

Bijlage I

Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, diersoorten, toedieningswegen en houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Oostenrijk	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, konijnen	Oraal
Oostenrijk	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, konijnen	Oraal
Oostenrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
België	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
België	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
België	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
België	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Bulgarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Bulgarije	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/1000 g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen	Oraal
Bulgarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Cyprus	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Gemedicineerde premix	Varkens	Oraal
Cyprus	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Gemedicineerde premix	Varkens	Oraal
Cyprus	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Gemedicineerde premix	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Tsjechië	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Tsjechië	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Tsjechië	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Tsjechië	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Poeder voor oraal gebruik in gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Tsjechië	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Tsjechië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Denemarken	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Finland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Poeder voor oraal gebruik	Varkens	Oraal
Frankrijk	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	6.5 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, konijnen	Oraal
Frankrijk	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etrichie, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	6.5 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Frankrijk	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	16.2 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Frankrijk	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	81 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Duitsland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Poeder	Varkens	Oraal
Duitsland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	250 mg/g	Granulaat	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Duitsland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Griekenland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμικσμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Griekenland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμικσμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Hongarije	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógyipremix sertések számára A.U.V.	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Ierland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Ierland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Italië	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Italië	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, konijnen	Oraal
Italië	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Malta	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Nederland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Polen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premix do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Portugal	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)	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Portugal	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van gepanuleerd poeder	Varkens	Oraal
Portugal	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.	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van gepanuleerd poeder	Varkens, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Portugal	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	800 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van gegraneerd poeder	Varkens	Oraal
Portugal	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Gemedicineerde premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Portugal	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Gemedicineerde premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Portugal	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Gemedicineerde premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen	Oraal
Portugal	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Gemedicineerde premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Roemenië	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Roemenië	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	800 mg/g	Premix	Varkens, kippen	Oraal
Roemenië	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Roemenië	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	800 mg/g	Premix	Varkens	Oraal
Roemenië	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	800 mg/g	Premix	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Slowakije	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Slowakije	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 20 mg/g premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, konijnen	Oraal
Spanje	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Spanje	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Spanje	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van gegranuleerd poeder	Varkens, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Spanje	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van fijn wit poeder	Varkens, konijnen	Oraal
Spanje	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Spanje	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van gegranuleerd poeder	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Spanje	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van gegranuleerd poeder	Varkens	Oraal
Spanje	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Spanje	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	800 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer in de vorm van gegranuleerd poeder	Varkens	Oraal
Spanje	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Verenigd Koninkrijk	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal
Verenigd Koninkrijk	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	20 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

EU/EER-lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Diersoort	Toedieningsweg
Verenigd Koninkrijk	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	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	800 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamuline (als waterstoffumaraat)	100 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen, kalkoenen, konijnen	Oraal

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tiamulinewaterstoffumaraat bevatten die worden geleverd in de vorm van premix voor gemedicineerd voer en poeder voor oraal gebruik voor toediening via het voer aan varkens (zie bijlage I)

1. Inleiding

Tiamuline is een bacteriostatisch semisynthetisch antibioticum behorend tot de klasse van pleuromutilinen en remt de bacteriële eiwitsynthese door inwerking op ribosomen. Het wordt alleen gebruikt in geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik. Tiamuline heeft in-vitroactiviteit vertoond tegen bij varkens en vogels voorkomende *Mycoplasma*-soorten en ook tegen grampositieve aeroben (streptokokken en stafylokokken), anaeroben (clostridia), gramnegatieve anaeroben (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) en gramnegatieve aeroben (*Actinobacillus pleuropneumoniae* en *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % premix voor gemedicineerd voer bevat 100 mg/g tiamulinewaterstoffumaraat. Het is sinds 28 augustus 2006 in België goedgekeurd en wordt in de handel gebracht door VMD NV. In 2010 werd het product onderworpen aan een verwijzingsprocedure van het CVMP (EMA/V/A/042)¹ krachtens artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG, op grond waarvan de volgende indicatie en het bijbehorende doseringsschema voor varkens werden aanbevolen:

“Voor de behandeling en preventie van varkensdysenterie veroorzaakt door voor tiamuline gevoelige *Brachyspira hyodysenteriae* wanneer de ziekte op kuddeniveau voorkomt. De aanwezigheid van de ziekte in de kudde moet vóór gebruik van het product worden vastgesteld. [...]”

De dosering voor de behandeling is 5-10 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 4,05-8,1 mg tiamulinebase) per kg lichaamsgewicht (lg) per dag toegediend gedurende 7 tot 10 opeenvolgende dagen.

Voor de preventie van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* is de dosering 2 mg tiamulinewaterstoffumaraat (overeenkomend met 1,62 mg tiamulinebase) per kg lg per dag toegediend gedurende 2 tot 4 weken.

Vetmulin 100 g/kg premix voor gemedicineerd voer werd goedgekeurd via een gedecentraliseerde procedure (BE/V/0020/001) met België als rapporterende lidstaat. De aanvraag werd ingediend in overeenstemming met artikel 13, lid 1, van Richtlijn 2001/82/EG (generieke aanvraag), waarbij Tiamutin 10 % premix voor gemedicineerd voer zoals goedgekeurd in België werd genoemd als het referentiemiddel.

Voor Vetmulin 100 g/kg premix voor gemedicineerd voer zoals goedgekeurd in België is de bovengenoemde indicatie voor ‘behandeling en metafylaxe’ (de term ‘preventie’ zoals aanvaard voor het referentiemiddel Tiamutin 10 % premix heeft dezelfde betekenis als de term ‘metafylaxe’ volgens het huidige gebruik ervan).

In 2019 stelde België tijdens de verlengingsprocedure voor het generieke product Vetmulin 100 g/kg premix voor gemedicineerd voer een probleem vast waardoor het goedgekeurde doseringsschema voor

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](#)

de metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling) van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* gevoelig voor tiamuline, dat wil zeggen de lage dosis met een lange toedieningsduur (2 mg tiamulinewaterstoffumaraat, overeenkomend met 1,62 mg tiamulinebase) per kg lg per dag toegediend gedurende 2 tot 4 weken, opnieuw zou moeten worden beoordeeld.

Volgens recente wetenschappelijke literatuur²³⁴⁵⁶ is de minimale remmende concentratie (MIC) van *B. hyodysenteriae* sinds de eerste goedkeuring van het referentiemiddel veranderd en zijn er multiresistente stammen van *B. hyodysenteriae* gemeld. Hierdoor werd de geschiktheid van het aanbevolen doseringsschema voor de preventie of metafylaxe (niet geassocieerd met behandeling) van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* in twijfel getrokken.

Daarnaast wordt in de discussienota van het CVMP over het gebruik van pleuromutilinen (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ gesteld dat de "*behandelingsduur dient te worden beperkt tot de tijd die nodig is om ziekten te genezen*". Gezien de wijdverbreide resistentie tegen pleuromutilinen van *Brachyspira* spp., de lange toedieningsduur voor metafylaxe of preventie (indien niet geassocieerd met behandeling) en de zeer lage dosis, was het risico op selectie van antimicrobiële resistentie zorgwekkend.

Op basis van de bovenstaande informatie was België van mening dat het doseringsschema voor preventie of metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling) niet langer passend is en van invloed kan zijn op de baten-risicoverhouding van deze producten.

Er werd opgemerkt dat het bovengenoemde doseringsschema in de EU-lidstaten ook is goedgekeurd voor een aantal geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tiamulinewaterstoffumaraat bevatten die worden geleverd in de vorm van premix voor gemedicineerd voer en poeder voor oraal gebruik voor toediening via het voer aan varkens.

Gezien de hierboven beschreven elementen en de noodzaak om op EU-niveau actie te ondernemen, was België van oordeel dat de kwestie met het oog op de bescherming van de diergezondheid in de Unie moest worden verwezen naar het CVMP.

Het CVMP werd verzocht de aanbevolen dosering voor de metafylaxe (of preventie) van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* voor de bovengenoemde geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik te beoordelen en te adviseren of de baten-risicoverhouding voor deze indicatie en dosering positief blijft en of de vergunningen voor het in de handel brengen voor de bovengenoemde producten moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

2. Bespreking van beschikbare gegevens

Voor de geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die binnen het toepassingsgebied van deze verwijzingsprocedure vallen, varieert de aanbevolen dosis voor preventie of metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling) van 2 tot 5 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende 5 dagen tot 6 weken. Eén product heeft een hogere dosis voor preventie van 7,5 tot 10 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende 21 dagen. De aanbevolen dosis voor

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](#)

behandeling (en de bijbehorende, gelijktijdige metafylaxe) varieert van 4 tot 10 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende maximaal 10 dagen. De dosis van 2 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg komt overeen met een bijmenghoeveelheid in het voer van 38,5 ppm wanneer wordt uitgegaan van een voerinname van 50 gram per 10 kg lg.

Ter ondersteuning van de indicaties en doseringsschema's waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft, verstrekten verschillende vergunninghouders propriëtaire preklinische en klinische gegevens, gegevens over de gevoeligheid van *B. hyodysenteriae* voor tiamuline en gepubliceerde wetenschappelijke literatuur.

Gegevens over resistentie

De vergunninghouders overlegden propriëtaire gegevens over MIC-bepalingen van tiamuline tegen *B. hyodysenteriae*, alsook een aantal wetenschappelijke publicaties over resistentiemechanismen. Het CVMP was van oordeel dat de gevoeligheidsgegevens uit de openbare literatuur waarin meldingen van resistentie in Europa en wereldwijd worden vermeld, ondanks de uiteenlopende methodologieën en interpretaties wezen op stijgende MIC's. In een aantal meldingen werden resistentiemechanismen beschreven, met name het onlangs door Card et al. (2018)⁸ ontdekte TVA(A)-gen en de door Hampson et al. (2019)⁹ beschreven correlatie tussen de aanwezigheid van resistentiedeterminanten en verhoogde MIC's van isolaten. Hoewel er vóór het recente EU-ringonderzoek door Stubberfield et al. (2020)¹⁰ geen gevalideerde microbiologische interpretatiecriteria en geen antibiotische gevoeligheidstest beschikbaar waren, wezen veel meldingen op een trend van stijging van de MIC na verloop van tijd.

Volgens Pringle et al. (2012)¹¹ ontwikkelt de gevoeligheid voor tiamuline zich stapsgewijs bij *Brachyspira* spp. De auteur was daarom van oordeel dat het voor monitoringdoeleinden belangrijker is om rekening te houden met de lage resistentie (of verminderde gevoeligheid) dan om de isolaten met de hoogste MIC's te vinden, aangezien de lage resistentie de eerste stap naar een hogere MIC kan zijn. In een monitoronderzoek dat over een lange periode in Zweden is uitgevoerd met dezelfde methodologie, werden gevallen van klinisch falen gemeld die in verband stonden met resistentie.

Bovendien verstrekten sommige vergunninghouders gevoeligheidsgegevens afkomstig uit hun eigen verzameling Europese isolaten. Hoewel enkele daarvan recent waren (2016) en andere niet (2005), en beide een beperkte omvang hadden (respectievelijk 34 en 30 isolaten), werd een breed scala aan MIC's, variërend van 0,25 tot >16 µg/ml, waargenomen; met deze variabiliteit moet rekening worden gehouden bij het bespreken van de farmacokinetische/farmacodynamische (PK/PD-) modellen.

Ondanks een gebrek aan vergelijkbaarheid tussen de resultaten, omdat er tot 2020 geen sprake was van geharmoniseerde kweekmethoden, antimicrobiële resistentietests en interpretatie van de resultaten (drempelwaarden en breekpunten), bevestigen deze waarnemingen al met al dat de stijging en variabiliteit van MIC's samen met het hoge percentage niet-wild-type isolaten niet kunnen worden ontkend. Bovendien zijn onlangs verschillende resistentiemechanismen aangetoond, zoals het TVA(A)-gen. Een van de mogelijke oorzaken van deze afname van de gevoeligheid van *B. hyodysenteriae* voor tiamuline is het huidige gebruik van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik, met name de lage doses en de lange gebruiksduur (zie hieronder, rubriek Preklinische gegevens).

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

Preklinische gegevens

Ter onderbouwing van de indicatie preventie of metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling) en het bijbehorende doseringsschema van 2 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende 2 tot 4 weken of 5 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende 14 dagen, werden experimentele gegevens en bibliografische verwijzingen verstrekt door de betrokken vergunninghouders.

Het werkingsmechanisme van tiamuline en de resistentiemechanismen zijn goed beschreven.

Er werd een propriëitair farmacokinetisch onderzoek overgelegd dat in 2005 door de vergunninghouders SP Veterinaria en Cenavisa werd uitgevoerd bij varkens die gedurende 14 opeenvolgende dagen tweemaal daags gemedicineerd voer (286 ppm tiamulinewaterstoffumaraat), overeenkomend met een dosis van 10 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag, toegediend kregen. Deze behandelingsdosis is 2 tot 5 keer zo hoog als de goedgekeurde preventieve dosis. Tiamuline was aanwezig in de inhoud van het colon van alle 8 dieren in een concentratie variërend van 0,423 tot 0,599 µg tiamulinebase per gram. Om de werkzaamheid te voorspellen, werden gevoeligheidsgegevens overgelegd voor *B. hyodysenteriae* en werd een PK/PD-analyse uitgevoerd. De gevoeligheidsgegevens van *B. hyodysenteriae* werden verzameld in 2005, maar alle bijzonderheden over de oorsprong van de isolaten (datum, geografische regio en dieren) waren onbekend. De MIC's van gevoelige stammen werden berekend: MIC₅₀ = 0,25 µg/mL en MIC₉₀ = 1 µg/mL. De concentraties van de coloninhoud die werden gemeten met een gevalideerde vloeistofchromatografie-tandem massaspectrometrie-methode (LC-MS/MS) waren niet hoger dan de MIC₉₀ van de onderzochte *B. hyodysenteriae*-isolaten.

De vergunninghouder Elanco overlegde een andere PK/PD-analyse die werd gepubliceerd door Burch en Hammer (2013)¹² op basis van de gegevens van een oud residuonderzoek dat was uitgevoerd door Anderson (1994)¹³. De met een microbiologische methode vastgestelde concentraties tiamuline in de coloninhoud werden gemeten in 3 groepen van 5 varkens die via hun voer een dosis van respectievelijk 38,5, 110 en 220 ppm of 2, 6,6 en 13,2 mg tiamuline per kg lg per dag toegediend hadden gekregen. De concentraties van de coloninhoud lagen onder de bepalingsgrens bij 38,5 ppm (door de auteurs geschat op 0,99 µg/g), 2,84 µg/g bij 110 ppm en 8,05 µg/g bij 220 ppm. Volgens de auteurs zou tiamuline bij 38,5 ppm in het voer naar verwachting een remmend effect hebben op de meeste wildtype isolaten van *B. hyodysenteriae*, dat wil zeggen met een MIC tot 0,5 µg/ml.

De verschillende doseringsmethoden (microbiologische analyse ten opzichte van LC-MS/MS) kunnen een verklaring zijn voor de lagere concentraties in de coloninhoud in het meer recente onderzoek met vergelijkbare dosisniveaus tiamuline.

Preventieve behandeling van een grote populatie dieren met een langdurig toegediende lage dosis werd beschouwd als een hoge blootstelling waarbij selectie voor resistentie zou optreden die uiteindelijk klinisch zal worden waargenomen. Er zou kunnen worden gespeculeerd dat de lange duur van behandeling met een subtherapeutische dosis kan hebben bijgedragen aan de wijdverbreide resistentie tegen pleuromutilinen van *Brachyspira* spp.

Niettemin was het CVMP van oordeel dat de PK/PD-analysen niet overtuigend zijn aangezien er geen PK/PD-criterium is en er geen specifieke drempelwaarde voor tiamuline en *B. hyodysenteriae* is

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.

gevalideerd. Bovendien werd een eenvoudige vergelijking van MIC's met de concentratie in de coloninhoud niet relevant geacht. Deze gegevens werden niet als cruciaal beschouwd.

Klinische gegevens

Ter onderbouwing van het doseringsschema voor preventie of metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling) werden experimentele gegevens en bibliografische verwijzingen verstrekt door de betrokken vergunninghouders.

In de door de vergunninghouder Elanco ingediende historische onderzoeken van Taylor, Burch en anderen uit het begin van de jaren 1980 werd de werkzaamheid van tiamuline voor de preventie van de klinische symptomen en uitscheiding van *B. hyodysenteriae* na kunstmatige infectie en in het veld onderzocht. Een aantal algemene opmerkingen over deze onderzoeken zijn dat er geen MIC's zijn gerapporteerd; dat er na de behandeling geen follow-upperiode was om recidieven na de behandeling te beoordelen; en dat, hoewel *B. hyodysenteriae* bij behandelde dieren werd geïsoleerd, het aantal bemonsteringen en isolaties niet altijd toereikend was om conclusies te kunnen trekken over de volledige eliminatie van het pathogeen.

Het is belangrijk om op te merken dat *B. hyodysenteriae* in de door Taylor¹⁴ uitgevoerde experimentele onderzoeken bij sommige dieren in de dosisgroepen met 35 ppm en 40 ppm tiamuline post-mortem werd geïsoleerd. Hieruit bleek dat met deze doses *B. hyodysenteriae* bij sommige varkens niet volledig werd voorkomen, hoewel klinische tekenen en post-mortemlaesies van experimentele varkensdysenterie werden voorkomen. In een ander door Taylor uitgevoerd onderzoek¹⁵ traden recidieven op en werd *B. hyodysenteriae* bij sommige varkens in de met tiamuline behandelde groepen tijdens de medicatie of in de observatieperiode na de behandeling geïsoleerd. Zelfs bij 160 ppm werd *B. hyodysenteriae* 10 dagen na stopzetting van de behandeling al in de feces aangetroffen.

In de door Burch aangehaalde veldonderzoeken¹⁶, waarbij de werkzaamheid van tiamulinewaterstoffumaraat gedurende 4-6 weken werd getest bij 20 en 30 ppm in voer voor de preventie en bestrijding van varkensdysenterie, werd bij 30 ppm geen *B. hyodysenteriae* gevonden. In dit onderzoek was echter geen sprake van een observatieperiode na de behandeling.

In een in 2005 uitgevoerd klinisch veldonderzoek dat werd overgelegd door de vergunninghouders SP Veterinaria en Cenavisa, werden asymptomatische biggen van een geïnfecteerde Spaanse kudde gedurende 2 weken behandeld met tiamuline in het voer in een dosis van 4 mg tiamuline (overeenkomend met 5 mg tiamuline als waterstoffumaraat of 100 ppm) per kg lg per dag en vergeleken met een negatieve controlegroep. Tijdens de behandeling werd een significant verschil in incidentie van diarree tussen de behandelde groep en een negatieve controlegroep waargenomen. De diarree kwam in de week na de behandelperiode echter terug. Recidieven kwamen significant vaker voor in de behandelde groep. Dit is in lijn met de resultaten van de bovengenoemde historische onderzoeken.

In dit onderzoek werd de gevoeligheid van de stammen niet getest en werd het doelpathogeen aan het einde van het onderzoek en bij de recidiverende dieren niet geïsoleerd. Er kon derhalve worden geconcludeerd dat dit doseringsschema (overeenkomend met 5 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende 14 dagen) effectief was bij het voorkomen van het optreden van klinische tekenen, maar alleen tijdens de behandelperiode en tegen een stam met onbekende gevoeligheid. De resultaten van dit onderzoek illustreerden dat preventief gebruik zonder karakterisering van resistentie

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 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

of gevoeligheid tot therapeutisch falen kan leiden. Het is waarschijnlijk dat dit doseringsschema de verwekker niet elimineert en de ontwikkeling van resistentie bevordert.

Na een eerdere verwijzingsprocedure werd preventief gebruik goedgekeurd als onderdeel van een programma dat andere maatregelen omvatte voor behandeling gericht op uitroeiing of bestrijding van de ziekte. Daarnaast werd de toedieningsduur verkort tot maximaal 4 weken. Uit de door de vergunninghouders overgelegde wetenschappelijke literatuur bleek dat deze uitroeiingsplannen alleen succesvol zijn wanneer ze worden uitgevoerd in het kader van een algemene benadering (bedrijfsbeheer, goede veehouderij- en hygiënepraktijken, strikte desinfectie, isolatie en karakterisering van het pathogeen, depopulatie, enz.) in combinatie met een hogere dosis tiamuline gedurende een langere behandelingsperiode dan momenteel is goedgekeurd. Deze gegevens werden daarom niet beschouwd als ondersteuning van het momenteel goedgekeurde doseringsschema voor preventie of metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling) waarop deze verwijzingsprocedure betrekking heeft.

Tot slot werden er geen klinische gegevens of onderbouwing overgelegd die het gebruik van tiamuline voor de preventie van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* in welke dosis dan ook zouden kunnen ondersteunen. Uit een klinisch onderzoek naar de metafylaxe van varkensdysenterie (niet geassocieerd met behandeling) bij een dosis van 5 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag bleek dat dit doseringsschema alleen werkzaam was voor de tijdelijke preventie van klinische tekenen, maar niet voor de uitroeiing van het pathogeen, wat waarschijnlijk zou leiden tot de selectie voor pleuromutiline-resistentie.

3. Beoordeling van voordelen en risico's

Inleiding

Tiamuline is een antibioticum dat behoort tot de klasse van pleuromutilinen. Deze antibiotica worden geclassificeerd als belangrijke antimicrobiële middelen voor de menselijke geneeskunde en als zeer belangrijke antimicrobiële middelen in de diergeneeskunde vanwege het beperkte aantal behandelingsopties voor varkensdysenterie bij varkens.

Deze verwijzingsprocedure betreft het aanbevolen doseringsschema voor de preventie of metafylaxe (niet geassocieerd met behandeling) van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* voor geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tiamulinewaterstoffumaraat bevatten die worden geleverd in de vorm van premix voor gemediceerd voer en poeder voor oraal gebruik voor toediening via het voer aan varkens.

Beoordeling van de voordelen

De momenteel goedgekeurde doseringsschema's voor de behandeling en hiermee geassocieerde gelijktijdige metafylaxe van varkensdysenterie vielen buiten het toepassingsgebied van de verwijzing en de ondersteunende werkzaamheidsgegevens zijn niet beoordeeld. De baten-risicoverhouding van deze doseringsschema's wordt daarom nog steeds als positief beschouwd.

Op basis van de beschikbare preklinische en klinische gegevens zijn de doseringsschema's van 2 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende 2 tot 4 of 2 tot 6 weken en 5 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lg per dag gedurende 5 tot 14 dagen alleen tijdelijk werkzaam voor de preventie van klinische tekenen van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae*. Er kon niet worden aangetoond dat deze doseringsschema's de uitroeiing van het pathogeen garanderen. Daarentegen zouden de waargenomen recidieven na behandeling de selectie voor resistentie of voor een verhoogde MIC in aan tiamuline blootgestelde stammen deels kunnen verklaren.

Er werden geen gegevens overgelegd om het voordeel van de desbetreffende doseringsschema's als onderdeel van een uitroeingsplan aan te tonen. Om *B. hyodysenteriae* volledig van geïnfecteerde boerenbedrijven te elimineren werden er in combinatie met verdere maatregelen (zoals bedrijfsbeheer, goede veehouderij- en hygiënepraktijken, strikte desinfectie, isolatie en karakterisering van het pathogeen, depopulatie, enz.) alleen hogere behandelingsdoses gebruikt gedurende langere perioden.

Risicobeoordeling

In deze verwijzingsprocedure zijn de kwaliteit, de doeldiergeveiligheid, de veiligheid voor de gebruiker, de veiligheid voor de consument en het milieurisico voor de betrokken geneesmiddelen voor diergeveeskundig gebruik niet beoordeeld.

Er is een risico vastgesteld met betrekking tot de doseringsschema's voor preventie of metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling), die mogelijk onvoldoende zijn om de diergeveezondheid te beschermen en daarnaast kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van antimicrobiële resistentie. Op basis van de beschikbare gegevens kon *B. hyodysenteriae* bij geïnfecteerde varkens niet worden geëlimineerd na toediening van tiamuline volgens de doseringsschema's die momenteel zijn goedgekeurd voor preventie of metafylaxe (indien niet geassocieerd met behandeling), wat leidt tot therapeutisch falen en de ontwikkeling van resistentie bevordert.

Een verminderde gevoeligheid van *B. hyodysenteriae*-isolaten voor tiamuline is een reden tot zorg, omdat er slechts een beperkt aantal antimicrobiële middelen beschikbaar is voor de behandeling van varkensdysenterie en wijdverbreide resistentie tegen pleuromutilinen een gevaar voor de gezondheid van varkens zou opleveren.

Een uitgebreid literatuuronderzoek liet een groot aantal gevallen van resistentie zien in heel Europa en wereldwijd in de afgelopen 20 jaar. Er werd een significante trend waargenomen in de vermindering van de gevoeligheid na verloop van tijd. Ook de prevalentie van multiresistente stammen neemt toe. Wetende dat de ontwikkeling van resistentie tegen *B. hyodysenteriae* stapsgewijs optreedt, lopen populaties met een verminderde gevoeligheid een risico op verdere selectie van zeer resistente bacteriën. Herhaalde blootstelling aan sub-remmende concentraties tiamuline leidt tot de ontwikkeling van klinische resistentie. Deze doseringsschema's komen overeen met een orale groepsbehandeling voor de preventie van ziekte in een lage dosis gedurende een lange periode, waarbij de microbiota in het spijsverteringskanaal, het voornaamste reservoir dat tijdens de behandeling risico loopt, rechtstreeks worden blootgesteld.

Het gebruik van pleuromutiline bij dieren selecteert voor het meervoudig resistente cfr-gen in meticilline-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), met inbegrip van veegerelateerde MRSA (LA-MRSA), wat een gevaar met zoönotische relevantie is. Het cfr-gen medieert kruisresistentie tegen oxazolidinonen. Er zijn ook andere resistentiegenen geïdentificeerd die zorgen baren, zoals vga, dat tot resistentie tegen streptogramine A leidt. Hierbij moet worden opgemerkt dat vga-en cfr-genen zich in mobiele genetische elementen kunnen bevinden en derhalve overdraagbaar zijn tussen bacteriën en verschillende bacteriesoorten.

Alles bij elkaar valideren deze waarnemingen de dringende noodzaak om het risico op resistentie voor dit uiterst belangrijke antimicrobiële middel te verminderen om de werkzaamheid ervan te behouden.

Risicobeheer of beperkende maatregelen

Ter beperking van de selectiedruk voor bacteriën dient onnodig gebruik te worden vermeden. Door het gebruik van orale tiamuline bij varkens tegen varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* te beperken tot de behandeling en metafylaxe van de ziekte volgens de momenteel goedgekeurde doseringsschema's, zou het risico op selectie van resistentie worden verminderd zonder het effectieve gebruik van deze producten voor deze indicatie te belemmeren.

Beoordeling van en conclusies over de baten-risicoverhouding

Orale tiamuline wordt beschouwd als een werkzaam geneesmiddel tegen diverse ziekten bij varkens en ook als een uiterst belangrijk antimicrobieel middel bij de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae*. Een verlengde gebruiksduur van de stof bij subtherapeutische doses voor de preventie of metafylaxe (niet geassocieerd met behandeling) vormt een risico wat betreft resistentie en is vanuit wetenschappelijk oogpunt niet gerechtvaardigd, rekening houdend met de epidemiologie van de ziekten alsmede het huidige besef dat antibiotica altijd moeten worden gebruikt in combinatie met passende sanitaire maatregelen.

Mits de doseringsschema's voor preventie of metafylaxe (niet geassocieerd met behandeling) worden verwijderd en het gebruik beperkt wordt tot de behandeling en metafylaxe van varkensdysenterie volgens de momenteel goedgekeurde doseringsschema's, kan de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tiamulinewaterstoffumaraat bevatten die worden geleverd in de vorm van premix voor gemedicineerd voer en poeder voor oraal gebruik voor toediening via het voer aan varkens nog steeds als positief worden beschouwd.

Redenen voor de wijziging van de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter

Overwegende hetgeen volgt:

- uit de beschikbare gegevens bleek dat de doseringsschema's van 2 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 2 tot 4 of 2 tot 6 weken en 5 mg tiamuline als waterstoffumaraat per kg lichaamsgewicht per dag gedurende 5 tot 14 dagen alleen tijdelijk werkzaam waren voor de preventie van klinische tekenen van varkensdysenterie;
- er werd een significante trend waargenomen in de vermindering van de gevoeligheid van *B. hyodysenteriae* voor tiamuline na verloop van tijd en er is een risico vastgesteld voor de selectie van resistente stammen;
- ter beperking van de selectiedruk voor bacteriën dient onnodig gebruik van orale tiamuline bij varkens te worden vermeden;
- het CVMP was van oordeel dat de algehele baten-risicoverhouding voor de aan deze procedure onderworpen producten nog steeds positief is, op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie worden doorgevoerd;

adviseert het CVMP de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die tiamulinewaterstoffumaraat bevatten die worden geleverd in de vorm van premix voor gemedicineerd voer en poeder voor oraal gebruik voor toediening via het voer aan varkens (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

Bijlage III

Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Samenvatting van de productkenmerken

4.2 Indicatie(s) voor gebruik met specificatie van de doeldiersoort(en)

Varkens:

Voor de behandeling en metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door voor tiamuline gevoelige *Brachyspira hyodysenteriae* wanneer de ziekte in de groep voorkomt. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product. [...]

4.9 Dosering en toedieningsweg

Verwijder waar van toepassing eventuele specifieke doseringsaanbevelingen (die afwijken van de behandelingsdosis) met betrekking tot de preventie of metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

Vervang waar van toepassing aanbevelingen voor 'behandeling' of 'behandeling en preventie' door 'behandeling en metafylaxe'.

4.11 Wachtijd(en)

Verwijder waar van toepassing eventuele specifieke wachttijden met betrekking tot de preventie of metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

Etikettering

6. INDICATIE(S)

Varkens:

Voor de behandeling en metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door voor tiamuline gevoelige *Brachyspira hyodysenteriae* wanneer de ziekte in de groep voorkomt. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product. [...]

7. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Verwijder waar van toepassing eventuele specifieke doseringsaanbevelingen (die afwijken van de behandelingsdosis) met betrekking tot de preventie of metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

Vervang waar van toepassing aanbevelingen voor 'behandeling' of 'behandeling en preventie' door 'behandeling en metafylaxe'.

8. WACHTTIJD(EN)

Verwijder waar van toepassing eventuele specifieke wachttijden met betrekking tot de preventie of metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

Bijsluiter

4. INDICATIE(S)

Varkens:

Voor de behandeling en metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door voor tiamuline gevoelige *Brachyspira hyodysenteriae* wanneer de ziekte in de groep voorkomt. De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld vóór gebruik van het product. [...]

8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, TOEDIENINGSWEG(EN) EN WIJZE VAN GEBRUIK

Verwijder waar van toepassing eventuele specifieke doseringsaanbevelingen (die afwijken van de behandelingsdosis) met betrekking tot de preventie of metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.

Vervang waar van toepassing aanbevelingen voor 'behandeling' of 'behandeling en preventie' door 'behandeling en metafylaxe'.

10. WACHTTIJD(EN)

Verwijder waar van toepassing eventuele specifieke wachttijden met betrekking tot de preventie of metafylaxe van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae*.