

Anexo I

Lista das denominações, forma farmacêutica, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, via de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, coelhos	Oral
Áustria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, coelhos	Oral
Áustria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Bélgica	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Bélgica	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pó oral	Suíños	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Bélgica	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Bulgária	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/1000 g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos	Oral
Bulgária	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Chipre	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura medicamentosa	Suínos	Oral
Chipre	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura medicamentosa	Suínos	Oral
Chipre	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura medicamentosa	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
República Checa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pó oral	Suínos, frangos, perus	Oral
República Checa	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
República Checa	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 (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
República Checa	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pó oral para utilização em alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus	Oral
República Checa	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus	Oral
República Checa	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Dinamarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Finlândia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pó oral	Suíños	Oral
França	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	6.5 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, coelhos	Oral
França	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriché, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	6.5 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, coelhos	Oral
França	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	16.2 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
França	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	81 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Alemanha	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pó	Suínos	Oral
Alemanha	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	250 mg/g	Grânulos	Suínos, frangos, perus	Oral
Alemanha	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Grécia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Grécia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Hungria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremix sertések számára A.U.V.	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Itália	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Itália	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, coelhos	Oral
Itália	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Países Baixos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Polónia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Polónia	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 (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Portugal	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 (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
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	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó granulado	Suínos	Oral
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.	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó granulado	Suínos, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
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	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	800 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó granulado	Suínos	Oral
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	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Portugal	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
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	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Suínos, frangos	Oral
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	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Roménia	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Roménia	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	800 mg/g	Pré-mistura	Suínos, frangos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Roménia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos, perus, coelhos	Oral
Roménia	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	800 mg/g	Pré-mistura	Suínos	Oral
Roménia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	800 mg/g	Pré-mistura	Suínos, frangos, perus	Oral
Eslováquia	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, frangos	Oral
Eslováquia	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 (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	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 (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, coelhos	Oral
Espanha	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
Espanha	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 (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Espanha	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó granulado	Suíños, coelhos	Oral
Espanha	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	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó branco fino	Suíños, coelhos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
Espanha	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Espanha	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó granulado	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Espanha	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	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 (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó granulado	Suíños	Oral
Espanha	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Espanha	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	800 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso como pó granulado	Suíños	Oral
Espanha	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido	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 (na forma de hidrogenofumarato)	100 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Reino Unido	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 (na forma de hidrogenofumarato)	20 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral
Reino Unido	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 (na forma de hidrogenofumarato)	800 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus	Oral
Reino Unido	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulina (na forma de hidrogenofumarato)	100 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños, frangos, perus, coelhos	Oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento

Resumo da avaliação científica de medicamentos veterinários que contêm hidrogenofumarato de tiamulina e se apresentam como pré-mistura para alimento medicamentoso e pó oral para utilização em rações para administração em suínos (ver Anexo I)

1. Introdução

A tiamulina é um antibiótico bacteriostático semissintético que pertence à classe das pleuromutilinas e atua ao nível dos ribossomas, inibindo a síntese proteica bacteriana. É utilizado apenas em medicina veterinária. A tiamulina demonstrou atividade *in vitro* contra as espécies aviárias e porcinas de *Mycoplasma* assim como contra aeróbios Gram-positivos (estreptococos e estafilococos), anaeróbios (clostrídia), anaeróbios Gram-negativos (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) e aeróbios Gram-negativos (*Actinobacillus pleuropneumoniae* e *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10% pré-mistura para alimento medicamentoso contém 100 mg/g de hidrogenofumarato de tiamulina e está autorizado na Bélgica desde 28 de agosto de 2006, sendo comercializado pela VMD NV. Em 2010, o produto foi sujeito a um procedimento de consulta do CVMP (EMA/V/A/042)¹ nos termos do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, da qual resultou a recomendação da seguinte indicação e respetivo regime posológico em suínos:

«Para o tratamento e a prevenção da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* suscetível à tiamulina, quando a doença está presente na exploração. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento. [...]»

A dosagem para o tratamento é 5-10 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 4,05-8,1 mg de tiamulina base) por kg de peso corporal (pc), administrada diariamente durante 7 a 10 dias consecutivos.

Para a prevenção da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* a dosagem é 2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina (equivalente a 1,62 mg de tiamulina base) por kg pc, administrada diariamente durante 2 a 4 semanas.

Vetmulin 100 g/kg pré-mistura para alimento medicamentoso foi autorizado através de um procedimento descentralizado (BE/V/0020/001) com a Bélgica como Estado-Membro de referência. O pedido de autorização foi submetido nos termos do n.º 1 do artigo 13.º da Diretiva 2001/82/CE («pedido genérico»), referindo o Tiamutin 10% pré-mistura para alimento medicamentoso, tal como autorizado na Bélgica, como produto de referência.

Para o Vetmulin 100 g/kg pré-mistura para alimento medicamentoso, tal como autorizado na Bélgica, a indicação acima referida é «tratamento e metafilaxia» (o termo «prevenção», tal como aceite para o produto de referência Tiamutin 10% pré-mistura para alimento medicamentoso, tem o significado do termo «metafilaxia» na sua utilização atual).

Em 2019, durante o procedimento de renovação da autorização do medicamento genérico Vetmulin 100 g/kg pré-mistura para alimento medicamentoso, a Bélgica identificou uma questão que exigia uma reconsideração do regime posológico autorizado para a metafilaxia (quando não associada ao tratamento) da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* suscetível à tiamulina, ou seja, uma dose baixa com uma longa duração de administração (2 mg de hidrogenofumarato de tiamulina

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](#)

(equivalente a 1,62 mg de tiamulina base) por kg pc administrada diariamente durante 2 a 4 semanas).

De acordo com a literatura científica recente²³⁴⁵⁶, a distribuição da concentração inibitória mínima (CIM) para a *B. hyodysenteriae* alterou-se desde a primeira autorização do produto de referência, tendo sido notificadas estirpes multirresistentes de *B. hyodysenteriae*. Isto colocou em causa a adequação do regime posológico recomendado para a prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento) da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*.

Além disso, de acordo com o artigo de reflexão do CVMP sobre a utilização das pleuromutilinas (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, a «*duração do tratamento deve ser limitada ao tempo necessário para curar as doenças*». Tendo em conta a resistência generalizada da *Brachyspira* spp. às pleuromutilinas, a longa duração de administração para metafilaxia ou prevenção (quando não associada ao tratamento) e a dose muito baixa, o risco de seleção de resistência antimicrobiana constituía motivo de preocupação.

Com base na informação acima, a Bélgica considerou que o regime posológico para a prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento) deixou de ser adequado e pode afetar a relação risco-benefício destes produtos.

Foi referido que nos vários Estados-Membros da UE, o regime posológico acima descrito também está autorizado para vários medicamentos veterinários que contêm hidrogenofumarato de tiamulina que se apresentam como pré-mistura para alimento medicamentoso e pó oral para utilização em rações para administração em suínos.

Tendo em conta os elementos acima descritos e a necessidade de tomar medidas a nível da UE, a Bélgica considerou que a questão deveria ser remetida para o CVMP no interesse da proteção da saúde animal na União.

Foi solicitado ao CVMP que revisse a posologia recomendada para a metafilaxia (ou prevenção) da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* para os medicamentos veterinários acima referidos e que emitisse um parecer sobre se a relação risco-benefício se mantém positiva para esta indicação e posologia e se as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos acima referidos deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou retiradas.

2. Análise dos dados disponíveis

Para os medicamentos veterinários abrangidos por este procedimento de consulta, a dose recomendada para a prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento) varia entre 2 e 5 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia, por um período de 5 dias a 6 semanas. Um dos produtos tem uma dose mais elevada para a prevenção, entre 7,5 e 10 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante 21 dias. A dose recomendada para o tratamento (e a metafilaxia associada concomitante) varia entre 4 e 10 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante um período até 10 dias. A dose de 2 mg de tiamulina na

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](#)

forma de hidrogenofumarato por kg pc corresponde a uma taxa de inclusão nos alimentos de 38,5 ppm, considerando uma ingestão de alimentos de 50 gramas por 10 kg de pc.

Para apoiar as indicações e os regimes posológicos abrangidos por este procedimento de consulta, vários titulares de autorizações de introdução no mercado forneceram dados pré-clínicos e clínicos confidenciais, dados sobre a suscetibilidade da *B. hyodysenteriae* à tiamulina, bem como literatura científica publicada.

Dados sobre resistência

Os titulares de autorizações de introdução no mercado forneceram dados confidenciais sobre a determinação das CIM da tiamulina contra a *B. hyodysenteriae*, bem como várias publicações científicas sobre mecanismos de resistência. O CVMP considerou que os dados de suscetibilidade da literatura acessível ao público, incluindo relatórios sobre resistência na Europa e em todo o mundo, apesar da disparidade de metodologias e interpretações, mostravam um aumento das CIM. Foram encontrados vários relatórios com a descrição de mecanismos de resistência, nomeadamente o gene *tva(A)* recentemente descoberto por Card *et al.* (2018)⁸ e a correlação entre a presença de determinantes de resistência e o aumento das CIM de isolados, descrita por Hampson *et al.* (2019)⁹. Embora não estivessem disponíveis critérios de interpretação microbiológica validados nem testes de suscetibilidade aos antibióticos anteriores ao recente ensaio interlaboratorial realizado na UE por Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, vários relatórios revelaram uma tendência para o aumento da CIM ao longo do tempo.

De acordo com Pringle *et al.* (2012)¹¹, na *Brachyspira* spp. a diminuição da suscetibilidade à tiamulina desenvolve-se de forma gradual. Por conseguinte, o autor considerou que, para efeitos de monitorização, era mais importante considerar a resistência (ou menor suscetibilidade) a baixas concentrações do que encontrar os isolados com as CIM mais elevadas, uma vez que a resistência a baixas concentrações poderia ser o primeiro passo para o aumento da CIM. Num estudo de monitorização realizado na Suécia durante um longo período usando a mesma metodologia, foram notificados casos de falha clínica associada a resistência.

Além disso, alguns titulares de autorizações de introdução no mercado forneceram dados de suscetibilidade provenientes da sua própria recolha de isolados europeus. Embora alguns destes dados fossem recentes (2016) e outros não (2005), e tivessem um tamanho limitado em ambos os casos (34 e 30 isolados, respetivamente), foi observada uma grande variação nas CIM, de 0,25 a >16 µg/ml; esta variabilidade deve ser tida em conta na discussão dos modelos farmacocinéticos/farmacodinâmicos.

Embora os resultados não sejam comparáveis dada a ausência de métodos harmonizados de cultura, de testes de suscetibilidade antimicrobiana e de interpretação dos resultados (valores-limite e valores de concentração crítica) até 2020, estas observações, no seu conjunto, confirmam que não é possível negar o aumento e a variabilidade das CIM, bem como a elevada percentagem de estirpes não selvagens nos isolados. Além disso, foram demonstrados recentemente diferentes mecanismos de resistência, tal como o gene *tva(A)*. Uma das razões para esta diminuição da suscetibilidade da *B.*

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

hyodysenteriae à tiamulina pode ser a utilização atual dos medicamentos veterinários, nomeadamente com doses baixas e por períodos prolongados (ver abaixo a secção Dados pré-clínicos).

Dados pré-clínicos

Para justificar a indicação de prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento) e o respetivo regime posológico de 2 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante 2 a 4 semanas ou 5 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante 14 dias, os titulares das autorizações de introdução no mercado afetados forneceram dados experimentais e referências bibliográficas.

O mecanismo de ação da tiamulina foi bem descrito, assim como os mecanismos de resistência.

Os titulares das AIM SP Veterinaria e Cenavisa forneceram um estudo farmacocinético confidencial realizado em 2005 em suínos tratados com um alimento medicamentoso (286 ppm de hidrogenofumarato de tiamulina) duas vezes por dia, equivalente a uma dose de 10 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante 14 dias consecutivos. Esta dose de tratamento é 2 a 5 vezes superior à dose aprovada para a prevenção. A tiamulina estava presente no conteúdo do cólon dos 8 animais numa concentração entre 0,423-0,599 µg de tiamulina base por grama. A fim de prever a eficácia, foram fornecidos dados de suscetibilidade da *B. hyodysenteriae* e foi efetuada uma análise farmacocinética/farmacodinâmica. Os dados de suscetibilidade da *B. hyodysenteriae* foram recolhidos em 2005, mas não eram conhecidos quaisquer detalhes sobre a origem dos isolados (data, região geográfica e animais). Foi calculada a CIM das estirpes suscetíveis: CIM₅₀ = 0,25 µg/mL e CIM₉₀ = 1 µg/mL. As concentrações do conteúdo do cólon medidas por uma técnica validada de cromatografia líquida acoplada a espetrometria de massa (LCMS/MS) não excederam a CIM₉₀ dos isolados de *B. hyodysenteriae* das amostras.

O titular da AIM Elanco forneceu outra análise PK/PD publicada por Burch e Hammer (2013)¹² com base nos dados de um antigo estudo de resíduos conduzido por Anderson (1994)¹³. As concentrações de tiamulina no conteúdo do cólon foram medidas por um método microbiológico em 3 grupos de 5 suínos alimentados com uma ração contendo tiamulina numa dose de 38,5, 110 e 220 ppm ou 2, 6,6 e 13,2 mg por kg pc por dia, respetivamente. As concentrações do conteúdo do cólon situavam-se abaixo do limite de quantificação a 38,5 ppm (estimado pelos autores como correspondente a 0,99 µg/g), 2,84 µg/g a 110 ppm e 8,05 µg/g a 220 ppm. De acordo com os autores, é expectável que a tiamulina na dose de 38,5 ppm em alimentos para animais seja inibitória para a maioria dos isolados de *B. hyodysenteriae* selvagem, ou seja com uma CIM até 0,5 µg/ml.

Os diferentes métodos de dosagem (análise microbiológica *versus* LCMS/MS) podem explicar as concentrações mais baixas do conteúdo do cólon do estudo mais recente com doses semelhantes de tiamulina.

Considerou-se que o tratamento preventivo de uma grande população de animais com uma dose baixa durante um período de administração prolongado representaria uma exposição extensa passível de selecionar resistências que acabarão por ser observadas clinicamente. Pode-se especular que o período de tratamento prolongado numa dose subterapêutica possa ter contribuído para a resistência generalizada da *Brachyspira* spp. às pleuromutilinas.

No entanto, o CVMP considerou que as análises PK/PD não são conclusivas, uma vez que não existem critérios PK/PD nem nenhum limiar validado especificamente para a tiamulina e a *B. hyodysenteriae*.

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.

Além disso, a simples comparação das CIM com a concentração do conteúdo do cólon não foi considerada pertinente. Estes dados não foram considerados essenciais.

Dados clínicos

Para justificar o regime posológico de prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento), os titulares das autorizações de introdução no mercado afetados forneceram dados experimentais e referências bibliográficas.

Os estudos históricos de Taylor, Burch e outros do início da década de 1980, fornecidos pelo titular da autorização de introdução no mercado Elanco, investigaram a eficácia da tiamulina na prevenção dos sinais clínicos e na disseminação da *B. hyodysenteriae* após infecção artificial e no campo. Alguns comentários gerais sobre estes estudos são que não foram comunicadas CIM; não houve período de seguimento após o tratamento para avaliar as recidivas após o tratamento; e, embora a *B. hyodysenteriae* tenha sido isolada de animais tratados, o número de amostras e de isolados nem sempre foi o número ideal para se poder concluir sobre a eliminação completa do agente patogénico.

Nos estudos experimentais conduzidos por Taylor¹⁴, é importante notar que a *B. hyodysenteriae* foi isolada de alguns animais dos grupos com doses de tiamulina de 35 ppm e 40 ppm em análises *post mortem*. Isto demonstrou que essas doses não impediram completamente o aparecimento de sintomas de *B. hyodysenteriae* em alguns suínos, embora tenham sido prevenidos sinais clínicos e lesões *post mortem* de disenteria suína em contexto experimental. Num outro estudo conduzido por Taylor¹⁵, ocorreram recidivas e a *B. hyodysenteriae* foi isolada em alguns suínos dos grupos tratados com tiamulina ao longo do período de observação, durante a administração da medicação ou após o tratamento. Mesmo a 160 ppm, foi detetada *B. hyodysenteriae* nas fezes logo ao fim de 10 dias após a suspensão do tratamento.

Nos ensaios de campo citados por Burch¹⁶, nos quais a eficácia do hidrogenofumarato de tiamulina foi testada nas doses de 20 e 30 ppm nos alimentos durante 4-6 semanas para a prevenção e controlo da disenteria suína, não foi encontrada *B. hyodysenteriae* na dose de 30 ppm. No entanto, este ensaio não incluiu um período de observação após o tratamento.

Num estudo clínico de campo realizado em 2005, fornecido pelos titulares da autorização de introdução no mercado SP Veterinaria e Cenavisa, leitões assintomáticos de uma exploração espanhola infetada foram tratados com uma dose de 4 mg de tiamulina na ração (equivalente a 5 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato, ou 100 ppm) por kg pc por dia durante 2 semanas e comparados com um grupo de controlo negativo. Durante o tratamento, observou-se uma diferença significativa na incidência de diarreia entre o grupo tratado e o grupo de controlo negativo. No entanto, a diarreia regressou durante o período de uma semana que sucedeu ao tratamento. As recidivas foram significativamente mais frequentes no grupo tratado. Este facto está alinhado com os resultados dos estudos históricos acima referidos.

Nesse estudo, não foi testada a suscetibilidade das estirpes e o agente patogénico-alvo não foi isolado nem no final do estudo nem nos animais em recidiva. Por conseguinte, pode-se concluir que este regime posológico (equivalente a 5 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante 14 dias) foi eficaz para prevenir a ocorrência de sinais clínicos, mas apenas durante o período de tratamento e contra uma estirpe de sensibilidade desconhecida. Os resultados deste estudo demonstraram que a utilização preventiva sem caracterização da resistência ou da suscetibilidade pode

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

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

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

conduzir à falha terapêutica. É provável que este regime posológico não elimine o agente causador e que favoreça o aparecimento de resistência.

Na sequência de um procedimento de consulta anterior, foi aprovada a utilização preventiva como parte de um programa que incluía outras medidas de gestão com vista à erradicação ou ao controlo da doença. Além disso, a duração da administração foi reduzida para um período máximo de 4 semanas. A literatura científica fornecida pelos titulares de autorizações de introdução no mercado demonstrou que estes planos de erradicação só são bem sucedidos quando são realizados no âmbito de uma abordagem global (gestão da exploração, boas práticas de criação e de higiene, desinfeção rigorosa, isolamento e caracterização do agente patogénico, despovoamento, etc.), juntamente com uma dose mais elevada de tiamulina por um período de tratamento mais longo do que o atualmente aprovado. Por conseguinte, não se considerou que estes dados possam apoiar o regime posológico atualmente aprovado para a prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento) abrangidos por este procedimento de consulta.

Em conclusão, não foram fornecidos dados clínicos nem justificações que possam apoiar a utilização de tiamulina para a prevenção da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* em qualquer dose. Um estudo clínico sobre a metafilaxia da disenteria suína (não associada ao tratamento), numa dose de 5 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia, demonstrou que este regime posológico só era eficaz para a prevenção temporária de sinais clínicos, mas não para a erradicação do agente patogénico, o que provavelmente levaria à seleção de resistência às pleuromutilinas.

3. Avaliação da relação benefício-risco

Introdução

A tiamulina é um antibiótico que pertence ao grupo das pleuromutilinas. Estes antibióticos são classificados como agentes antimicrobianos importantes para a medicina humana e como agentes antimicrobianos muito importantes para a medicina veterinária devido ao número limitado de opções para o tratamento da disenteria suína.

Este procedimento de consulta refere-se ao regime posológico recomendado para a prevenção ou metafilaxia (não associada ao tratamento) da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* para medicamentos veterinários que contêm hidrogenofumarato de tiamulina, que se apresentam como pré-mistura para alimento medicamentoso e pó oral para utilização em rações para administração em suínos.

Avaliação dos benefícios

Os regimes posológicos atualmente autorizados para o tratamento e a metafilaxia associada concomitante da disenteria suína estavam fora do âmbito do procedimento de consulta e não foram avaliados os dados de apoio relativos à eficácia. Consequentemente, a relação benefício-risco destes regimes posológicos continua a ser considerada positiva.

Com base nos dados pré-clínicos e clínicos disponíveis, os regimes posológicos de 2 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante 2 a 4 ou 2 a 6 semanas e de 5 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por kg pc por dia durante 5 a 14 dias só são eficazes temporariamente para a prevenção de sinais clínicos de disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*. Não foi possível demonstrar que estes regimes posológicos asseguram a erradicação do agente patogénico. Pelo contrário, as recidivas observadas após o tratamento podem explicar parcialmente a seleção de resistência ou o aumento da CIM nas estirpes expostas à tiamulina.

Não foram fornecidos dados que demonstrassem o benefício dos regimes posológicos em causa como parte de um plano de erradicação. Foram apenas utilizadas doses de tratamento mais elevadas

durante períodos mais longos em combinação com outras medidas (tais como gestão da exploração, boas práticas de criação e de higiene, desinfecção rigorosa, isolamento e caracterização do agente patogénico, despovoamento, etc.), para eliminar totalmente a *B. hyodysenteriae* em explorações infetadas.

Avaliação dos riscos

A qualidade, a segurança nas espécies-alvo, a segurança dos utilizadores, a segurança dos consumidores e o risco ambiental relativos aos medicamentos veterinários em apreço não foram objeto de avaliação neste procedimento de consulta.

Foi identificado um risco relativo aos regimes posológicos para a prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento), que pode ser insuficiente para proteger a saúde animal, e que pode também contribuir para o desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Com base nos dados disponíveis, não foi possível eliminar a *B. hyodysenteriae* em suínos infetados após a administração de tiamulina nos regimes posológicos atualmente aprovados para a prevenção ou metafilaxia (quando não associada ao tratamento), conduzindo assim à falha terapêutica e promovendo o aparecimento de resistência.

A diminuição da suscetibilidade dos isolados de *B. hyodysenteriae* à tiamulina é motivo de preocupação, uma vez que existe apenas um número limitado de agentes antimicrobianos disponíveis para o tratamento da disenteria suína e uma resistência generalizada às pleuromutilinas constituiria uma ameaça para a saúde dos suínos.

Uma extensa revisão da literatura revelou vários casos de resistência pela Europa e por todo o mundo nos últimos 20 anos. Foi observada uma tendência significativa para a redução da suscetibilidade ao longo do tempo. A prevalência de estirpes multirresistentes aos fármacos também está a aumentar. Sabendo que o desenvolvimento de resistência ocorre de forma gradual na *B. hyodysenteriae*, existe o risco de que as populações com menor suscetibilidade contribuam para a seleção adicional de bactérias altamente resistentes. A exposição repetida a concentrações subinibitórias de tiamulina conduz ao desenvolvimento de resistência clínica. Estes regimes posológicos correspondem a um tratamento oral de grupo para prevenir a doença numa dose baixa durante um período prolongado que irá expor diretamente o microbioma do trato digestivo, o principal reservatório em risco durante o tratamento.

A utilização de pleuromutilinas em animais seleciona o gene *cfr* de multirresistência aos fármacos em *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA), incluindo o MRSA associado ao gado (LA-MRSA), que representa um risco de relevância zoonótica. O gene *cfr* é um mediador da resistência cruzada às oxazolidinonas. Foram também identificados outros genes de resistência preocupantes, como o *vga*, que confere resistência à estreptogramina A. É importante salientar que os genes *vga* e *cfr* podem estar localizados em elementos genéticos móveis e, por conseguinte, são transferíveis entre bactérias e entre espécies bacterianas diferentes.

No seu conjunto, estas observações confirmam a necessidade urgente de reduzir o risco de resistência a este agente antimicrobiano extremamente importante, a fim de manter a sua eficácia.

Medidas de gestão ou mitigação de riscos

Para limitar a pressão de seleção das bactérias, deve-se evitar uma utilização desnecessária. Limitar a utilização de tiamulina oral contra a disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* em suínos ao tratamento e à metafilaxia da doença, nos regimes posológicos atualmente autorizados para o tratamento, reduziria o risco de seleção de resistência sem impedir a utilização eficaz destes produtos para esta indicação.

Avaliação e conclusões sobre a relação benefício-risco

A tiamulina oral é considerada um medicamento eficaz contra várias doenças em suínos e também um agente antimicrobiano muito importante para o tratamento da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*. A utilização da substância em doses subterapêuticas para a prevenção ou metafilaxia (não associada ao tratamento) por períodos prolongados representa um risco do ponto de vista da resistência e não seria justificável do ponto de vista científico, tendo em conta a epidemiologia da doença, bem como a consciência que existe atualmente quanto à necessidade de combinar sempre a utilização de antibióticos com medidas sanitárias adequadas.

Desde que os regimes posológicos para a prevenção ou metafilaxia (não associada ao tratamento) sejam retirados e a utilização se limite ao tratamento e à metafilaxia da disenteria suína nos regimes posológicos atualmente autorizados, a relação benefício-risco dos medicamentos veterinários que contêm hidrogenofumarato de tiamulina e se apresentam como pré-mistura para alimento medicamentoso e pó oral para utilização em rações para administração em suínos pode continuar a ser considerada positiva.

Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Considerando que

- os dados disponíveis demonstraram que os regimes posológicos de 2 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por quilograma de peso corporal por dia durante 2 a 4 ou 2 a 6 semanas e de 5 mg de tiamulina na forma de hidrogenofumarato por quilograma de peso corporal por dia durante 5 a 14 dias só foram eficazes temporariamente para a prevenção de sinais clínicos de disenteria suína;
- foi observada uma tendência significativa de redução da suscetibilidade da *B. hyodysenteriae* à tiamulina ao longo do tempo e foi identificado um risco de seleção de estirpes resistentes;
- para limitar a pressão de seleção nas bactérias, deve-se evitar a utilização desnecessária da tiamulina oral em suínos;
- o CVMP considerou que a relação benefício-risco global para os medicamentos no âmbito deste procedimento permanece positiva, sob reserva das alterações na Informação do Medicamento;

o CVMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos veterinários que contêm hidrogenofumarato de tiamulina e se apresentam como pré-mistura para alimento medicamentoso e pó oral para utilização em rações para administração em suínos, tal como referido no Anexo I, para os quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo

Resumo das Características do Medicamento

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Suíños:

Para o tratamento e a metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* suscetível à tiamulina, quando a doença está presente na exploração. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento. [...]

4.9 Posologia e via de administração

Eliminar, onde aplicável, qualquer recomendação específica de posologia (diferente da dose de tratamento) relacionada com a prevenção ou metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Substituir, onde aplicável, recomendações para «tratamento» ou «tratamento e prevenção» por «tratamento e metafilaxia».

4.11 Intervalo(s) de segurança

Eliminar, onde aplicável, qualquer recomendação específica de intervalo de segurança relacionado com a prevenção ou metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Rotulagem

6. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Suíños:

Para o tratamento e a metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* suscetível à tiamulina, quando a doença está presente na exploração. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento. [...]

7. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO
--

Eliminar, onde aplicável, qualquer recomendação específica de posologia (diferente da dose de tratamento) relacionada com a prevenção ou metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Substituir, onde aplicável, recomendações para «tratamento» ou «tratamento e prevenção» por «tratamento e metafilaxia».

8. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Eliminar, onde aplicável, qualquer recomendação específica de intervalo de segurança relacionado com a prevenção ou metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Folheto informativo

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Suínos:

Para o tratamento e a metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* suscetível à tiamulina, quando a doença está presente na exploração. A presença da doença no grupo de animais deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento. [...]

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Eliminar, onde aplicável, qualquer recomendação específica de posologia (diferente da dose de tratamento) relacionada com a prevenção ou metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.

Substituir, onde aplicável, recomendações para «tratamento» ou «tratamento e prevenção» por «tratamento e metafilaxia».

10. INTERVALO(S) DE SEGURANÇA

Eliminar, onde aplicável, qualquer recomendação específica de intervalo de segurança relacionado com a prevenção ou metafilaxia da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae*.