

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, căile de administrare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, iepuri	administrare orală
Austria	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, iepuri	administrare orală
Austria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Belgia	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	pulbere orală	porcine	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Belgia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Bulgaria	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/1000 g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui	administrare orală
Bulgaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Cipru	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμιγμα για χοίρους	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix medicamentat	porcine	administrare orală
Cipru	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix medicamentat	porcine	administrare orală
Cipru	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix medicamentat	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Republica Cehă	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	pulbere orală	porcine, pui, curcani	administrare orală
Republica Cehă	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Republica Cehă	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská časť Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Republica Cehă	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	pulbere orală pentru utilizare în premixul medicamentat	porcine, pui, curcani	administrare orală
Republica Cehă	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani	administrare orală
Republica Cehă	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Danemarca	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Finlanda	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	pulbere orală	porcine	administrare orală
Franța	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	6.5 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, iepuri	administrare orală
Franța	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriché, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	6.5 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, iepuri	administrare orală
Franța	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	16.2 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Franța	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	81 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Germania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	pulbere	porcine	administrare orală
Germania	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	250 mg/g	granule	porcine, pui, curcani	administrare orală
Germania	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Grecia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Grecia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Ungaria	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremixon sertések számára A.U.V.	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Irlanda	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Italia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Italia	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Italia	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Țările de Jos	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Polonia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Polonia	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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)	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
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	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere granulată	porcine	administrare orală
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.	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere granulată	porcine, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	800 mg/g	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere granulată	porcine	administrare orală
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	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix medicamentat pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Portugalia	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix medicamentat pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Portugalia	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
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	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix medicamentat pentru furaje medicamentate	porcine, pui	administrare orală
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	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix medicamentat pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
România	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
România	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	800 mg/g	premix	porcine, pui	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
România	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
România	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	800 mg/g	premix	porcine	administrare orală
România	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	800 mg/g	premix	porcine, pui, curcani	administrare orală
Republica Slovacă	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui	administrare orală
Republica Slovacă	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	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	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, iepuri	administrare orală
Spania	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Spania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Tiamulina Calier 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Spania	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere granulată	porcine, iepuri	administrare orală
Spania	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	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere albă fină	porcine, iepuri	administrare orală
Spania	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Spania	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere granulată	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Spania	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Spania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere granulată	porcine	administrare orală
Spania	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Spania	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	800 mg/g	premix pentru furaje medicamentate sub formă de pulbere granulată	porcine	administrare orală
Spania	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine	administrare orală
Regatul Unit	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 10% w/w premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală
Regatul Unit	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 2% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	20 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Statul membru UE/SEE	Deținătorul autorizației de punere pe piață	Denumire	DCI	Concentrație	Formă farmaceutică	Specii de animale	Cale de administrare
Regatul Unit	Elanco Europe Ltd Lilly House Priestley Road Basingstoke Hampshire RG24 9NL United Kingdom	Denagard 80% w/w premix for medicated feed for pigs, chickens and turkeys	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	800 mg/g	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani	administrare orală
Regatul Unit	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (sub formă de hidrogen fumarat)	100 g/kg	premix pentru furaje medicamentate	porcine, pui, curcani, iepuri	administrare orală

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului

Rezumat general al evaluării științifice a medicamentelor de uz veterinar care conțin tiamulin hidrogen fumarat prezentate sub formă de premix pentru furaje medicamentate și pulbere orală pentru administrarea în furaje la porcine (vezi Anexa I)

1. Introducere

Tiamulin este un antibiotic bacteriostatic semisintetic, care aparține clasei pleuromutilinelor și acționează la nivel ribozomal pentru a inhiba sinteza proteinei bacteriene. Se utilizează numai în medicina veterinară. Tiamulinul a demonstrat activitate *in vitro* împotriva speciilor de *Mycoplasma* porcine și aviare, precum și împotriva speciilor aerobe gram-pozitive (streptococi și stafilococi), anaerobe gram-pozitive (clostridii), anaerobe gram-negative (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) și aerobe gram-negative (*Actinobacillus pleuropneumoniae* și *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % premix pentru furaje medicamentate conține 100 mg/g tiamulin hidrogen fumarat și a fost autorizat în Belgia începând cu 28 august 2006 și comercializat de VMD NV. În 2010, produsul a făcut obiectul unei proceduri de sesizare a CVMP (EMA/V/A/042)¹ în temeiul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE, în urma căreia au fost recomandate următoarea indicație și regimul de dozaj respectiv la porcine:

„Pentru tratamentul și prevenția, atunci când boala este prezentă în efectiv, dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului. [...]”

Dozajul pentru tratament este de 5-10 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalent cu 4,05-8,1 mg tiamulin bază)/kg greutate corporală (g.c.) administrat zilnic timp de 7-10 zile consecutive.

Pentru prevenția dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*, dozajul este de 2 mg tiamulin hidrogen fumarat (echivalent cu 1,62 mg tiamulin bază)/kg g.c. administrat zilnic timp de 2-4 săptămâni.

Vetmulin 100 g/kg premix pentru furaje medicamentate a fost autorizat prin intermediul procedurii descentralizate (BE/V/0020/001), statul membru de referință fiind Belgia. Cererea a fost depusă în temeiul articolului 13 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE (cerere de autorizare a comercializării unui medicament generic), citând ca produs de referință Tiamutin 10 % premix pentru furaje medicamentate autorizat în Belgia.

Pentru Vetmulin 100 g/kg premix pentru furaje medicamentate autorizat în Belgia, indicația menționată mai sus este pentru „tratament și metafilaxie” (termenul de „prevenție” acceptat pentru produsul de referință Tiamutin 10 % premix are aceeași semnificație ca termenul de „metafilaxie” în utilizarea curentă).

În 2019, în timpul procedurii de reînnoire pentru produsul generic Vetmulin 100 g/kg premix pentru furaje medicamentate, Belgia a identificat o problemă care necesită reconsiderarea regimului de dozaj autorizat pentru metafilaxia (când nu este asociată cu tratamentul) dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin, adică dozajul redus cu o durată redusă de administrare (2 mg

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](#)

tiamulin hidrogen fumarat (echivalent cu 1,62 mg tiamulin bază)/kg g.c. administrat zilnic timp de 2-4 săptămâni).

Conform literaturii științifice recente²³⁴⁵⁶, distribuția concentrației minime inhibitorii (CMI) a *B. hyodysenteriae* s-a modificat de la prima autorizare a produsului de referință și au fost raportate tulpini multirezistente ale *B. hyodysenteriae*. Acest lucru a pus la îndoială adecvarea regimului de dozaj recomandat pentru prevenția sau metafilaxia (neasociată cu tratamentul) dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*.

În plus, în conformitate cu Documentul de reflecție al CVMP cu privire la pleuromutiline (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷, „durata tratamentului trebuie limitată la timpul necesar pentru vindecarea bolilor”. Având în vedere rezistența larg răspândită la pleuromutiline a speciei *Brachyspira*, durata îndelungată a administrării pentru metafilaxie sau prevenție (când nu este asociată cu tratamentul) și doza foarte redusă, riscul de selecție pentru rezistența la antimicrobiene a reprezentat un motiv de îngrijorare.

Pe baza informațiilor de mai sus, Belgia a considerat că regimul de dozaj pentru prevenție sau metafilaxie (când nu este asociată cu tratamentul) nu mai este adecvat și că poate afecta raportul beneficiu-risc al acestor produse.

S-a observat că, în statele membre ale UE, regimul de dozaj menționat mai sus este, de asemenea, autorizat pentru o serie de medicamente de uz veterinar care conțin tiamulin hidrogen fumarat prezentate sub formă de premix pentru furaje medicamentate și pulbere orală pentru administrarea în furaje la porcine.

Considerând elementele descrise mai sus și necesitatea de a lua măsuri la nivelul UE, Belgia a considerat că această chestiune trebuie sesizată către CVMP, în interesul protejării sănătății animalelor în Uniune.

S-a solicitat CVMP să reevalueze posologia recomandată pentru metafilaxia (sau prevenția) dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* pentru medicamentele de uz veterinar menționate mai sus și să recomande dacă raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru această indicație și posologie și dacă autorizațiile de punere pe piață pentru produsele menționate mai sus trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

2. Discutarea datelor disponibile

Pentru medicamentele de uz veterinar care fac obiectul acestei proceduri de sesizare, doza recomandată pentru prevenție sau metafilaxie (când nu este asociată cu tratamentul) este între 2 și 5 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 5 zile până la 6 săptămâni. Un produs are o doză mai mare pentru prevenție, între 7,5 și 10 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 21 de zile. Doza recomandată pentru tratament (și metafilaxia concomitentă asociată) este între 4 și 10 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de până la 10 zile. Doza de 2 mg tiamulin sub formă de hidrogen

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](#)

fumarat/kg g.c. corespunde unei rate de includere în furaje de 38,5 ppm, luând în considerare un consum de hrană de 50 grame la 10 kg g.c.

Pentru a susține indicațiile și regimurile de dozaj vizate de această procedură de sesizare, mai mulți deținători de autorizații de punere pe piață au furnizat date preclinice și clinice interne, date privind sensibilitatea *B. hyodysenteriae* la tiamulin, precum și date din literatura științifică publicată.

Date privind rezistența

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au furnizat date interne privind determinările CMI a tiamulinului împotriva *B. hyodysenteriae*, precum și un număr de publicații științifice cu privire la mecanismele de rezistență. CVMP a considerat că datele privind sensibilitatea din literatura de specialitate referitoare la rapoarte privind rezistența în Europa și în toată lumea, în ciuda discrepanțelor existente în metodologie și interpretări, au indicat creșterea CMI. Au existat o serie de rapoarte care au descris mecanismele de rezistență, în special gena *tva(A)*, descoperită recent de Card *et al.* (2018)⁸ și corelația prezenței factorilor determinanți cu CMI crescută a izolatelor, descrisă de Hampson *et al.* (2019)⁹. Chiar dacă nu au existat criterii de interpretare microbiologică validate sau o antibiogramă înainte de testarea interlaboratoare efectuată recent în UE de Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, multe rapoarte au indicat o tendință a creșterii CMI în timp.

Conform Pringle *et al.* (2012)¹¹, la specia *Brachyspira*, sensibilitatea scăzută la tiamulin se dezvoltă treptat. Prin urmare, autorul a considerat că, în scopul monitorizării, este mai importantă luarea în considerare a rezistenței de nivel scăzut (sau sensibilitate scăzută) decât identificarea izolatelor cu cele mai mari CMI, deoarece rezistența de nivel scăzut ar putea fi primul pas către CMI ridicată. Într-un studiu de monitorizare efectuat în Suedia pe o perioadă îndelungată, cu aceeași metodologie, au fost raportate cazuri de eșecuri clinice asociate rezistenței.

Mai mult, unii deținători de autorizații de punere pe piață au furnizat date privind sensibilitatea provenite din propria colecție de izolate europene. Deși unele dintre ele au fost recente (2016) și altele nu (2005), iar ambele au fost reduse ca dimensiuni (34 și, respectiv, 30 de izolate), a fost observată o gamă largă de CMI, între 0,25 și > 16 μg/ml; această variabilitate trebuie luată în considerare în discutarea modelelor farmacocinetice/farmacodinamice (FC/FD).

În concluzie, aceste observații confirmă că, în ciuda lipsei comparabilității între rezultate, deoarece nu au existat metode armonizate pentru cultură, antibiogramă și interpretarea rezultatelor (valori de prag și limite de întrerupere) până în 2020, creșterea și variabilitatea CMI, împreună cu procentul ridicat de izolate de tip nesălbatic nu pot fi negate. Mai mult, recent au fost demonstrate diferite mecanisme de rezistență, precum gena *tva(A)*. Unul dintre motivele acestei scăderi a sensibilității *B. hyodysenteriae* la tiamulin ar putea fi utilizarea curentă a medicamentelor de uz veterinar, în special în doze scăzute și pe perioade lungi de timp (vezi mai jos pct. Date preclinice).

Date preclinice

Pentru a justifica indicația pentru prevenție sau metafilaxie (când nu este asociată cu tratamentul) și regimul de dozaj respectiv de 2 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 2-4 săptămâni sau 5 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic

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

timp de 14 zile, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vizate au furnizat date experimentale și referințe bibliografice.

Mecanismul de acțiune al tiamulinului a fost bine descris, precum și mecanismele rezistenței.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață SP Veterinaria și Cenavisa au furnizat un studiu farmacocinetic intern, efectuat în 2005 la porci care au primit furaje medicamentate (286 ppm tiamulin hidrogen fumarat) de două ori pe zi, echivalent cu o doză de 10 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic, timp de 14 zile consecutive. Această doză de tratament este de 2 până la 5 ori mai mare decât doza aprobată pentru prevenție. Tiamulinul a fost prezent în conținutul colonic al tuturor celor 8 animale în intervalul 0,423–0,599 μg tiamulin bază/gram. Pentru a estima eficacitatea, au fost furnizate date privind sensibilitatea pentru *B. hyodysenteriae* și a fost efectuată o analiză FC/FD. Datele privind sensibilitatea *B. hyodysenteriae* au fost culese în 2005, dar nu se cunoșteau toate detaliile privind originea izolatelor (data, regiunea geografică și animalele). A fost calculată CMI a tulpinilor sensibile: $\text{CMI}_{50} = 0,25 \mu\text{g/ml}$ și $\text{CMI}_{90} = 1 \mu\text{g/ml}$. Concentrațiile conținutului colonic măsurate printr-o metodă validată prin cromatografia în fază lichidă cuplată cu spectrometrie de masă în tandem (LC-MS/MS) nu au depășit CMI_{90} a izolatelor de *B. hyodysenteriae* culese.

Deținătorul autorizației de punere pe piață Elanco a furnizat o altă analiză, publicată de Burch și Hammer (2013),¹² pe baza datelor unui studiu vechi privind reziduurile, efectuat de Anderson (1994)¹³. Concentrațiile de tiamulin din conținutul colonic, determinate printr-o metodă microbiologică, au fost măsurate în 3 grupuri a câte 5 porci hrăniți cu furaje care au conținut tiamulin într-o doză de 38,5, 110 și, respectiv, 220 ppm sau 2, 6,6 și 13,2 mg/kg g.c. zilnic. Concentrațiile din conținutul colonic au fost sub limita de cuantificare de 38,5 ppm (estimată de autori ca fiind 0,99 $\mu\text{g/g}$), 2,84 $\mu\text{g/g}$ la 110 ppm și 8,05 $\mu\text{g/g}$ la 220 ppm. Conform autorilor, se poate anticipa ca tiamulinul la 38,5 ppm în furaje să fie inhibitor pentru majoritatea izolatelor de tip sălbatic de *B. hyodysenteriae*, adică cu o CMI de până la 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Metodele diferite de dozaj (analiza microbiologică față de LC-MS/MS) pot explica concentrațiile mai scăzute din conținutul colonic din studiul mai recent, la niveluri similare ale dozelor de tiamulin.

Tratamentul preventiv al unei populații mai mari de animale cu o doză scăzută, pe o perioadă de administrare lungă, a fost considerat ca reprezentând o expunere îndelungată, care ar putea selecta rezistența care ar fi observată în cele din urmă din punct de vedere clinic. Se poate specula că este posibil ca durata îndelungată a tratamentului cu o doză subterapeutică să fi contribuit la rezistența larg răspândită la pleuromutiline a speciei *Brachyspira*.

Cu toate acestea, CVMP a considerat că analizele FC/FD nu sunt concludente, deoarece nu există niciun criteriu FC/FD și nicio valoare de prag validată în mod specific pentru tiamulin și *B. hyodysenteriae*. Mai mult, simpla comparație a CMI cu concentrația din conținutul colonic nu a fost considerată relevantă. Aceste date nu au fost considerate esențiale.

Date clinice

Pentru a justifica regimul de dozaj pentru prevenție sau metafilaxie (când nu este asociată cu tratamentul), deținătorii autorizațiilor de punere pe piață vizate au furnizat date experimentale și referințe bibliografice.

Studiile istorice efectuate de Taylor, Burch și alții, la începutul anilor 1980, furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață Elanco, au analizat eficacitatea tiamulinului pentru prevenția semnelor

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.

clinice și eliminarea *B. hyodysenteriae* după infectarea artificială și pe teren. Unele comentarii generale asupra acestor studii se referă la lipsa raportării CMI; nu a existat o perioadă de urmărire după tratament, pentru a evalua recidivele după tratament; și, deși *B. hyodysenteriae* a fost izolată de la animalele tratate, numărul de prelevări și izolări nu a fost întotdeauna optim pentru a concluziona cu privire la eliminarea completă a patogenului.

În studiile experimentale efectuate de Taylor¹⁴, este important de reținut că *B. hyodysenteriae* a fost izolată post-mortem de la unele animale din grupul cu doza de 35 ppm și grupul cu doza de tiamulin de 40 ppm. S-a demonstrat astfel că aceste doze nu au prevenit complet instalarea *B. hyodysenteriae* la unii porci, deși semnele clinice și leziunile post-mortem ale dizenteriei au fost prevenite la porcii din experiment. Într-un alt studiu efectuat de Taylor¹⁵, au apărut recidive și *B. hyodysenteriae* a fost izolată de la unii porci din grupurile tratate cu tiamulin în timpul administrării medicației sau în perioada de observare după tratament. Chiar și la 160 ppm, *B. hyodysenteriae* a fost detectată în materiile fecale începând cu 10 zile de la întreruperea tratamentului.

În studiile efectuate pe teren citate de Burch¹⁶, în care a fost testată eficacitatea tiamulinului hidrogen fumarat la 20 și 30 ppm în furaje pe o perioadă de 4-6 săptămâni pentru prevenția și controlul dizenteriei porcine, la 30 ppm nu a mai fost identificată *B. hyodysenteriae*. În acest studiu nu s-a efectuat însă observarea după tratament.

Într-un studiu clinic efectuat pe teren în 2005, furnizat de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață SP Veterinaria și Cenavisa, purceii asimptomatici dintr-un efectiv infectat din Spania au fost tratați cu tiamulin în furaje într-o doză de 4 mg tiamulin (echivalent cu 5 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat sau 100 ppm)/kg g.c. administrat zilnic timp de 2 săptămâni și comparați cu un grup martor negativ. În timpul tratamentului, s-a observat o diferență semnificativă în incidența diareei între grupul tratat și un grup martor negativ. Cu toate acestea, diareea a reapărut în decursul unei săptămâni de la tratament. Recidivele au fost semnificativ mai frecvente în grupul tratat. Acest lucru este în concordanță cu rezultatele studiilor istorice menționate mai sus.

În acest studiu, sensibilitatea tulpinilor nu a fost testată, iar patogenul țintă nu a fost izolat nici la finalul studiului, nici la animalele cu recidivă. Prin urmare, se poate concluziona că acest regim de dozaj (echivalent cu 5 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 14 zile) a fost eficace în prevenirea apariției semnelor clinice, dar numai în perioada de tratament și împotriva unei tulpini cu sensibilitate necunoscută. Rezultatele acestui studiu au ilustrat faptul că utilizarea preventivă fără caracterizarea rezistenței sau sensibilității poate duce la eșec terapeutic. Este probabil ca acest regim de dozaj să nu elimine agentul cauzator și să favorizeze apariția rezistenței.

Ca urmare a unei proceduri de sesizare anterioare, utilizarea preventivă a fost aprobată ca parte a unui program ce a inclus și alte măsuri cu privire la management, având drept scop eradicarea sau controlul bolii. În plus, durata administrării a fost redusă la maximum 4 săptămâni. Literatura științifică furnizată de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a demonstrat că aceste planuri de eradicare au succes numai când sunt adoptate în cadrul unei abordări globale (gestionarea fermei, bunele practici de creștere a animalelor și igienă, dezinfectarea strictă, izolarea și caracterizarea patogenului, depopularea etc.), împreună cu o doză mai mare de tiamulin pentru o durată de tratament mai îndelungată decât cele aprobate în prezent. Prin urmare, aceste date nu au fost considerate ca fiind în sprijinul regimului de dozaj aprobat în prezent pentru prevenție sau metafilaxie (când nu este asociată cu tratamentul) care face obiectul acestei proceduri de sesizare.

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

În concluzie, nu au fost furnizate date clinice sau justificări care să susțină utilizarea tiamulinului pentru prevenția dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*, în orice doză. Un studiu clinic privind metafilaxia dizenteriei porcine (neasociată cu tratamentul) la o doză de 5 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic a demonstrat că acest regim de dozaj a fost eficient numai pentru prevenția temporară a semnelor clinice, însă nu pentru eradicarea patogenului, care este mai probabil să ducă la selecția pentru rezistența la pleuromutiline.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Introducere

Tiamulinul este un antibiotic care aparține grupului numit pleuromutiline. Aceste antibiotice sunt clasificate ca fiind antimicrobiene importante pentru medicina umană și antimicrobiene foarte importante în medicina veterinară, din cauza numărului limitat de opțiuni pentru tratamentul dizenteriei porcine.

Această procedură de sesizare vizează regimul de dozaj recomandat pentru prevenția sau metafilaxia (neasociată cu tratamentul) dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tiamulin hidrogen fumarat, prezentate sub formă de premix pentru furaje medicamentate și pulbere orală pentru administrarea în furaje la porcine.

Evaluarea beneficiului

Regimurile de dozaj autorizate în prezent pentru tratamentul și metafilaxia concomitentă asociată a dizenteriei la porcine nu au făcut obiectul sesizării, iar datele în sprijinul eficacității nu au fost evaluate. În consecință, raportul beneficiu-risc al acestor regimuri de dozaj este considerat în continuare pozitiv.

Pe baza datelor preclinice și clinice disponibile, regimurile de dozaj de 2 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 2-4 săptămâni sau timp de 2-6 săptămâni și 5 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 5-14 zile sunt eficiente doar temporar pentru prevenirea semnelor clinice ale dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*. Nu s-a putut demonstra că aceste regimuri de dozaj asigură eradicarea patogenului. Dimpotrivă, recidivele observate după tratament ar putea explica parțial selecția pentru rezistență sau pentru o CMI crescută în tulpinile expuse la tiamulin.

Nu s-au furnizat date care să demonstreze beneficiul regimurilor de dozaj vizate ca parte a unui plan de eradicare. Doar dozele mai mari de tratament pe perioade mai îndelungate, în combinație cu măsuri suplimentare (precum gestionarea fermei, bunele practici de creștere a animalelor și igienă, dezinfectarea strictă, izolarea și caracterizarea patogenului, depopularea etc.), au fost utilizate pentru a elimina complet *B. hyodysenteriae* din fermele infectate.

Evaluarea riscurilor

Calitatea, siguranța animalului țintă, siguranța utilizatorului, siguranța consumatorului și riscul de mediu asociate medicamentelor de uz veterinar vizate nu au fost evaluate în această procedură de sesizare.

A fost identificat un risc cu privire la regimurile de dozaj pentru prevenție sau metafilaxie (când nu este asociată cu tratamentul), care pot fi insuficiente pentru protecția sănătății animalelor și care, în plus, ar putea contribui la dezvoltarea rezistenței la antimicrobiene. Pe baza datelor disponibile, *B. hyodysenteriae* nu a putut fi eliminată de la porcii infectați după administrarea tiamulinului în regimurile de dozaj aprobate în prezent pentru prevenție sau metafilaxie (când nu este asociată cu tratamentul), ceea ce duce la eșecul terapeutic și favorizează apariția rezistenței.

Sensibilitatea scăzută a izolatelor *B. hyodysenteriae* la tiamulin reprezintă un motiv de îngrijorare, deoarece există doar un număr limitat de antimicrobiene disponibile pentru tratamentul dizenteriei porcine, iar rezistența larg răspândită la pleuromutiline ar reprezenta o amenințare pentru sănătatea porcinelor.

Evaluarea extinsă a literaturii de specialitate a indicat numeroase cazuri de rezistență în Europa și în toată lumea în ultimii 20 de ani. A fost observată o tendință semnificativă în reducerea sensibilității în timp. De asemenea, este în creștere prevalența tulpinilor multirezistente. Cunoscând faptul că dezvoltarea rezistenței *B. hyodysenteriae* apare treptat, populațiile cu sensibilitate scăzută prezintă riscul de continuare a selecției bacteriilor cu rezistență ridicată. Expunerea repetată la concentrații subinhibitorii de tiamulin duce la dezvoltarea rezistenței clinice. Aceste regimuri de dozaj corespund unui grup de tratament cu administrare orală pentru prevenția bolii cu o doză scăzută, pe o perioadă îndelungată, care va expune direct microflora aparatului digestiv, primul rezervor cu risc în timpul tratamentului.

Utilizarea pleuromutilinelor la animale selectează gena cfr a multirezistenței la *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicină (MRSA), inclusiv MRSA asociat efectivelor de animale (LA-MRSA), ceea ce reprezintă un pericol cu relevanță zoonotică. Gena cfr mediază rezistența încrucișată la oxazolidinone. De asemenea, au fost identificate alte gene vizate ale rezistenței, precum vga, care conferă rezistență la streptogramina A. Trebuie reținut faptul important că genele vga și cfr pot fi localizate în elementele genetice mobile și, de aceea, sunt transferabile între bacterii și specii bacteriene diferite.

În concluzie, aceste observații validează necesitatea urgentă de a reduce riscul de rezistență la acest antimicrobian de importanță critică, pentru a-i menține eficacitatea.

Măsuri de gestionare sau de reducere a riscurilor

Pentru a limita presiunea de selecție a bacteriilor, trebuie evitată utilizarea nenecesară. Limitarea utilizării tiamulinului cu administrare orală la porcine împotriva dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* în tratamentul și metafilaxia bolii în regimurile de dozaj autorizate în prezent ar reduce riscul de selecție a bacteriilor rezistente fără a împiedica utilizarea eficace a acestor medicamente pentru această indicație.

Evaluare și concluzii privind raportul beneficiu-risc

Tiamulinul cu administrare orală este considerat un medicament eficace împotriva mai multor boli la porcine și, de asemenea, un antimicrobian important în tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae*. Perioadele extinse de utilizare a substanței în doze subterapeutice pentru prevenție sau metafilaxie (neasociată cu tratamentul) prezintă un risc din perspectiva rezistenței și nu ar fi justificabile din punct de vedere științific, luând în considerare epidemiologia bolii, precum și conștientizarea actuală a necesității de a combina întotdeauna utilizarea antibioticelor cu măsurile sanitare adecvate.

Cu condiția ca regimurile de dozaj pentru prevenție sau metafilaxie (neasociată cu tratamentul) să fie eliminate, iar utilizarea să fie limitată la tratamentul și metafilaxia dizenteriei porcine în regimurile de dozaj autorizate în prezent pentru tratament, raportul beneficiu-risc al medicamentelor de uz veterinar care conțin tiamulin hidrogen fumarat prezentate sub formă de premix pentru furaje medicamentate și pulbere orală pentru administrarea în furaje la porcine poate fi considerat în continuare ca fiind pozitiv.

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, a etichetării și a prospectului

Întrucât

- datele disponibile au demonstrat că regimurile de dozaj de 2 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 2-4 săptămâni sau timp de 2-6 săptămâni și 5 mg tiamulin sub formă de hidrogen fumarat/kg g.c. administrat zilnic timp de 5-14 zile sunt eficiente doar temporar pentru prevenirea semnelor clinice ale dizenteriei porcine;
- a fost observată o tendință semnificativă în reducerea sensibilității *B. hyodysenteriae* la tiamulin în timp și a fost identificat un risc de selecție a tulpinilor rezistente;
- pentru a limita presiunea de selecție a bacteriilor, trebuie evitată utilizarea nenecesară a tiamulinului cu administrare orală la porcine;
- CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc rămâne pozitiv pentru medicamentele din cadrul acestei proceduri, sub rezerva introducerii modificărilor în informațiile referitoare la medicament;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tiamulin hidrogen fumarat prezentate sub formă de premix pentru furaje medicamentate și pulbere orală pentru administrarea în furaje la porcine, conform Anexei I, pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în anexa III.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Porcine:

Pentru tratamentul și metafilaxia, atunci când boala este prezentă în efectiv, dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului. [...]

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Ștergeți, unde este cazul, orice recomandare specifică privind posologia (diferită de doza de tratament) referitoare la prevenția sau metafilaxia dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*.

Înlocuiți, unde este cazul, recomandările pentru „tratament” sau „tratament și prevenție” cu „tratament și metafilaxie”.

4.11 Timp (timpi) de așteptare

Ștergeți, unde este cazul, orice timp de așteptare specific referitor la prevenția sau metafilaxia dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*.

Etichetare

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Porcine:

Pentru tratamentul și metafilaxia, atunci când boala este prezentă în efectiv, dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului. [...]

7. MOD ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ștergeți, unde este cazul, orice recomandare specifică privind posologia (diferită de doza de tratament) referitoare la prevenția sau metafilaxia dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*.

Înlocuiți, unde este cazul, recomandările pentru „tratament” sau „tratament și prevenție” cu „tratament și metafilaxie”.

8. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Ștergeți, unde este cazul, orice timp de așteptare specific referitor la prevenția sau metafilaxia dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*.

Prospectul

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Porcine:

Pentru tratamentul și metafilaxia, atunci când boala este prezentă în efectiv, dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* sensibilă la tiamulin. Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului. [...]

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ștergeți, unde este cazul, orice recomandare specifică privind posologia (diferită de doza de tratament) referitoare la prevenția sau metafilaxia dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*.

Înlocuiți, unde este cazul, recomandările pentru „tratament” sau „tratament și prevenție” cu „tratament și metafilaxie”.

10. TIMP (TIMPI) DE AȘTEPTARE

Ștergeți, unde este cazul, orice timp de așteptare specific referitor la prevenția sau metafilaxia dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae*.