

Aneks I

**Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy
weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt,
dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych w państwach
członkowskich**

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie, kury, króliki	Podanie doustne
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie, kury, króliki	Podanie doustne
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Proszek doustny	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Bułgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Bułgaria	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/1000 g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury	Podanie doustne
Bułgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Cypr	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	СМ2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακoύχο πρόμικμα για χοίρους	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks leczniczy	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Cypr	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks leczniczy	Świnie	Podanie doustne
Cypr	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks leczniczy	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Republika Czeska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Proszek doustny	Świnie, kury, indyki	Podanie doustne
Republika Czeska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Republika Czeska	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská časť Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Republika Czeska	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Proszek doustny do stosowania z paszą leczniczą	Świnie, kury, indyki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Republika Czeska	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki	Podanie doustne
Republika Czeska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Dania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Finlandia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Proszek doustny	Świnie	Podanie doustne
Francja	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	6,5 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, króliki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etrich, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	6,5 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, króliki	Podanie doustne
Francja	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	16,2 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Francja	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	81 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Niemcy	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Proszek	Świnie	Podanie doustne
Niemcy	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	250 mg/g	Granulat	Świnie, kury, indyki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Grecja	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Grecja	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Węgry	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógyipremix sertések számára A.U.V.	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Irlandia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Irlandia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Włochy	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, króliki	Podanie doustne
Włochy	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Malta	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Holandia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor geneesmiddelen voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Polska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Polska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Portugalia	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)	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Portugalia	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 100 mg/g, pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci zgranulowanego proszku	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 20 mg/g, pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos e coelhos.	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci zgranulowanego proszku	Świnie, króliki	Podanie doustne
Portugalia	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 800 mg/g, pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	800 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci zgranulowanego proszku	Świnie	Podanie doustne
Portugalia	Representagro – Representações LDA, Estrada da Lapa nº 1 2665-540 Venda do Pinheiro Portugal	Nemutin 10 % Premix - P 100 mg/g pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks leczniczy do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Portugalia	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks leczniczy do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Portugalia	Vetlima - SOC. Distribuidora de prod. Agro-pecuarios, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetamulin 100 g/kg pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos de engorda e frangos de carne	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks leczniczy do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury	Podanie doustne
Portugalia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str.4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 g/kg pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks leczniczy do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Rumunia	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Rumunia	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	800 mg/g	Premiks	Świnie, kury	Podanie doustne
Rumunia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Rumunia	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	800 mg/g	Premiks	Świnie	Podanie doustne
Rumunia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	800 mg/g	Premiks	Świnie, kury, indyki	Podanie doustne
Słowacja	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowacja	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	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	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, króliki	Podanie doustne
Hiszpania	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Tiamulina Calier 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci zgranulowanego proszku	Świnie, króliki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Tiamumix 100 mg/g Premezcla medicamentosa para porcino y conejos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci drobnego białego proszku	Świnie, króliki	Podanie doustne
Hiszpania	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Hiszpania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci zgranulowanego proszku	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci zgranulowanego proszku	Świnie	Podanie doustne
Hiszpania	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Hiszpania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	800 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej w postaci zgranulowanego proszku	Świnie	Podanie doustne

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Podanie doustne
Zjednoczone Królestwo	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 10% w/w premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Zjednoczone Królestwo	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 2% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	20 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne
Zjednoczone Królestwo	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 80% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens and turkeys	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	800 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki	Podanie doustne
Zjednoczone Królestwo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (w postaci wodorofumaranu)	100 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury, indyki, króliki	Podanie doustne

Aneks II

Wnioski naukowe i uzasadnienie zmiany charakterystyki produktu leczniczego

Ogólne podsumowanie oceny naukowej produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorofumaran tiamuliny w postaci premiksu do sporządzania paszy leczniczej i proszku doustnego dodawanego do pasz przeznaczonych dla świń (patrz aneks I)

1. Wprowadzenie

Tiamulina jest półsyntetycznym antybiotykiem bakteriostatycznym należącym do klasy pleuromutylin. Wykazuje działanie na poziomie rybosomalnym, hamując syntezę białek bakteryjnych. Stosuje się ją wyłącznie w medycynie weterynaryjnej. Tiamulina wykazuje aktywność *in vitro* przeciw gatunkom z rodzaju *Mycoplasma* u świń i ptaków, a także przeciw Gram-dodatnim bakteriom tlenowym (paciorkowcom i gronkowcom), bakteriom beztlenowym (*Clostridium* spp.), Gram-ujemnym bakteriom beztlenowym (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) i Gram-ujemnym bakteriom tlenowym (*Actinobacillus pleuropneumoniae* i *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10% premiks do sporządzania paszy leczniczej zawiera 100 mg/g wodorofumaranu tiamuliny i został dopuszczony w Belgii 28 sierpnia 2006 roku, wprowadzony do obrotu przez spółkę VMD NV. W 2010 roku produkt był przedmiotem procedury wyjaśniającej (EMA/V/A/042)¹ na mocy art. 34 dyrektywy 2001/82/WE, w wyniku której zalecono następujące wskazanie i schemat dawkowania u świń:

„Leczenie i profilaktyka występującej w stadzie dyzenterii świń wywołanej przez wrażliwy na tiamulinę szczep *Brachyspira hyodysenteriae*. Przed użyciem należy potwierdzić obecność choroby w stadzie. [...]”

Dawka lecznicza wynosi 5-10 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 4,05-8,1 mg tiamuliny) na kilogram masy ciała (m.c.), podawane codziennie przez 7–10 kolejnych dni.

W profilaktyce dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* stosuje się dawkę 2 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 1,62 mg tiamuliny) na kilogram m.c. na dzień przez 2–4 tygodnie.

Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej został dopuszczony w ramach procedury zdecentralizowanej (BE/V/0020/001), w której funkcję referencyjnego państwa członkowskiego pełniła Belgia. Wniosek złożono zgodnie z art. 13 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE (wniosek o dopuszczenie do obrotu leku odtwórczego), powołując się na Tiamutin 10% premiks do sporządzania paszy leczniczej dopuszczony w Belgii jako produkt referencyjny.

Zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie obowiązującym w Belgii w przypadku produktu Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej wspomniane wskazanie brzmi „leczenie i metafilaktyka” (termin „profilaktyka” użyty w odniesieniu do produktu referencyjnego Tiamutin 10% premiks do sporządzania paszy leczniczej odpowiada terminowi „metafilaktyka” w obecnym rozumieniu).

W 2019 r., w trakcie procedury przedłużenia ważności pozwolenia dla produktu generycznego Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej, Belgia zidentyfikowała problem, który wymagał zrewidowania przyjętego schematu dawkowania w ramach metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia) dyzenterii świń wywołanej przez wrażliwy na tiamulinę szczep *B. hyodysenteriae*, tj.

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](#)

stosowania niskiej dawki przez długi czas (2 mg wodorofumaranu tiamuliny (co odpowiada 1,62 mg tiamuliny) na kilogram m.c. na dzień przez 2–4 tygodnie).

Zgodnie z najnowszą literaturą naukową²³⁴⁵⁶ rozkład minimalnego stężenia hamującego (MIC) *B. hyodysenteriae* uległ zmianom od czasu pierwszego dopuszczenia produktu referencyjnego, czemu towarzyszy pojawienie się wielolekoopornych szczepów *B. hyodysenteriae*. Podało to w wątpliwość zasadność zalecanego schematu dawkowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia) dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae*.

Co więcej, zgodnie z dokumentem CVMP otwierającym debatę w sprawie stosowania pleuromutylin (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ „leczenie powinno trwać tylko tyle, ile to konieczne do wyleczenia choroby”. Z uwagi na powszechność oporności na pleuromutyliny u *Brachyspira* spp., a także długi czas podawania w ramach metafilaktyki lub profilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia) i bardzo niską dawkę, pojawiły się obawy, że może wystąpić ryzyko selekcji w kierunku oporności drobnoustroju.

Na podstawie powyższych informacji Belgia uznała, że schemat dawkowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia) nie jest już odpowiedni i może wpłynąć na bilans korzyści/ryzyka stosowania tych produktów.

Zwrócono uwagę, że we wszystkich państwach członkowskich UE wspomniany schemat dawkowania jest także dopuszczony dla wielu produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorofumaran tiamuliny w postaci premiksu do sporządzania paszy leczniczej i proszku doustnego dodawanego do pasz przeznaczonych dla świń.

W świetle okoliczności opisanych powyżej oraz ze względu na konieczność podjęcia działań na poziomie całej Unii Belgia uznała, że sprawę należy skierować do CVMP w trosce o zdrowie zwierząt w UE.

Do CVMP został skierowany wniosek o analizę zalecanego dawkowania wspomnianych produktów leczniczych weterynaryjnych w ramach metafilaktyki (lub profilaktyki) dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* i o ustalenie, czy bilans korzyści/ryzyka pozostaje pozytywny w tym wskazaniu i przy tym dawkowaniu, oraz czy pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wyżej wymienionych produktów powinno się utrzymać, zmienić, zawiesić czy cofnąć.

2. Omówienie dostępnych danych

W przypadku produktów leczniczych weterynaryjnych objętych procedurą wyjaśniającą zalecana dawka w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia) wynosi od 2 do 5 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez okres od 5 dni do 6 tygodni. W przypadku jednego produktu przewiduje się wyższą dawkę profilaktyczną wynoszącą 7,5 do 10 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez 21 dni. Dawka zalecana w ramach leczenia (i towarzyszącej mu jednoczesnej metafilaktyki) wynosi od 4 do 10 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez maksymalnie 10 dni. Dawka 2 mg tiamuliny

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 Microbiol* **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](#)

w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. odpowiada zawartości w paszy równej 38,5 ppm przy założeniu pobierania 50 g paszy na 10 kg m.c.

W celu potwierdzenia wskazań i schematów dawkowania rozważanych w procedurze wyjaśniającej kilka podmiotów odpowiedzialnych przedłożyło własne dane przedkliniczne i kliniczne, dane na temat wrażliwości *B. hyodysenteriae* na tiamulinę, a także opublikowane dane literaturowe.

Informacje na temat oporności

Podmioty odpowiedzialne przedłożyły własne ustalenia dotyczące MIC tiamuliny wobec *B. hyodysenteriae*, a także publikacje naukowe na temat mechanizmów oporności. CVMP stwierdził, że dane dotyczące wrażliwości pochodzące z ogólnodostępnej literatury, obejmującej raporty na temat oporności z Europy i całego świata, mimo braku jednolitości w zakresie metodologii i interpretacji, dowodzą wzrastania wartości MIC. Wiele z nich opisywało mechanizmy oporności, w tym gen *tva(A)* odkryty niedawno przez Carda i wsp. (2018)⁸, a także korelację między obecnością czynników determinujących oporność a większym MIC izolatów, opisywaną przez Hampsona i wsp. (2019)⁹. Choć żadne zwalidowane mikrobiologiczne kryteria interpretacyjne i testy wrażliwości antybiotykowej nie były dostępne przed niedawną publikacją porównania międzylaboratoryjnego autorstwa Stubberfield i wsp. (2020)¹⁰, wiele doniesień wskazywało na trend wzrostowy MIC.

Według Pringle i wsp. (2012)¹¹ u *Brachyspira* spp. mniejsza wrażliwość na tiamulinę wykształca się etapami. Badaczka sugeruje zatem, że z punktu widzenia monitorowania istotniejsze jest zwrócenie uwagi na występowanie niskiego poziomu odporności (czyli obniżonej wrażliwości) niż szukanie izolatów o najwyższych MIC, ponieważ oporność niskiego stopnia może stanowić pierwszy krok ku wyższemu MIC. Podczas długotrwałego badania monitorującego prowadzonego w Szwecji z wykorzystaniem tej samej metodologii stwierdzono przypadki niepowodzeń klinicznych na skutek oporności.

Ponadto niektóre podmioty odpowiedzialne udostępniły dane na temat wrażliwości pochodzące z ich własnych zbiorów europejskich izolatów. Choć niektóre z nich były nowe (2016), inne starsze (2005), a jedno i drugie miały ograniczone rozmiary (odpowiednio 34 i 30 izolatów), zaobserwowano bardzo zróżnicowane wartości MIC: 0,25 do >16 µg/ml. Tę różnorodność warto mieć na względzie przy omawianiu modeli farmakokinetyczno/farmakodynamicznych (PK/PD).

Mimo nieporównywalności wyników z uwagi na brak – aż do 2020 r. – zharmonizowanych metod hodowli, metod badań wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe i interpretacji wyników (wartości progowe i graniczne), wszystkie te obserwacje potwierdzają, że niezaprzeczalnie mamy do czynienia ze wzrostem wartości i zmienności MIC oraz wysokim odsetkiem izolatów różnych od typu dzikiego. Ostatnio zaobserwowano ponadto różne mechanizmy oporności, takie jak gen *tva(A)*. Jedną z przyczyn obserwowanego spadku wrażliwości *B. hyodysenteriae* na tiamulinę może być aktualny sposób stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych, zwłaszcza niskie dawkowanie i długi okres podawania (patrz niżej, rozdział „Dane przedkliniczne”).

Dane przedkliniczne

Na uzasadnienie wskazania do profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia) odpowiednio w schemacie dawkowania 2 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na

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

dzień przez 2 do 4 tygodni albo 5 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez 14 dni zainteresowane podmioty odpowiedzialne przedstawiły wyniki doświadczalne i dane literaturowe.

Mechanizm działania tiamuliny oraz mechanizmy oporności zostały dobrze opisane.

Podmioty odpowiedzialne SP Veterinaria and Cenavisa udostępniły wyniki własnego badania farmakokinetycznego przeprowadzonego w 2005 roku u świń otrzymujących paszę leczniczą (286 ppm wodorofumaranu tiamuliny) dwa razy dziennie w dawce odpowiadającej 10 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez 14 kolejnych dni. Ta dawka lecznicza jest od 2 do 5 razy wyższa niż dopuszczona dawka profilaktyczna. Tiamulina była obecna w treści jelita grubego wszystkich ośmiorga zwierząt, a jej zawartość (w przeliczeniu na czystą substancję) wynosiła 0,423–0,599 µg na gram. Aby przewidzieć skuteczność, przedstawiono dane na temat wrażliwości *B. hyodysenteriae* oraz przeprowadzono analizę PK/PD. Dane na temat wrażliwości *B. hyodysenteriae* zostały zebrane w roku 2005, ale nie podano żadnych szczegółów na temat pochodzenia izolatów (data, rejon geograficzny i zwierzęta). Obliczone zostało MIC wrażliwych szczepów: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml i MIC₉₀ = 1 µg/ml. Stężenia w treści jelita grubego, zmierzone za pomocą zwalidowanej chromatografii cieczowej z tandemową spektrometrią mas (LC-MS/MS), nie przekroczyły MIC₉₀ dla pobranych izolatów *B. hyodysenteriae*.

Podmiot odpowiedzialny Elanco dostarczył inną analizę PK/PD, opublikowaną przez Burcha i Hammera (2013)¹² i opartą na danych ze starego badania pozostałości autorstwa Andersona (1994)¹³. Stężenie tiamuliny w treści jelita grubego badano metodami mikrobiologicznymi u trzech grup po pięć świń żywionych paszą zawierającą tiamulinę w dawce odpowiednio 38,5, 110 i 220 ppm, czyli 2, 6,6 i 13,2 mg na kilogram m.c. na dzień. Stężenie tiamuliny w treści jelita grubego leżało poniżej granicy oznaczalności przy zawartości 38,5 ppm (szacowanej przez autorów jako 0,99 µg/g) oraz wynosiło 2,84 µg/g przy 110 ppm i 8,05 µg/g przy 220 ppm. Zdaniem autorów 38,5 ppm tiamuliny w paszy powinno wykazywać działanie hamujące dla większości izolatów *B. hyodysenteriae* typu dzikiego, tj. o MIC wynoszącym do 0,5 µg/ml.

Różne metody oznaczania (analiza mikrobiologiczna i LC-MS/MS) mogą wyjaśniać, dlaczego w nowszym z tych badań stwierdzono niższe stężenia tiamuliny w treści jelita grubego przy podobnych dawkach.

Profilaktyczne podawanie dużej populacji zwierząt niskiej dawki antybiotyku przez długi czas zostało uznane za przykład znaczącej ekspozycji sprzyjającej selekcji w kierunku oporności, która ostatecznie ujawni się w warunkach klinicznych. Można domniemywać, że długi czas leczenia w dawce poniżej terapeutycznej mógł doprowadzić do rozpowszechnienia się oporności na pleuromutyliny wśród *Brachyspira* spp.

CVMP uznał, że powyższe analizy PK/PD są niejednoznaczne, ponieważ nie ma kryterium PK/PD ani zwalidowanej wartości progowej swoistej dla tiamuliny i *B. hyodysenteriae*. Ponadto bezpośrednie porównywanie MIC do stężenia w treści jelita grubego uznano za niemiarodajne. Danych tych nie uznano za kluczowe.

Dane kliniczne

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.

W uzasadnieniu schematu dawkowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia) zainteresowane podmioty odpowiedzialne przedstawiły wyniki doświadczalne i dane literaturowe.

Historyczne badania takich autorów jak Taylor, Burch i inni z początku lat 80. XX w., przedstawione przez podmiot odpowiedzialny Elanco, dotyczyły skuteczności tiamuliny w profilaktyce objawów klinicznych oraz wydalania *B. hyodysenteriae* po sztucznym zakażeniu i w warunkach terenowych. W ramach ogólnych spostrzeżeń na temat tych badań można zauważyć, że nie podano w nich MIC, nie prowadzono obserwacji po leczeniu pod kątem nawrotów, oraz że mimo wyizolowania *B. hyodysenteriae* z próbek od leczonych zwierząt, liczba pobrań i izolacji nie zawsze była optymalna, by wyciągać wnioski na temat całkowitej eliminacji patogenu.

Należy zauważyć, że w badaniach doświadczalnych prowadzonych przez Taylora¹⁴ *B. hyodysenteriae* izolowano pośmiertnie od niektórych zwierząt w grupach leczonych dawką 35 ppm oraz dawką 40 ppm tiamuliny. Dowodzi to, że dawki te nie eliminowały całkowicie *B. hyodysenteriae* u niektórych świń, choć zapobiegały objawom klinicznym i zmianom poubojowym u osobników zakażonych doświadczalnie dyzenterią świń. W innym badaniu Taylora¹⁵ stwierdzono nawroty zakażenia, a od niektórych świń w grupach leczonych tiamuliną wyizolowano *B. hyodysenteriae* podczas leczenia lub w okresie obserwacji po leczeniu. Nawet przy dawce 160 ppm *B. hyodysenteriae* nadal była wykrywana w odchodach już 10 dni po odstawieniu leczenia.

W badaniach terenowych cytowanych przez Burcha¹⁶, w których skuteczność wodorofumaranu tiamuliny badano przy podawaniu 20 i 30 ppm w paszy przez 4–6 tygodni w ramach profilaktyki i zwalczania dyzenterii świń, bakterii *B. hyodysenteriae* nie wykryto przy 30 ppm. Badanie to nie przewidywało jednak okresu obserwacji po leczeniu.

W badaniu terenowym przeprowadzonym w 2005 r., przedstawionym przez podmioty odpowiedzialne SP Veterinaria i Cenavisa, bezobjawowym prosiętom z zakażonego hiszpańskiego stada podawano w paszy tiamulinę w dawce 4 mg (co odpowiada 5 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu, czyli 100 ppm) na kilogram m.c. na dzień przez 2 tygodnie, po czym porównywano je z negatywną grupą kontrolną. W trakcie leczenia zaobserwowano istotną różnicę częstości występowania biegunki między grupą leczenia a negatywną grupą kontrolną, biegunka nawracała jednak w ciągu tygodnia po zakończeniu leczenia. Nawroty występowały istotnie częściej w grupie leczonej. Potwierdza to wyniki wspomnianych wyżej badań historycznych.

W badaniu tym wrażliwość szczepów nie była badana, a patogenu docelowego nie izolowano ani na koniec badania, ani od zwierząt z nawrotem objawów. Można zatem uznać, że ten schemat dawkowania (odpowiadający 5 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez 14 dni) skutecznie zapobiegał wystąpieniu objawów klinicznych, ale tylko w trakcie leczenia i w przypadku szczepu o nieznannej wrażliwości. Wyniki tego badania dowodzą, że stosowanie profilaktyczne bez oceny stopnia oporności bądź wrażliwości może prowadzić do niepowodzenia terapeutycznego. Prawdopodobnie ten schemat dawkowania nie eliminuje czynnika sprawczego i sprzyja wykształceniu oporności.

W następstwie poprzedniej procedury wyjaśniającej stosowanie profilaktyczne zostało dopuszczone jako element programu obejmującego także inne działania zarządcze, zmierzające do eliminacji lub kontroli choroby. Co więcej, okres podawania skrócono wówczas do maksymalnie 4 tygodni. Dane literaturowe przedstawione przez podmioty odpowiedzialne wykazały, że tego rodzaju plany likwidacji

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

choroby są skuteczne wyłącznie w przypadku stosowania kompleksowego podejścia (zarządzanie gospodarstwem, dobra praktyka hodowlana i higieniczna, ścisła dezynfekcja, izolowanie i charakteryzowanie patogenu, eliminacja zwierząt zarażonych itp.) oraz podawania wyższej dawki przez okres dłuższy niż obecnie zatwierdzony. Z tego względu uznano, że dane te nie uzasadniają schematu dawkowania przyjętego obecnie w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia), będącego przedmiotem obecnej procedury wyjaśniającej.

Podsumowując, nie przedstawiono żadnych danych klinicznych ani uzasadnień na poparcie stosowania jakiegokolwiek dawki tiamuliny w profilaktyce dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae*. Kliniczne badanie dotyczące metafilaktyki dyzenterii świń (niezwiązanej z leczeniem) tiamuliną w postaci wodorofumaranu w dawce 5 mg na kilogram m.c. na dzień wykazało, że taki schemat dawkowania był skuteczny tylko jako doraźna profilaktyka objawów klinicznych, ale nie jako metoda eliminacji patogenu, co ostatecznie może doprowadzić do selekcji w kierunku oporności na pleuromutyliny.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wprowadzenie

Tiamulina jest antybiotykiem z grupy pleuromutylin. Ta grupa antybiotyków jest uznawana za leki przeciwdrobnoustrojowe o dużym znaczeniu w medycynie i bardzo dużym w medycynie weterynaryjnej – z uwagi na niewielki wybór dostępnych terapii dyzenterii świń.

Obecna procedura wyjaśniająca dotyczy zalecanego schematu dawkowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (niezwiązanej z leczeniem) dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* w odniesieniu do produktów leczniczych weterynaryjnych, zawierających wodorofumaran tiamuliny w postaci premiksu do sporządzania paszy leczniczej i proszku doustnego dodawanego do pasz przeznaczonych dla świń.

Ocena korzyści

Zatwierdzone schematy dawkowania w leczeniu i towarzyszącej mu równoczesnej metafilaktyce dyzenterii świń nie mieszczą się w zakresie procedury i dane potwierdzające ich skuteczność nie były rozpatrywane. W konsekwencji bilans korzyści/ryzyka tych schematów dawkowania nadal uważa się za pozytywny.

Dostępne dane przedkliniczne i kliniczne wskazują, że schematy dawkowania 2 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez 2–4 lub 2–6 tygodni oraz 5 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram m.c. na dzień przez 5–14 dni wykazują jedynie tymczasową skuteczność w zapobieganiu objawom klinicznym dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae*. Nie udało się wykazać, że schematy te pozwalają na eliminację patogenu. Przeciwnie, obserwowane po leczeniu nawroty może częściowo wyjaśniać selekcja w kierunku oporności lub wzrostu MIC u szczepów narażonych na tiamulinę.

Nie przedstawiono danych uzasadniających włączenie wspomnianych schematów dawkowania do planu zwalczania choroby. Jedynie wyższe dawki lecznicze podawane dłużej i w połączeniu z dodatkowymi środkami (takimi jak zarządzanie gospodarstwem, dobra praktyka hodowlana i higieniczna, ścisła dezynfekcja, izolowanie i charakteryzowanie patogenu, eliminacja zwierząt zarażonych itp.) zapewniły pełną eliminację *B. hyodysenteriae* z zakażonych stad.

Ocena ryzyka

W ramach tej procedury wyjaśniającej nie brano pod uwagę jakości, bezpieczeństwa stosowania u zwierząt docelowych, bezpieczeństwa dla użytkownika, bezpieczeństwa dla konsumenta ani ryzyka środowiskowego w odniesieniu do rozpatrywanych produktów leczniczych weterynaryjnych.

Zidentyfikowano ryzyko dotyczące schematów dawkowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia), które mogą zapewniać niewystarczającą ochronę zdrowia zwierząt, a ponadto przyczyniać się do rozwoju oporności drobnoustrojów. Dostępne dane wskazują, że *B. hyodysenteriae* nie może zostać wyeliminowana z organizmu zakażonych świń po podaniu tiamuliny w schematach dawkowania zatwierdzonych obecnie w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (prowadzonej niezależnie od leczenia), co prowadzi do niepowodzenia terapeutycznego i sprzyja wykształceniu oporności.

Obniżona wrażliwość izolatów *B. hyodysenteriae* na tiamulinę jest niepokojąca, ponieważ niewiele jest dostępnych leków przeciwdrobnoustrojowych przeznaczonych do leczenia dyzenterii świń, a powszechna oporność na pleuromutyliny stanowi zagrożenie dla zdrowia tych zwierząt.

Szeroko zakrojony przegląd literatury donosi o stwierdzonych w ciągu ostatnich 20 lat licznych przypadkach oporności w całej Europie i na świecie. Zaobserwowano wyraźny trend spadkowy wrażliwości. Coraz powszechniej pojawiają się także szczepy wielolekooporne. Ponieważ wykształcenie oporności u *B. hyodysenteriae* przebiega etapami, w populacjach bakterii o obniżonej wrażliwości zachodzi niebezpieczeństwo dalszej selekcji w kierunku wysokiej oporności. Wielokrotne narażenie na stężenia tiamuliny niższe od stężenia hamującego prowadzi do wykształcenia oporności klinicznej. Wspomniane schematy dawkowania stanowią metodę doustnego leczenia grupowego w celu zapobieżenia chorobie przy pomocy niskiej dawki podawanej długoterminowo, która ma bezpośrednie działanie na mikroflorę przewodu pokarmowego – główna populacja bakteryjna zagrożona podczas leczenia.

Stosowanie pleuromutylin u zwierząt sprzyja selekcji pod kątem genu wielolekooporności cfr u metacylioopornych szczepów *Staphylococcus aureus* (MRSA), w tym MRSA związane ze zwierzętami gospodarskimi (LA-MRSA), co może oznaczać zagrożenie chorobami odzwierzęcymi. Gen cfr uczestniczy w mechanizmach oporności krzyżowej na oksazolidynony. Zidentyfikowano także inne niebezpieczne geny oporności, takie jak vga, który zapewnia oporność na streptograminę A. Co ważne, geny vga i cfr mogą być zlokalizowane w ruchomych elementach genetycznych, co umożliwia im transfer między bakteriami, w tym transfer międzygatunkowy.

Wszystkie te obserwacje uzasadniają pilną potrzebę przeciwdziałania oporności na ten kluczowy lek przeciwdrobnoustrojowy w trosce o jego dalszą skuteczność.

Zarządzanie ryzykiem lub środki ograniczające ryzyko

Aby ograniczyć presję selekcyjną wśród bakterii, należy zrezygnować ze stosowania leku, jeśli nie jest to konieczne. Ograniczenie stosowania doustnej tiamuliny u świń w ramach przeciwdziałania dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* do samego leczenia i metafilaktyki tej choroby przy obecnie dopuszczonych schematach dawkowania leczniczego zmniejszyłoby ryzyko selekcji w kierunku oporności, nie szkodząc skuteczności tych produktów w omawianym wskazaniu.

Ocena i ustalenia dotyczące bilansu korzyści/ryzyka

Doustna tiamulina postrzegana jest uznawana za skuteczny lek przeciwko kilku chorobom świń, a także bardzo ważny antybiotyk stosowany w leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae*. Długotrwałe stosowanie tej substancji w dawce poniżej terapeutycznej w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (niezwiązanej z leczeniem) rodzi ryzyko związane z opornością drobnoustrojów i jest nieuzasadnione z naukowego punktu widzenia, biorąc pod uwagę epidemiologię choroby oraz obecny konsensus co do konieczności łączenia antybiotykoterapii z odpowiednimi środkami sanitarnymi.

Pozytywny bilans korzyści/ryzyka stosowania produktów leczniczych weterynaryjnych zawierających wodorofumaran tiamuliny w postaci premiksu do sporządzania paszy leczniczej i proszku doustnego dodawanego do pasz przeznaczonych dla świń można uznać za niezmienny pod warunkiem rezygnacji ze schematów dawkowania stosowanych w ramach profilaktyki lub metafilaktyki (niezwiązanej z leczeniem) oraz ograniczenie stosowania leku do samego leczenia i metafilaktyki dyzenterii świń z zachowaniem obecnie zatwierdzonych schematów dawkowania leczniczego .

Uzasadnienie zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Mając na uwadze, co następuje

- dostępne dane wskazują, że schematy dawkowania 2 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram masy ciała na dzień przez 2–4 lub 2–6 tygodni oraz 5 mg tiamuliny w postaci wodorofumaranu na kilogram masy ciała na dzień przez 5–14 dni wykazują jedynie tymczasową skuteczność w zapobieganiu objawom klinicznym dyzenterii świń;
- obserwuje się wyraźny trend w kierunku obniżenia wrażliwości bakterii *B. hyodysenteriae* na tiamulinę raz ryzyko selekcji opornych szczepów;
- aby ograniczyć presję selekcyjną wśród bakterii, należy zrezygnować ze stosowania doustnej tiamuliny u świń poza koniecznością;
- CVMP uznał, że ogólny bilans korzyści/ryzyka w przypadku produktów objętych procedurą pozostaje dodatni, pod warunkiem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych;

CVMP zalecił zmianę pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych weterynaryjnych wymienionych w aneksie I, zawierających wodorofumaran tiamuliny w postaci premiksu do sporządzania paszy leczniczej i proszku doustnego dodawanego do pasz przeznaczonych dla świń; konieczne zmiany w charakterystyce produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej tych produktów wyszczególniono w aneksie III.

Aneks III

Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki informacyjnej

Charakterystyka produktu leczniczego

4.2 Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie:

Leczenie i metafilaktyka obecnej w stadzie dyzenterii świń wywołanej przez wrażliwy na tiamulinę szczep *Brachyspira hyodysenteriae*. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie. [...]

4.9 Dawkowanie i droga(-i) podawania

Usunąć ewentualne zalecenia dotyczące konkretnego dawkowania (innego niż dawka lecznicza) w ramach profilaktyki lub metafilaktyki dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.

Jeśli dotyczy, zmienić w zaleceniach sformułowanie „leczenie” lub „leczenie i profilaktyka” na „leczenie i metafilaktyka”.

4.11 Okres(-y) karencji

Usunąć ewentualne zalecenia dotyczące okresu karencji w przypadku stosowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.

Oznakowanie opakowań

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie:

Leczenie i metafilaktyka obecnej w stadzie dyzenterii świń wywołanej przez wrażliwy na tiamulinę szczep *Brachyspira hyodysenteriae*. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie. [...]

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Usunąć ewentualne zalecenia dotyczące konkretnego dawkowania (innego niż dawka lecznicza) w ramach profilaktyki lub metafilaktyki dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.

Jeśli dotyczy, zmienić w zaleceniach sformułowanie „leczenie” lub „leczenie i profilaktyka” na „leczenie i metafilaktyka”.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Usunąć ewentualne zalecenia dotyczące okresu karencji w przypadku stosowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ulotka informacyjna

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie:

Leczenie i metafilaktyka obecnej w stadzie dyzenterii świń wywołanej przez wrażliwy na tiamulinę szczep *Brachyspira hyodysenteriae*. Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie. [...]

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć ewentualne zalecenia dotyczące konkretnego dawkowania (innego niż dawka lecznicza) w ramach profilaktyki lub metafilaktyki dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.

Jeśli dotyczy, zmienić w zaleceniach sformułowanie „leczenie” lub „leczenie i profilaktyka” na „leczenie i metafilaktyka”.

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Usunąć ewentualne zalecenia dotyczące okresu karencji w przypadku stosowania w ramach profilaktyki lub metafilaktyki dyzenterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae*.