multireżistenti ta' *B. hyodysenteriae*. Dan ipoġġi f'dubju l-adegwatezza tar-reġim tad-dożaġġ rakkomandat għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (mhux assoċjata mat-trattament) ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae*.

Barra minn hekk, skont id-Dokument ta' riflessjoni tas-CVMP dwar l-użu tal-plewromutilini (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, it-*"tul tat-trattament għandu jiġi limitat għaż-żmien meħtieġ għall-kura tal-mard"*. Fid-dawl tar-reżistenza mifruxa tal-plewromutilini ta' *Brachyspira* spp, id-durata twila tal-ġhoti għall-metafilassi jew il-prevenzjoni (meta mhux assoċjat mat-trattament) u d-doża baxxa ħafna, ir-riskju tal-għażla tar-reżistenza għall-antimikrobiċi kien ta' tħassib.

Abbażi tal-informazzjoni ta' hawn fuq, il-Belġju kkunsidra li r-reġim tad-dożaġġ għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (meta mhux assoċjat mat-trattament) ma għadux xieraq u jista' jaffettwa l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawk il-prodotti.

Ġie nnotat li madwar l-Istati Membri tal-UE r-reġim tad-dożaġġ imsemmi hawn fuq huwa awtorizzat ukoll għal għadd ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom tiamulin hydrogen fumarate ppreżentati bħala premixxela għal għalf medikat u trab orali għal użu mat-tubu tal-alimentazzjoni tad-dripp biex jingħataw lill-ħnieżer.

Fid-dawl tal-elementi deskritti hawn fuq u l-ħtieġa li tittieħed azzjoni fil-livell tal-UE, il-Belġju qies li l-kwistjoni għandha tiġi riferuta lis-CVMP fl-interess tal-protezzjoni tas-saħħa tal-annimali fl-Unjoni.

Is-CVMP intalab jirrevedi l-pożoloġija rakkomandata għall-metafilassi (jew għall-prevenzjoni) tad-diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* għall-prodotti mediċinali veterinarji msemmija hawn fuq u jirrakkomanda jekk il-bilanċ tal-benefiċċju u r-riskju għadux pożittiv għal din l-indikazzjoni u l-pożoloġija u jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għall-prodotti msemmija hawn fuq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi, jew irtirati.

2. Diskussjoni tad-data disponibbli

Għall-prodotti mediċinali veterinarji li jaqgħu fil-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' referenza, id-doża rakkomandata għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (meta mhux assoċjat mat-trattament) tvarja minn 2 sa 5 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal durata ta' 5 ijiem sa 6 ġimgħat. Prodott wieħed għandu doża oġġla għall-prevenzjoni ta' 7.5 sa 10 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal 21 jum. Id-doża rakkomandata għat-trattament (u assoċjata, il-metafilassi konkomitanti) tvarja minn 4 sa 10 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum sa 10 ijiem. Id-doża ta' 2 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal

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](#)

kull kg bw tikkorrispondi għal rata ta' inkluzjoni fl-għalf ta' 38.5 ppm meta jitqies it-teħid ta' għalf ta' 50 gramma għal kull 10 kg ta' bw.

Biex jappoġġaw l-indikazzjonijiet u r-reġimi tad-dożaġġ ikkonċernati minn din il-proċedura ta' referenza, diversi detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprovdew *data* proprjetarja preklinika u klinika, *data* dwar is-suxxettibbiltà ta' *B. hyodysenteriae* għal tiamulin, kif ukoll letteratura xjentifika ppubblikata.

Data dwar ir-reżistenza

Id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprovdew *data* proprjetarja dwar id-determinazzjonijiet tal-MIC ta' tiamulin kontra *B. hyodysenteriae*, kif ukoll għadd ta' pubblikazzjonijiet xjentifiċi dwar il-mekkaniżmi ta' reżistenza. Is-CVMP ikkunsidra li d-*data* dwar is-suxxettibbiltà mil-letteratura pubblika li tkopri rapporti ta' reżistenza fl-Ewropa u madwar id-dinja, minkejja d-devjazzjoni fil-metodoloġiji u l-prerekwiżiti, uriet li l-MICs dejjem jiżdiedu. Kien hemm numru ta' rapporti li jiddeskrivu l-mekkaniżmi ta' reżistenza, b'mod partikolari l-gene tva(A) li ġie skopert riċentement minn Card *et al.* (2018)⁸; u l-korrelazzjoni tal-preżenza ta' determinanti tar-reżistenza b'żieda fl-MICs tal-iżolati, deskritta minn Hampson *et al.* (2019)⁹. Anki jekk ma kien hemm l-ebda kriterju ta' interpretazzjoni mikrobijoloġika vvalidat u l-ebda test disponibbli dwar is-suxxettibbiltà antibijotika qabel il-prova ċirkolari riċenti tal-UE minn Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, hafna rapporti wrew tendenza ta' żieda fl-MIC maż-żmien.

Skont Pringle *et al.* (2012)¹¹, fi *Brachyspira* spp. jiżviluppa b'mod gradwali tnaqqis fis-suxxettibbiltà għal tiamulin. Għalhekk l-awtur ikkunsidra li huwa aktar importanti għal skopijiet ta' monitoraġġ li tiġi kkunsidrata r-reżistenza ta' livell baxx (jew suxxettibbiltà mnaqqs) milli jinstabu l-iżolati bl-oġħla MICs, peress li r-reżistenza ta' livell baxx tista' tkun l-ewwel pass lejn MIC oġħla. Fi studju ta' monitoraġġ li sar fl-Iżvezja fuq perjodu twil bl-istess metodoloġija, ġew irrapportati każijiet ta' fallimenti kliniċi assoċjati mar-reżistenza.

Barra minn hekk, xi detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ipprovdew *data* dwar is-suxxettibbiltà li ġejja mill-ġbir tagħhom stess ta' iżolati Ewropej. Filwaqt li xi wħud minnhom kienu riċenti (2016) u oħrajn ma kinux (2005), u t-tnejn kellhom daqs limitat (34 u 30 iżolat, rispettivament), ġiet osservata firxa wiesgħa ta' MICs, 0.25 sa > 16 µg/mL; din il-varjabbiltà għandha titqies meta jiġu diskussi l-mudelli farmakokinetiċi/farmakodinamiċi (PK/PD).

Flimkien, dawn l-osservazzjonijiet jikkonfermaw li minkejja nuqqas ta' komparabbiltà bejn ir-riżultati, peress li ma kien hemm l-ebda metodu armonizzat għall-koltura, l-ittestjar u l-interpretazzjoni tas-suxxettibbiltà antimikrobika tar-riżultati (valuri ta' limitu u breakpoints) sal-2020, iż-żieda u l-varjabbiltà tal-MICs flimkien mal-perċentwal għoli ta' iżolati tat-tip mhux selvaġġ ma jistgħux jiġu injorati. Barra minn hekk, dan l-aħħar intwerew mekkaniżmi differenti ta' reżistenza, bħall-gene tva(A). Waħda mir-raġunijiet għal dan it-tnaqqis tas-suxxettibbiltà ta' *B. hyodysenteriae* għal tiamulin tista' tkun l-użu attwali ta' prodotti mediċinali veterinarji, b'mod partikolari f'doži baxxi u għal perjodi twal ta' żmien (ara hawn taħt, sezzjoni *Data* preklinika).

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

Data preklinika

Biex tiġi ġġustifikata l-indikazzjoni għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (meta mhux assoċjat mat-trattament) u r-reġim tad-dożaġġ rispettiv ta' 2 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal ġimagħtejn sa 4 ġimġat jew 5 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal 14-il jum, ġew ipprovduti *data* sperimentali u referenzi biblijografiċi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati.

Il-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' tiamulin ġie deskritt tajjeb kif ukoll il-mekkaniżmi ta' reżistenza.

Ġie pprovdut studju farmakokinetiku proprjetarju mill-MAHs SP Veterinaria u Cenavisa, imwettqa fl-2005 fil-ħnieżer li kienu qed jirċievu għalf medikat (286 ppm tiamulin hydrogen fumarate) darbtejn kuljum ekwivalenti għal doża ta' 10 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal 14-il jum konsekuttivi. Din id-doża ta' trattament hija darbtejn sa 5 darbiet oġġla mid-doża preventiva approvata. Tiamulin kien preżenti fil-kontenut tal-kolon tat-8 annimali kollha fil-firxa ta' 0.423–0.599 µg baż ta' tiamulin f'kull gramma. Sabiex titbassar l-effikaċja, ġiet ipprovduta *data* dwar is-suxxettibbiltà għal *B. hyodysenteriae* u saret analiżi PK/PD. Id-*data* dwar is-suxxettibbiltà ta' *B. hyodysenteriae* ingabret fl-2005 iżda d-dettalji kollha tal-orġini tal-iżolati ma kinux magħrufa (*data*, reġjun ġeografika u annimali). L-MIC ta' razez suxxettibbli kienet ikkalkolata: MIC₅₀ = 0.25 µg/mL u MIC₉₀ = 1 µg/mL. Il-konċentrazzjonijiet tal-kontenut tal-kolon imkejla permezz ta' kromatografija likwida vvalida b'metodu ta' spettrometrija tal-massa tandem (LC-MS/MS) ma kinux jaqbu l-MIC₉₀ tal-kampjuni tal-iżolati ta' *B. hyodysenteriae*.

L-MAH Elanco pprovdut analiżi PK/PD oħra ppubblikata minn Burch u Hammer (2013)¹² abbażi tad-*data* ta' studju antik dwar ir-residwi li sar minn Anderson (1994)¹³. Il-konċentrazzjonijiet ta' tiamulin fil-kontenut tal-kolon stabbiliti b'metodu mikrobijoloġiku, ġew imkejla fi 3 gruppi ta' 5 ħnieżer mogħtija għalf li kien fih tiamulin f'doża ta' 38.5, 110 u 220 ppm jew 2, 6.6 u 13.2 mg għal kull kg bw kuljum, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet tal-kontenut tal-kolon kienu taħt il-limitu ta' kwantifikazzjoni bi 38.5 ppm (stmat mill-awturi li huma ta' 0.99 µg/g), 2.84 µg/g b'110 ppm u 8.05 µg/g b'220 ppm. Skont l-awturi, tiamulin b'38.5 ppm fl-għalf jista' jkun mistenni li jkun inibitorju għal ħafna mill-iżolati tat-tip selvaġġ ta' *B. hyodysenteriae*, jiġifieri b'MIC sa 0.5 µg/mL.

Il-metodi differenti ta' dożaġġ (analiżi mikrobijoloġika *kontra* LC-MS/MS) jistgħu jispjegaw il-konċentrazzjonijiet aktar baxxi tal-kontenut ta' kolon fl-istudju aktar riċenti b'livelli simili ta' doża ta' tiamulin.

It-trattament b'mod preventiv ta' popolazzjoni kbira ta' annimali b'doża baxxa għal durata twila ta' għoti ġie kkunsidrat li jirrappreżenta esponiment kbir li jagħżel għal reżistenza li finalment tiġi osservata klinikament. Jista' jkun spekulat li d-durata twila tat-trattament b'doża sottoterapewtika setgħet ikkontribwiet għar-reżistenza mifruxa tal-plewromutilini ta' *Brachyspira* spp.

Madankollu, is-CVMP qies li l-analiżi PK/PD mhijiex konklussiva peress li ma hemm l-ebda kriterju PK/PD u l-ebda valur ta' limitu validat speċifikament għal tiamulin u *B. hyodysenteriae*. Barra minn hekk, it-tqabbil sempliċi tal-MICs għall-konċentrazzjoni tal-kontenut tal-kolon ma tqiesx rilevanti. Din id-*data* ma kinitx ikkunsidrata pivotali.

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.

Data klinika

Biex jiġġustifikaw ir-regim tad-dożaġġ għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (meta mhux assoċjat mat-trattament), id-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ikkonċernati pprovdew *data* sperimentali u referenzi biblijografiċi.

L-istudji storiċi ta' Taylor, Burch u oħrajn mill-bidu tas-snin tmenin, ipprovduti mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq Elanco, investigaw l-effikaċja tat-tiamulin għall-prevenzjoni tas-sinjali kliniċi u t-tixrid ta' *B. hyodysenteriae* wara infezzjoni artifiċjali u fil-post. Xi kummenti ġenerali dwar dawn l-istudji huma li l-ebda MIC ma ġiet irrappurtata; ma kien hemm l-ebda perjodu ta' segwitu wara t-trattament sabiex jiġi stmat l-irkadar wara t-trattament; u għalkemm *B. hyodysenteriae* kien iżolat minn annimali ttrattati, l-għadd ta' teħid ta' kampjuni u isolazzjonijiet ma kienx dejjem ottimali biex issir konklużjoni dwar l-eliminazzjoni sħiħa tal-patoġenu.

Fl-istudji sperimentali mwettqa minn Taylor¹⁴, huwa importanti li jiġi nnotat li *B. hyodysenteriae* ġie iżolat minn xi annimali fil-gruppi tad-doża ta' 35 ppm u 40 ppm tiamulin post-mortem. Dan wera li dawn id-doži ma pprevenux għalkollox l-istabbiliment ta' *B. hyodysenteriae* f'xi ħnieżer, għalkemm is-sinjali kliniċi u l-leżjonijiet post-mortem tad-diżenterija sperimentali tal-ħnieżer kienu ġew evitati. Fi studju ieħor imwettaq minn Taylor¹⁵, seħħew ir-rikaduti u *B. hyodysenteriae* ġie iżolat f'xi ħnieżer tal-gruppi ttrattati b'tiamulin waqt il-medikazzjoni jew il-perjodu ta' osservazzjoni wara t-trattament. Anki b'160 ppm, *B. hyodysenteriae* ġie osservat fl-ippurgar sa 10 ijiem wara t-twaqqif tat-trattament.

Fil-provi fuq il-post imsemmija minn Burch¹⁶, fejn l-effikaċja ta' tiamulin hydrogen fumarate ġiet ittestjata b'20 u 30 ppm fl-għalf għal 4–6 ġimgħat għall-prevenzjoni u l-kontroll tad-diżenterija tal-ħnieżer, l-ebda *B. hyodysenteriae* ma nstab bi 30 ppm. Madankollu, ma kienx hemm osservazzjoni wara t-trattament f'din il-prova.

Fi studju kliniku fuq il-post li sar fl-2005, ipprovdut mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq SP Veterinaria u Cenavisa, il-qżieqeż asintomatiċi minn merħla Spanjola infettata kienu ttrattati b'tiamulin fl-għalf b'doża ta' 4 mg ta' tiamulin (ekwivalenti għal 5 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate, jew 100 ppm) għal kull kg bw kuljum għal ġimagħtejn u mqabbla ma' grupp ta' kontroll negattiv. Matul it-trattament kienet osservata differenza sinifikanti fl-inċidenza ta' dijarea bejn il-grupp ittrattat u grupp ta' kontroll negattiv. Madankollu, id-dijarea kompliet matul il-perjodu ta' ġimgħa wara t-trattament. Ir-rikaduti kienu b'mod sinifikanti aktar frekwenti fil-grupp ittrattat. Dan huwa konformi mar-riżultati tal-istudji storiċi msemmija hawn fuq.

F'dan l-istudju, is-suxxettibbiltà tar-razez ma ġietx ittestjata u l-patoġenu fil-mira ma ġie iżolat fl-aħħar tal-istudju u lanqas fl-annimali rikaduti. Għalhekk jista' jiġi konkluż li dan ir-regim tad-dożaġġ (ekwivalenti għal 5 mg ta' tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal 14-il jum) kien effettiv biex jipprevjeni l-okkorrenza ta' sinjali kliniċi, iżda biss matul il-perjodu tat-trattament u kontra razza ta' sensittività mhux magħrufa. Ir-riżultati ta' dan l-istudju wrew li l-użu preventiv mingħajr ma tiġi ikkaratterizzata r-reżistenza jew is-suxxettibbiltà jista' jwassal għal falliment terapewtiku. Huwa probabbli li dan ir-regim tad-dożaġġ ma jeliminax l-aġent kawżattiv, u li jiffavorixxi t-tfaċċar ta' reżistenza.

Wara proċedura ta' referenza preċedenti, ġie approvat l-użu preventiv bħala parti minn programm li jinkludi miżuri oħrajn rigward il-ġestjoni li timmira l-eradikazzjoni jew il-kontroll tal-marda. Barra minn hekk, id-durata tal-għoti kienet tnaqqset għal massimu ta' 4 ġimgħat. Il-letteratura xjentifika

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

pprovduta mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq uriet li dawn il-pjanijiet ta' eradikazzjoni jkollhom suċċess biss meta jsiru f'approċċ globali (ġestjoni tar-razzett, Prattiki ta' trobbija tal-bhejjem tajba u tal-iġjene, disinfezzjoni stretta, iżolament u karatterizzazzjoni tal-patoġenu, depopolazzjoni, eċċ.) flimkien ma' doża oġhla ta' tiamulin għal durata ta' trattament itwal minn dik approvata attwalment. Għaldaqstant, din id-*data* ma kinitx ikkunsidrata li tappoġġa r-reġim tad-dożaġġ approvat attwalment għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (meta mhux assoċjata mat-trattament) ikkonċernata minn din il-proċedura ta' referenza.

Bħala konklużjoni, ma ġiet ipprovduta ebda *data* klinika jew ġustifikazzjonijiet li jistgħu jappoġġaw l-użu ta' tiamulin għall-prevenzjoni ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* bi kwalunkwe doża. Studju kliniku dwar il-metafilassi tad-diżenterija tal-ħnieżer (mhux assoċjata mat-trattament) b'doża ta' 5 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum wera li dan ir-reġim tad-dożaġġ kien effikaċi biss għall-prevenzjoni temporanja tas-sinjali kliniċi, iżda mhux għall-eradikazzjoni tal-patoġenu li x'aktarx li jwassal għall-għażla għar-reżistenza tal-plewromutilini.

3. Valutazzjoni benefiċċji/riskji

Dahla

Tiamulin huwa antibijotiku li jappartjeni għall-grupp tal-plewromutilini. Dawn l-antibijotiċi huma kklassifikati bħala antimikrobiċi importanti għall-medicina tal-bniedem u bħala antimikrobiċi importanti ħafna fil-medicina veterinarja minħabba n-numru limitat ta' għażliet għat-trattament ta' diżenterija tal-ħnieżer fil-ħnieżer.

Din il-proċedura ta' referenza tikkonċerna r-reġim tad-dożaġġ rakkomandat għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (mhux assoċjata mat-trattament) ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* għal prodotti medicinali veterinarji li fihom tiamulin hydrogen fumarate, ippreżentati bħala premixxela għal għalf medikat u trab orali għal użu mat-tubu tal-alimentazzjoni tad-dripp biex jingħataw lill-ħnieżer.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Ir-reġimi tad-dożaġġ awtorizzati bħalissa għat-trattament u l-metafilassi konkomitanti assoċjata tad-diżenterija tal-ħnieżer kienu barra mill-kamp ta' applikazzjoni tar-referenza u d-*data* li tappoġġa l-effikaċja ma ġietx ivvalutata. Għalhekk, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn ir-reġimi tad-dożaġġ jibqa' jitqies bħala pożittiv.

Abbażi tad-*data* preklinika u klinika disponibbli, ir-reġimi tad-dożaġġ ta' 2 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal 2 sa 4 jew 2 sa 6 ġimgħat u 5 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kg bw kuljum għal 5 sa 14-il jum huma effettivi biss temporanjament għall-prevenzjoni ta' sinjali kliniċi tad-diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae*. Ma setax jintwera li dawn ir-reġimi tad-dożaġġ jiżguraw l-eradikazzjoni tal-patoġenu. Għall-kuntrarju, ir-rikaduti osservati wara t-trattament jistgħu jispjegaw parzjalment l-għażla għar-reżistenza jew għal żieda fil-MIC f'razez esposti għal tiamulin.

Ma ġiet ipprovduta l-ebda *data* sabiex turi l-benefiċċju tar-reġimi tad-dożaġġ ikkonċernati bħala parti minn pjan ta' eradikazzjoni. Intużaw biss doži oġhla ta' trattament għal perjodi itwal flimkien ma' miżuri oħrajn (bħall-ġestjoni tar-razzett, Prattiki tajba ta' trobbija tal-bhejjem u tal-iġjene, diżinfezzjoni stretta, iżolament u karatterizzazzjoni tal-patoġenu, depopolazzjoni, eċċ) biex jeliminaw kompletament *B. hyodysenteriae* minn irziezet infettati.

Valutazzjoni tar-riskju

Il-kwalità, is-sikurezza tal-annimal fil-mira, is-sikurezza tal-utent, is-sikurezza tal-konsumatur u r-riskju ambjentali għall-prodotti mediċinali veterinarji kkonċernati ma ġewx ivvalutati f'din il-proċedura ta' referenza.

Ġie identifikat riskju rigward ir-reġimi tad-dożaġġ għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (meta mhux assoċjata mat-trattament), li jista' ma jkunx biżżejjed biex jipproteġi s-saħħa tal-annimali, u barra minn hekk jista' jikkontribwixxi għall-iżvilupp ta' reżistenza għall-antimikrobiċi. Abbażi tad-*data* disponibbli, *B. hyodysenteriae* ma setax jiġi eliminat minn ħnieżer infettati wara l-ġħoti ta' tiamulin bir-reġimi tad-dożaġġ approvati attwalment għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (meta mhux assoċjata mat-trattament), u b'hekk iwassal għal falliment terapewtiku u jippromwovi t-tfaċċar ta' reżistenza.

It-tnaqqis fis-suxxettibbiltà ta' iżolati ta' *B. hyodysenteriae* għal tiamulin huwa kawża għal tħassib peress li hemm biss għadd limitat ta' antimikrobiċi disponibbli għat-trattament ta' diżenterija tal-ħnieżer u reżistenza mifruxa għall-plewromutilini tkun ta' theddida għas-saħħa tal-ħnieżer.

Rieżami kbir tal-letteratura wera bosta każijiet ta' reżistenza madwar l-Ewropa u madwar id-dinja għal dawn l-aħħar 20 sena. Kienet osservata xejra sinifikanti fit-tnaqqis tas-suxxettibbiltà maż-żmien. Il-prevalenza ta' razez reżistenti għal ħafna mediċini qiegħda tiżdied ukoll. Bl-għarfien li l-iżvilupp ta' reżistenza ta' *B. hyodysenteriae* iseħħ pass pass, popolazzjonijiet ta' suxxettibbiltà mnaqqsa qegħdin f'riskju għal aktar għażla ta' batterji reżistenti ħafna. Esponiment ripetut għal konċentrazzjonijiet subinibitorji ta' tiamulin iwassal għall-iżvilupp ta' reżistenza klinika. Dawn ir-reġimi tad-dożaġġ jikkorrispondu għal trattament ta' grupp orali għall-prevenzjoni tal-marda b'doża baxxa għal perjodu ta' durata twila li jesponi direttament il-mikrobijota tal-apparat diġestiv, ir-riżerva ewlenija f'riskju matul il-kors ta' trattament.

L-użu tal-plewromutilini fl-annimali tal-għażla għas-cfr tal-ġene ta' reżistenza għal ħafna mediċini f'*Staphylococcus aureus* reżistenti għall-metiċillina (MRSA), inkluż MRSA assoċjat mal-bhejjem (LA-MRSA), li huwa periklu ta' rilevanza zoonotika. Il-ġene cfr jimmedja reżistenza inkroċjata għal oxazolidinones. Barra minn hekk, ġew identifikati ġeni oħra ta' reżistenza ta' tħassib bħall-vga, li jagħti reżistenza għal streptogrammina A. Għandu jiġi nnotat li l-ġeni vga u cfr jistgħu jinsabu f'elementi ġenetiċi mobbli u għalhekk jistgħu jiġu trasferiti bejn batterji u speċijiet batterjali differenti.

Flimkien, dawn l-osservazzjonijiet jivvalidaw il-ħtieġa urgenti li jitnaqqas ir-riskju ta' reżistenza għal dan l-antimikrobiku importanti ħafna sabiex tinżamm l-effikaċja tiegħu.

Miżuri ta' ġestjoni jew mitigazzjoni tar-riskju

Biex tiġi limitata l-pressjoni tal-għażla għall-batterji, għandu jiġi evitat użu mhux meħtieġ. Il-limitazzjoni tal-użu ta' tiamulin orali fil-ħnieżer kontra diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae* għat-trattament u l-metafilassi tal-marda bir-reġimi tad-dożaġġ tat-trattament awtorizzati attwalment tnaqqas ir-riskju tal-għażla ta' reżistenza mingħajr ma xxekkel l-użu effettiv ta' dawn il-prodotti għal din l-indikazzjoni.

Evalwazzjoni u konklużjonijiet dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Tiamulin orali huwa meqjus bħala mediċina effettiva kontra diversi mard fil-ħnieżer u wkoll bħala antimikrobiku importanti ħafna fit-trattament ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *B. hyodysenteriae*. Perjodi estiżi tal-użu tas-sustanza b'doži sottoterapewtiċi għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (mhux assoċjata mat-trattament) jipprezentaw riskju minn perspettiva ta' reżistenza u ma jkunux ġustifikabbli minn perspettiva xjentifika meta titqies l-epidemjoloġija tal-marda kif ukoll is-sensibilizzazzjoni attwali dwar il-ħtieġa li dejjem jiġi kkombinat l-użu tal-antibijotiċi ma' miżuri sanitarji xierqa.

Sakemm ir-regimi tad-dożaġġ għall-prevenzjoni jew il-metafilassi (mhux assoċjata mat-trattament) jitneħħew u l-użu jiġi llimitat għat-trattament u l-metafilassi tad-diżinterija tal-ħnieżer bir-regimi tad-dożaġġ tat-trattament awtorizzati attwalment, il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali veterinarji li fihom tiamulin hydrogen fumarate ppreżentati bħala premixxela għal għalf medikat u trab orali għal użu mat-tubu tal-alimentazzjoni tad-dripp biex jingħataw lill-ħnieżer jista' jibqa' jittqies bħala pożittiv.

Raġunijiet għall-emenda tal-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Billi

- id-*data* disponibbli wriet li r-regimi tad-dożaġġ ta' 2 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum għal 2 sa 4 jew 2 sa 6 ġimgħat u 5 mg tiamulin bħala hydrogen fumarate għal kull kilogramm ta' piż tal-ġisem kuljum għal 5 sa 14-il jum kienu biss effettivi temporanjament għall-prevenzjoni ta' sinjali kliniċi ta' diżenterija tal-ħnieżer;
- ġiet osservata xejra sinifikanti fit-tnaqqis tas-suxxettibbiltà ta' *B. hyodysenteriae* għal tiamulin maż-żmien u ġie identifikat riskju għall-għażla ta' razzez reżistenti;
- biex tiġi llimitata l-pressjoni tal-għażla għall-batterji, għandu jiġi evitat l-użu mhux meħtieġ ta' tiamulin orali fil-ħnieżer;
- is-CVMP qies li l-bilanċ globali bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodotti taħt din il-proċedura jibqa' pożittiv soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott;

is-CVMP irrakkomanda l-emenda tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali veterinarji li fihom tiamulin hydrogen fumarate ppreżentati bħala premixxela għal għalf medikat u trab orali għal użu mat-tubu tal-alimentazzjoni tad-dripp biex jingħataw lill-ħnieżer kif imsemmi fl-Anness I li għalihom il-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

Anness III

Emendi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tat-tikkettar u tal-fuljett ta' tagħrif

Karatteristiċi tal-prodott fil-qosor

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom se jintuża l-prodott.

Ħnieżer:

Għat-trattament u l-metafilassi, meta l-marda tkun preżenti fil-grupp, ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-grupp. [...]

4.9 Ammont li jingħata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Ħassar, fejn applikabbli, kwalunkwe rakkomandazzjoni ta' dożaġġ speċifika (differenti mid-doża tat-trattament) relatata mal-prevenzjoni jew il-metafilassi ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ibdel, fejn applikabbli, rakkomandazzjonijiet għal 'trattament' jew 'trattament u prevenzjoni' bi 'trattament u metafilassi'.

4.11 Perjodu ta' tiżmim

Ħassar, fejn applikabbli, kwalunkwe perjodu ta' tiżmim speċifiku relatat mal-prevenzjoni jew il-metafilassi ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*.

Tikkettar

6. INDIKAZZJONI(JIET)

Ħnieżer:

Għat-trattament u l-metafilassi, meta l-marda tkun preżenti fil-grupp, ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-grupp. [...]

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI
--

Ħassar, fejn applikabbli, kwalunkwe rakkomandazzjoni ta' dożaġġ speċifika (differenti mid-doża tat-trattament) relatata mal-prevenzjoni jew il-metafilassi ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ibdel, fejn applikabbli, rakkomandazzjonijiet għal 'trattament' jew 'trattament u prevenzjoni' bi 'trattament u metafilassi'.

8. PERJODU(PERJODI) TA' TIŻMIM

Ħassar, fejn applikabbli, kwalunkwe perjodu ta' tiżmim speċifiku relatat mal-prevenzjoni jew il-metafilassi ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*.

Fuljett ta' tagħrif

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Ħnieżer:

Għat-trattament u l-metafilassi, meta l-marda tkun preżenti fil-grupp, ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae* suxxettibbli għal tiamulin. Qabel jintuża l-prodott għandha tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-grupp. [...]

8. DOŻAĠĠ GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Ħassar, fejn applikabbli, kwalunkwe rakkomandazzjoni ta' dożaġġ speċifika (differenti mid-doża tat-trattament) relatata mal-prevenzjoni jew il-metafilassi ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ibdel, fejn applikabbli, rakkomandazzjonijiet għal 'trattament' jew 'trattament u prevenzjoni' bi 'trattament u metafilassi'.

10. PERJODU(PERJODI) TA' TIŻMIM

Ħassar, fejn applikabbli, kwalunkwe perjodu ta' tiżmim speċifiku relatat mal-prevenzjoni jew il-metafilassi ta' diżenterija tal-ħnieżer ikkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae*.