

Príloha I

**Zoznam názvov, lieková forma, sila veterinárneho lieku,
druhy zvierat, cesta podania, držiteľia rozhodnutia
o registrácii v členských štátoch**

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rakúsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, králiky	Perorálne
Rakúsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, králiky	Perorálne
Rakúsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel- Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Belgicko	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Belgicko	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Perorálny prášok	Ošípané	Perorálne
Belgicko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Belgicko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Bulharsko	Farma SIS Ltd., ul. "San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/1000 g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá	Perorálne
Bulharsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Cyprus	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντιδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικσμα για χοίρους	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Liečivý premix	Ošípané	Perorálne
Cyprus	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Liečivý premix	Ošípané	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Cyprus	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Liečivý premix	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Česká republika	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Perorálny prášok	Ošípané, kurčatá, morky	Perorálne
Česká republika	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Česká republika	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Česká republika	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Perorálny prášok na použitie v liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky	Perorálne
Česká republika	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Česká republika	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Dánsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Fínsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Perorálny prášok	Ošípané	Perorálne
Francúzsko	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamentueux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	6.5 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, králiky	Perorálne
Francúzsko	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etrich, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	6.5 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, králiky	Perorálne
Francúzsko	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamentueux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	16.2 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Francúzsko	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	81 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošipané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Nemecko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Prášok	Ošipané	Perorálne
Nemecko	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	250 mg/g	Granulát	Ošipané, kurčatá, morky	Perorálne
Nemecko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivého krmiva	Ošipané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Grécko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμιγμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivého krmiva	Ošipané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Grécko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivého krmiva	Ošipané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Maďarsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógypremixon sertések számára A.U.V.	Tiamulín (akohydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Írsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulín (akohydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Írsko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulín (akohydrogénfumarát)	20 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Taliansko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulín (akohydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Taliansko	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulín (akohydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, králiky	Perorálne
Taliansko	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulín (akohydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Malta	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Holandsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor geneesmiddelen voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Poľsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Poľsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Portugalsko	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (porcos de engorda)	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Portugalsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi ako granulovaný prášok	Ošípané	Perorálne
Portugalsko	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.	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi ako granulovaný prášok	Ošípané, králiky	Perorálne
Portugalsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	800 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi ako granulovaný prášok	Ošípané	Perorálne
Portugalsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Liečivý premix do liečivého krmiva	Ošípané	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Portugalsko	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Liečivý premix do liečivého krmiva	Ošípané	Perorálne
Portugalsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Portugalsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Liečivý premix do liečivého krmiva	Ošípané, kurčatá	Perorálne
Portugalsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Liečivý premix do liečivého krmiva	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Rumunsko	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Rumunsko	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	800 mg/g	Premix	Ošípané, kurčatá	Perorálne
Rumunsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Rumunsko	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	800 mg/g	Premix	Ošípané	Perorálne
Rumunsko	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	800 mg/g	Premix	Ošípané, kurčatá, morky	Perorálne
Slovenská republika	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá	Perorálne
Slovenská republika	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Račianska 153, 831 53 Bratislava Slovak republic	Tiamvet 100 mg/g premix na medikáciu krmiva pre ošípané	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, králiky	Perorálne
Španielsko	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Španielsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Španielsko	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi ako granulovaný prášok	Ošípané, králiky	Perorálne
Španielsko	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi ako jemný biely prášok	Ošípané, králiky	Perorálne
Španielsko	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Španielsko	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi ako granulovaný prášok	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Španielsko	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Španielsko	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 100 mg/g Premezcla medicamentosa para cerdos	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi ako granulovaný prášok	Ošípané	Perorálne
Španielsko	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Španielsko	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	800 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi ako granulovaný prášok	Ošípané	Perorálne

Členský štát EÚ/EHP	Držiteľ rozhodnutia o registrácii	Názov	INN	Sila	Lieková forma	Druhy zvierat	Cesta podania
Španielsko	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané	Perorálne
Spojené kráľovstvo	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Spojené kráľovstvo	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	20 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne
Spojené kráľovstvo	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	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	800 mg/g	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky	Perorálne
Spojené kráľovstvo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulín (ako hydrogénfumarát)	100 g/kg	Premix do liečivej krmnej zmesi	Ošípané, kurčatá, morky, králiky	Perorálne

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmien v súhrne charakteristických vlastností lieku

Celkové zhrnutie vedeckého hodnotenia veterinárnych liekov obsahujúcich tiamulín hydrogenfumarát dodávaných ako premix do liečivej krmnej zmesi a perorálny prášok na použitie v krmive na podávanie ošipánym (pozri prílohu I)

1. Úvod

Tiamulín je bakteriostatické polosyntetické antibiotikum, ktoré patrí do triedy pleuromutilínov a pôsobí na ribozomálnej úrovni, kde inhibuje syntézu bakteriálnych proteínov. Používa sa len vo veterinárnej medicíne. Tiamulín vykazuje *in vitro* účinok proti druhu *Mykoplasma* u ošipáných a vtákov, ako aj proti grampozitívnym aeróbom (streptokoky a stafylokoky), anaeróbom (klostrídie), gramnegatívnym anaeróbom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) a gramnegatívnym aeróbom (*Actinobacillus pleuropneumoniae* a *Pasteurella multocida*).

Tiamutín 10 % premix do liečivej krmnej zmesi obsahuje 100 mg/g tiamulín hydrogenfumarátu, v Belgicku je povolený od 28. augusta 2006 a uvádza ho na trh spoločnosť VMD NV. V roku 2010 bol liek predmetom konania o postúpenej veci výboru CVMP (EMA/V/A/042)¹ podľa článku 34 smernice 2001/82/ES, v dôsledku čoho sa u ošipáných odporúčala nasledujúca indikácia a príslušný režim dávkovania:

„Na liečbu a prevenciu dyzentérie ošipáných na úrovni stáda spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* citlivým na tiamulín. Prítomnosť ochorenia v stáde je potrebné stanoviť pred použitím. [...]”

Liečebná dávka je 5-10 mg tiamulín hydrogenfumarátu (čo zodpovedá 4,05-8,1 mg bázy tiamulínu) na kg telesnej hmotnosti denne podávaná počas 7 až 10 po sebe nasledujúcich dní.

Na prevenciu dyzentérie ošipáných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* je dávka 2 mg tiamulín hydrogenfumarátu (čo zodpovedá 1,62 mg bázy tiamulínu) na kg telesnej hmotnosti denne podávaná počas 2 až 4 týždňov.

Vetmulin 100 g/kg premix do liečivej krmnej zmesi bol povolený decentralizovaným postupom (BE/V/0020/001), pričom referenčným členským štátom bolo Belgicko. Žiadosť bola predložená v súlade s článkom 13 ods. 1 smernice 2001/82/ES (generická žiadosť), pričom ako referenčný liek bol uvedený Tiamutin 10 % premix do liečivej krmnej zmes povolený v Belgicku.

Pokiaľ ide o liek Vetmulin 100 g/kg premix do liečivej krmnej zmesi, ktorý je povolený v Belgicku, vyššie uvedená indikácia je „liečba a metafylaxia“ (výraz „prevencia“ akceptovaný pre referenčný liek Tiamutin 10 % premix má v aktuálnom použití význam výrazu „metafylaxia“).

V roku 2019, počas postupu na predĺženie povolenia pre generický liek Vetmulin 100 g/kg premix do liečivej krmnej zmesi, Belgicko identifikovalo problém, ktorý by si vyžadoval prehodnotenie povoleného dávkovacieho režimu pre metafylaxiu (ak nie je spojená s liečbou) dyzentérie ošipáných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* citlivým na tiamulín, t. j. nízku dávku s dlhodobým podávaním (2 mg tiamulín hydrogenfumarátu (čo zodpovedá 1,62 mg bázy tiamulínu) na kg telesnej hmotnosti denne podávanú počas 2 až 4 týždňov).

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](#)

Podľa najnovšej odbornej literatúry²³⁴⁵⁶ sa distribúcia minimálnej inhibičnej koncentrácie (MIC) *B. hyodysenteriae* zmenila od prvého povolenia referenčného lieku a boli hlásené multirezistentné kmene mikroorganizmu *B. hyodysenteriae*. To spochybňuje primeranosť odporúčaného dávkovacieho režimu na prevenciu alebo metafylaxiu (nesúvisiacu s liečbou) dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae*.

Okrem toho, podľa diskusného dokumentu výboru CVMP o používaní pleuromutilínov (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-rev. 1)⁷ „trvanie liečby sa má obmedziť na čas potrebný na vyliečenie chorôb“. Vzhľadom na rozšírenú rezistenciu druhu *Brachyspira* na pleuromutilín, dlhodobé podávanie na metafylaxiu alebo prevenciu (ak nie je spojená s liečbou) a veľmi nízku dávku bolo znepokojujúce riziko selekcie antimikrobiálnej rezistencie.

Na základe uvedených informácií Belgicko usúdilo, že dávkovací režim na prevenciu alebo metafylaxiu (ak nie je spojená s liečbou) už nie je vhodný a môže mať vplyv na pomer prínosu a rizika týchto liekov.

Konštatovalo sa, že v členských štátoch EÚ je uvedený dávkovací režim schválený aj pre niekoľko veterinárnych liekov obsahujúcich tiamulín hydrogénfumarát vo forme premixu do liečivej krmnej zmesi a perorálneho prášku na použitie v krmive na podávanie ošipánym.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti a nevyhnutnosť prijať opatrenia na úrovni EÚ Belgicko usúdilo, že v záujme ochrany zdravia zvierat v Únii je potrebné predložiť túto záležitosť výboru CVMP.

Výbor CVMP bol požiadaný, aby preskúmal odporúčané dávkovanie pre metafylaxiu (alebo prevenciu) dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* pre uvedené veterinárne lieky a aby odporučil, či pomer prínosu a rizika zostáva pre túto indikáciu a dávkovanie pozitívny a či sa majú povolenia na uvedenie na trh pre uvedené lieky mali ponechať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

2. Diskusia o dostupných údajoch

Pre veterinárne lieky, ktoré sú zahrnuté do tohto konania o postúpenej veci, sa odporúčaná dávka na prevenciu alebo metafylaxiu (ak nie je spojená s liečbou) pohybuje v rozsahu od 2 do 5 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne po dobu 5 dní až 6 týždňov. Jeden liek má vyššiu dávku na prevenciu 7,5 až 10 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne po dobu 21 dní. Dávka odporúčaná na liečbu (a súvisiacu súbežnú metafylaxiu) sa pohybuje v rozsahu od 4 do 10 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne po dobu až 10 dní. Dávka 2 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti zodpovedá miere inklúzie v krmive 38,5 ppm, keď sa uvažuje príjem krmiva 50 gramov na 10 kg telesnej hmotnosti.

Niekoľko držiteľov povolenia na uvedenie na trh poskytlo na podporu indikácií a dávkovacích režimov, ktorých sa týka toto konanie o postúpenej veci, chránené predklinické a klinické údaje, údaje o citlivosti *B. hyodysenteriae* na tiamulín a tiež publikovanú odbornú literatúru.

² Card, R.M. et al. (2018) Identification of a new antimicrobial resistance gene provides fresh insights into pleuromutilin resistance in *Brachyspira hyodysenteriae*, aetiological agent of swine dysentery. *Front Microbial* **9**, 1183.

³ Hampson, D.J. et al. (2019) Antimicrobial resistance in *Brachyspira* - An increasing problem for disease control. *Veterinary Microbiology* **229**, 59-71.

⁴ Massacci, F.R. et al. (2018) Multiresistant *Brachyspira hyodysenteriae* shedding by pigs during the fattening period. *Vet Rec* **183** (8), 264.

⁵ Rugna G. et al. (2015) Sequence types and pleuromutilin susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* isolates from Italian pigs with swine dysentery: 2003-2012. *The Veterinary Journal*, **203**, 115-119.

⁶ Van Duijkeren, E. et al. (2014) Pleuromutilins: use in food-producing animals in the European Union, development of resistance and impact on human and animal health. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **69** (8), 2022-2031.

⁷ CVMP Reflection paper on use of pleuromutilins in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1) – [link](#)

Údaje o rezistencii

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh poskytli chránené údaje o stanovení minimálnych inhibičných koncentrácií tiamulínu proti *B. hyodysenteriae*, ako aj niekoľko vedeckých publikácií o mechanizmoch rezistencie. Výbor CVMP usúdil, že údaje o citlivosti z publikovanej literatúry zahŕňajúcej správy o rezistencii v Európe a na celom svete napriek rozdielom v metodikách a interpretáciách dokazujú stúpajúce minimálne inhibičné koncentrácie. K dispozícii bolo niekoľko správ opisujúcich mechanizmy rezistencie, najmä gén *tva* (A), ktorý nedávno objavil Card *a kol.* (2018)⁸; a korelácia prítomnosti determinantov rezistencie so zvýšenými minimálnymi inhibičnými koncentraciami, ktoré opísal Hampson *a kol.* (2019)⁹. Hoci pred nedávnym kruhovým skúšaním v rámci EÚ, ktorý vykonal Stubberfield *a kol.*, neboli k dispozícii žiadne validované kritériá mikrobiologickej interpretácie a žiadny test citlivosti na antibiotiká, (2020)¹⁰, mnohé správy preukázali tendenciu stúpania minimálnych inhibičných koncentrácií v priebehu času.

Podľa Pringleho *a kol.* (2012)¹¹ sa u druhu *Brachyspira* postupne rozvíja znížená citlivosť na tiamulín. Autor preto usúdil, že na účely monitorovania je dôležitejšie posúdiť rezistenciu na nízkej úrovni (alebo zníženú citlivosť) ako nájsť izoláty s najvyššími minimálnymi inhibičnými koncentraciami, pretože rezistencia na nízkej úrovni by mohla byť prvým krokom k vyšším minimálnym inhibičným koncentraciám. V monitorovacej štúdii uskutočnenej vo Švédsku počas dlhého obdobia s rovnakou metodikou boli hlásené prípady klinických zlyhaní spojených s rezistenciou.

Niektorí držiteľia povolenia na uvedenie na trh okrem toho poskytli údaje o citlivosti pochádzajúce z ich vlastnej zbierky európskych izolátov. Zatiaľ čo niektoré z nich boli nedávne (2016) a iné nie (2005) a obidva mali obmedzenú veľkosť (34, resp. 30 izolátov), zaznamenal sa široký rozsah MIC, 0,25 až > 16 µg/ml; túto variabilitu treba mať na pamäti pri diskusii o farmakokinetických/farmakodynamických modeloch.

Tieto pozorovania celkovo potvrdzujú, že napriek nedostatočnej porovnateľnosti medzi výsledkami, pretože až do roku 2020 neexistovali harmonizované metódy na kultiváciu, testovanie antimikrobiálnej citlivosti a interpretáciu výsledkov (hraničné hodnoty a kritické body), nemožno poprieť zvýšenie a variabilitu MIC spolu s vysokým percentom nedivokého typu izolátov. Okrem toho, nedávno sa preukázali rôzne mechanizmy rezistencie, ako napríklad gén *tva* (A). Jedným z dôvodov tohto zníženia citlivosti *B. hyodysenteriae* na tiamulín môže byť súčasné používanie veterinárnych liekov, najmä v nízkych dávkach a dlhý čas (pozri nižšie, časť Predklinické údaje).

Predklinické údaje

Na odôvodnenie indikácie prevencie alebo metafylaxie (ak nie je spojená s liečbou) a príslušného dávkovacieho režimu 2 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne počas 2 až 4 týždňov alebo 5 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne po dobu 14 dní predložili dotknutí držiteľia povolenia na uvedenie na trh experimentálne údaje a bibliografické odkazy.

Mechanizmus účinku tiamulínu bol náležite opísaný, ako aj mechanizmy rezistencie.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh, SP Veterinaria a Cenavisa, predložili chránenú farmakokinetickú štúdiu uskutočnenú v roku 2005 na ošipáných, ktoré dostávali liečivé krmivo (286 ppm tiamulín

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

hydrogénfumarátu) dvakrát denne, čo zodpovedá dávke 10 mg tiamulínu ako hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne počas 14 po sebe nasledujúcich dní. Táto liečebná dávka je 2 až 5-krát vyššia ako schválená preventívna dávka. Tiamulín bol prítomný v obsahu hrubého čreva všetkých 8 zvierat v rozmedzí 0,423 – 0,599 µg bázy tiamulínu na gram. Na predikciu účinnosti boli predložené údaje o citlivosti pre *B. hyodysenteriae* a vykonala sa farmakokinetická/farmakodynamická analýza. Údaje o citlivosti *B. hyodysenteriae* boli zhromaždené v roku 2005, ale všetky podrobnosti o pôvode izolátov neboli neznáme (dátum, zemepisná oblasť a zvieratá). Vypočítali sa MIC citlivých kmeňov: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml a MIC₉₀ = 1 µg/ml. Koncentrácie v obsahu hrubého čreva merané validovanou kvapalinovou chromatografiou s metódou tandemovej hmotnostnej spektrometrie (LC-MS/MS) neprešli MIC₉₀ izolátov vzorky *B. hyodysenteriae*.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Elanco, predložil ďalšiu farmakokinetickú/farmakodynamickú analýzu, ktorú publikovali Burch a Hammer (2013)¹² na základe údajov zo starej štúdie rezíduí, ktorú uskutočnil Anderson (1994)¹³. Koncentrácie tiamulínu v obsahu hrubého čreva stanovené mikrobiologickou metódou boli merané v 3 skupinách po 5 ošípaných kŕmených krmivom obsahujúcim tiamulín v dávke 38,5, 110 a 220 ppm alebo 2, 6,6 a 13,2 mg na kg telesnej hmotnosti denne. Koncentrácie v obsahu hrubého čreva boli pod limitom kvantifikácie 38,5 ppm (odhadovaná autormi na 0,99 µg/g), 2,84 µg/g pri 110 ppm a 8,05 µg/g pri 220 ppm. Podľa autorov by sa mohlo očakávať, že tiamulín pri 38,5 ppm v krmive bude inhibičný voči väčšine izolátov divého typu *B. hyodysenteriae*, t. j. s MIC do 0,5 µg/ml.

Rôzne metódy dávkovania (mikrobiologická analýza *versus* LC-MS/MS) môžu vysvetliť nižší obsah koncentrácií v obsahu hrubého čreva v novšej štúdii pri podobných hladinách dávky tiamulínu.

Preventívna liečba veľkej populácie zvierat nízkou dávkou po dlhú dobu podávania sa považovala za veľkú expozíciu, ktorá by selektovala rezistenciu, ktorá sa nakoniec bude pozorovať klinicky. Mohlo by sa teoretizovať, že dlhé trvanie liečby subterapeutickou dávkou môže prispieť k rozšírenej rezistencii druhu *Brachyspira* na pleuromutín.

Výbor CVMP však usúdil, že farmakokinetické/farmakodynamické analýzy nie sú presvedčivé, pretože neexistuje žiadne farmakokinetické/farmakodynamické kritérium a žiadna prahová hodnota validovaná konkrétne pre tiamulín a *B. hyodysenteriae*. Jednoduché porovnanie hodnôt MIC s koncentráciou v obsahu hrubého čreva sa navyše nepovažovalo za relevantné. Tieto údaje sa nepovažovali za kľúčové.

Klinické údaje

Na odôvodnenie dávkovacieho režimu na prevenciu alebo metafylaxiu (ak nie je spojená s liečbou) predložili dotknutí držiteľia povolenia na uvedenie na trh experimentálne údaje a bibliografické odkazy.

V historických štúdiách Taylora, Burcha a ďalších zo začiatku 80. rokov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Elanco, sa skúmala účinnosť tiamulínu na prevenciu klinických príznakov a vylučovania *B. hyodysenteriae* po umelej infekcii a v teréne. Podľa niektorých všeobecných pripomienok k týmto štúdiám neboli hlásené žiadne minimálne inhibičné koncentrácie; po liečbe nebolo žiadne obdobie sledovania, aby sa mohli posúdiť relapsy po liečbe; a hoci bol mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* izolovaný z liečených zvierat, počet odberov vzoriek a izolácie neboli vždy optimálne na vyvodenie záveru o úplnej eliminácii patogénu.

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.

Je dôležité poznamenať, že v experimentálnych štúdiách, ktoré uskutočnil Taylor¹⁴, bol mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* izolovaný z niektorých zvierat liečených v skupinách s dávkou 35 ppm a 40 ppm tiamulínu post-mortem. Tým sa preukázalo, že tieto dávky úplne nezabránili usídleniu *B. hyodysenteriae* u niektorých ošípaných, hoci sa zabránilo klinickým príznakom a postmortálnym léziám experimentálnej dyzentérie ošípaných. V inej štúdii, ktorú uskutočnil Taylor¹⁵, došlo k relapsom a mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* bol izolovaný u niektorých ošípaných v skupinách liečených tiamulínom počas liečby alebo v období pozorovania po liečbe. Dokonca pri 160 ppm bol mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* detegovaný vo výkaloch už 10 dní po ukončení liečby.

V terénnych štúdiách, ktoré citoval Burch¹⁶, v ktorých sa účinnosť tiamulín hydrogénfumarátu testovala pri 20 a 30 ppm v krmive na prevenciu a kontrolu dyzentérie ošípaných počas 4 až 6 týždňov, pri 30 ppm sa nezistil žiadny mikroorganizmus *B. hyodysenteriae*. V tomto skúšaní sa však neuskutočnilo pozorovanie po liečbe.

V klinickej terénnej štúdii uskutočnenej v roku 2005, ktorú predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, SP Veterinaria a Cenavisa, boli asymptomatické prasiatka z infikovaného španielskeho stáda liečené tiamulínom v krmive v dávke 4 mg tiamulínu (čo zodpovedá 5 mg tiamulínu ako hydrogénfumarátu alebo 100 ppm) na kg telesnej hmotnosti denne počas 2 týždňov a porovnali sa s negatívnou kontrolnou skupinou. Počas liečby sa pozoroval významný rozdiel vo výskyte hnačky medzi liečenou skupinou a negatívnou kontrolnou skupinou. Hnačka sa však obnovila počas jedného týždňa po liečbe. Relapsy boli významne častejšie v liečenej skupine. Je to v súlade s výsledkami uvedených historických štúdií.

V tejto štúdii sa citlivosť kmeňov netestovala a cieľový patogén sa neizoloval ani na konci štúdie ani u relapsujúcich zvierat. Preto sa mohlo dospieť k záveru, že tento dávkovací režim (zodpovedajúci 5 mg tiamulínu ako hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne po dobu 14 dní) bol účinný na prevenciu výskytu klinických príznakov, ale iba počas obdobia liečby a proti kmeňu neznámej citlivosti. Výsledky tejto štúdie ukazujú, že preventívne použitie bez charakterizácie rezistencie alebo citlivosti môže viesť k neúspešnosti liečby. Je pravdepodobné, že tento dávkovací režim neeliminuje pôvodcu ochorenia a podporuje vznik rezistencie.

Na základe predchádzajúceho konania o postúpenej veci bolo preventívne použitie schválené ako súčasť programu vrátane ďalších opatrení týkajúcich sa manažmentu zameraného na eradikáciu alebo kontrolu choroby. Okrem toho sa dĺžka podávania znížila na maximálne 4 týždne. Odborná literatúra, ktorú predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, preukázala, že tieto plány eradikácie sú úspešné, iba ak sa uskutočňujú na základe globálneho prístupu (manažment na farme, správne chovateľské a hygienické postupy, prísna dezinfekcia, izolácia a charakterizácia patogénu, depopulácia atď.) spolu s vyššou dávkou tiamulínu po dlhšiu dobu liečby, ako je v súčasnosti schválená. Preto sa tieto údaje nepovažovali za podporu v súčasnosti schváleného dávkovacieho režimu na prevenciu alebo metafylaxiu (ak nie je spojená s liečbou), ktorých sa týka toto konanie o postúpenej veci.

Teda neboli predložené žiadne klinické údaje ani odôvodnenia, ktoré by podporovali použitie tiamulínu na prevenciu dyzentérie ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* v akejkoľvek dávke. Klinická štúdia metafylaxie dyzentérie ošípaných (nesúvisiacej s liečbou) v dávke 5 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne preukázala, že tento dávkovací

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

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

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

režim bol účinný iba na dočasnú prevenciu klinických príznakov, ale nie na eradikáciu patogénu, ktorá by pravdepodobne viedla k selekcii rezistencie na pleuromutilín.

3. Posúdenie prínosu a rizika

Úvod

Tiamulín je antibiotikum, ktoré patrí do skupiny pleuromutilínov. Tieto antibiotiká sú klasifikované ako antimikrobiálne látky dôležité v humánnej medicíne a ako antimikrobiálne látky veľmi dôležité vo veterinárnej medicíne vzhľadom na obmedzený počet možností liečby dyzentérie ošípaných u ošípaných.

Toto konanie o postúpenej veci sa týka odporúčaného dávkovacieho režimu na prevenciu alebo metafylaxiu (nesúvisiacu s liečbou) dyzentérie ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* pre veterinárne lieky obsahujúce tiamulín hydrogénfumarát, dodávané ako premix do liečivej krmnej zmesi a perorálny prášok na použitie v krmive pre ošípané.

Posúdenie prínosu

V súčasnosti schválené dávkovacie režimy na liečbu a súvisiacu súbežnú metafylaxiu dyzentérie ošípaných boli mimo pôsobnosti tohto konania a podporné údaje o účinnosti neboli vyhodnotené. Z tohto dôvodu sa pomer prínosu a rizika týchto dávkovacích režimov naďalej považuje za pozitívny.

Na základe dostupných predklinických a klinických údajov sú dávkovacie režimy 2 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne počas 2 až 4 alebo 2 až 6 týždňov a 5 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kg telesnej hmotnosti denne počas 5 až 14 dní účinné iba dočasne na prevenciu klinických príznakov dyzentérie ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae*. Nemohlo sa preukázať, že tieto dávkovacie režimy zabezpečia eradikáciu patogénu. Naopak, pozorované relapsy po liečbe by mohli čiastočne vysvetliť selekciu rezistencie alebo zvýšené minimálne inhibičné koncentrácie u kmeňov vystavených tiamulínu.

V rámci plánu eradikácie neboli predložené žiadne údaje na preukázanie prínosu príslušných dávkovacích režimov. Na úplnú elimináciu mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* z infikovaných fariem sa použili iba vyššie liečebné dávky po dlhšiu dobu v kombinácii s ďalšími opatreniami (ako je manažment na farme, správne chovateľské a hygienické postupy, prísna dezinfekcia, izolácia a charakterizácia patogénu, depopulácia atď.).

Posúdenie rizika

V tomto konaní o postúpenej veci sa neposudzovala kvalita, bezpečnosť cieľových zvierat, bezpečnosť používateľov, bezpečnosť spotrebiteľov ani riziko pre životné prostredie v súvislosti s dotknutými veterinárnymi liekmi.

Bolo zistené riziko týkajúce sa dávkovacích režimov na prevenciu alebo metafylaxiu (ak nie je spojená s liečbou), ktoré môžu byť nedostatočné na ochranu zdravia zvierat a navyše by mohli prispieť k rozvoju antimikrobiálnej rezistencie. Na základe dostupných údajov nebolo možné eliminovať mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* z infikovaných ošípaných po podaní tiamulínu v dávkovacích režimoch, ktoré sú v súčasnosti schválené na prevenciu alebo metafylaxiu (ak nie je spojená s liečbou), čo vedie k neúspešnosti liečby a podporuje vznik rezistencie.

Znížená citlivosť izolátov *B. hyodysenteriae* na tiamulín je dôvodom na obavy, pretože na liečbu dyzentérie ošípaných je k dispozícii iba obmedzený počet antimikrobiálnych látok a rozšírená rezistencia na pleuromutilíny by predstavovala hrozbu pre zdravie ošípaných.

Rozsiahly prehľad literatúry poukázal na početné prípady rezistencie v Európe a na celom svete za posledných 20 rokov. V priebehu času sa pozoroval významný trend znižovania citlivosti. Zvyšuje sa tiež prevalencia kmeňov s multiliekovou rezistenciou. Keďže k rozvoju rezistencie mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* dochádza postupne, populácie so zníženou citlivosťou sú vystavené riziku ďalšej selekcie vysoko rezistentných baktérií. Opakované vystavenie subinhibičným koncentráciám tiamulínu vedie k rozvoju klinickej rezistencie. Tieto dávkovacie režimy zodpovedajú perorálnej liečbe skupín na prevenciu ochorenia pri nízkej dávke po dlhú dobu, čo počas liečby priamo vystaví riziku mikrobiotu tráviaceho traktu, hlavného rezervoára.

Pri použití pleuromutilínu u zvierat sa selektuje gén multiliekovej rezistencie cfr u mikroorganizmu *Staphylococcus aureus* rezistentného na meticilín (MRSA) vrátane MRSA súvisiaceho s dobytkom (LA-MRSA), čo je nebezpečenstvo zoonotického významu. Gén cfr sprostredkováva krížovú rezistenciu voči oxazolidinónom. Boli identifikované aj ďalšie príslušné gény rezistencie, ako napríklad vga, ktorý spôsobuje rezistenciu voči streptogramínu A. Treba poznamenať, že gény vga a cfr sa môžu nachádzať v mobilných genetických prvkoch, a preto sú prenosné medzi baktériami a rôznymi bakteriálnymi druhmi.

Tieto pozorovania celkovo potvrdzujú naliehavú potrebu znížiť riziko rezistencie voči tejto veľmi dôležitej antimikrobiálnej látke, aby sa zachovala jej účinnosť.

Opatrenia na riadenie alebo zmiernenie rizík

Aby sa obmedzil selekčný tlak na baktérie, je potrebné vyhnúť sa zbytočnému používaniu. Obmedzenie použitia perorálneho tiamulínu u ošipáných proti dyzentérii ošipáných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae* na liečbu a metafylaxiu ochorenia v liečebných dávkovacích režimoch, ktoré sú v súčasnosti schválené, by znížilo riziko selekcie rezistencie bez toho, aby sa bránilo efektívnemu použitiu týchto liekov na túto indikáciu.

Hodnotenie a závery týkajúce sa pomeru prínosu a rizika

Perorálny tiamulín sa považuje za účinný liek proti viacerým chorobám ošipáných a tiež za veľmi dôležitú antimikrobiálnu látku pri liečbe dyzentérie ošipáných spôsobenej mikroorganizmom *B. hyodysenteriae*. Predĺžené obdobia používania tejto látky v subterapeutických dávkach na prevenciu alebo metafylaxiu (nesúvisiacu s liečbou) predstavujú riziko z hľadiska rezistencie a z vedeckého hľadiska by neboli odôvodniteľné vzhľadom na epidemiológiu ochorenia, ako aj súčasného povedomia o potrebe vždy kombinovať užívanie antibiotík s vhodnými hygienickými opatreniami.

Za predpokladu, že sa odstránia dávkovacie režimy pre prevenciu alebo metafylaxiu (nesúvisiacu s liečbou) a použitie sa obmedzí na liečbu a metafylaxiu dyzentérie ošipáných v dávkovacích režimoch, ktoré sú v súčasnosti schválené, pomer prínosu a rizika veterinárnych liekov obsahujúcich tiamulín hydrogénfumarát vo forme premixu do liečivej kýmnej zmesi a perorálneho prášku na použitie v krmive na podávanie ošipánym sa môže naďalej považovať za pozitívny.

Odôvodnenie zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov

Kedže

- dostupné údaje preukázali, že dávkovacie režimy 2 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kilogram telesnej hmotnosti denne počas 2 až 4 alebo 2 až 6 týždňov a 5 mg tiamulínu vo forme hydrogénfumarátu na kilogram telesnej hmotnosti denne počas 5 až 14 dní boli účinné iba dočasne na prevenciu klinických príznakov dyzentérie ošipáných;

- v priebehu času sa pozoroval významný trend znižovania citlivosti *B. hyodysenteriae* na tiamulín a bolo identifikované riziko selekcie rezistentných kmeňov;
- na obmedzenie selekčného tlaku na baktérie je potrebné zabrániť zbytočnému používaniu perorálneho tiamulínu u ošípaných;
- výbor CVMP usúdil, že celkový pomer prínosu a rizika pre lieky, ktorých sa toto konanie o postúpenej veci týka, zostáva pozitívny s podmienkou zmien v informáciách o lieku,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre veterinárne lieky obsahujúce tiamulín hydrogénfumarát dodávané ako premix do liečivej krmnej zmesi a perorálny prášok na použitie v krmive na podávanie ošípaným, ako sa uvádza v prílohe I, pre ktoré sú súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III.

Príloha III

Zmeny v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov

Súhrn charakteristických vlastností lieku

4.2 Indikácie na použitie so špecifikovaním cieľových druhov

Ošipané:

Na liečbu a metafylaxiu dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* citlivým na tiamulín, ak sa ochorenie vyskytuje v skupine. Prítomnosť ochorenia v skupine sa musí stanoviť pred použitím lieku. [...]

4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

V prípade potreby vypustíte všetky konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovania (odlišné od liečebnej dávky) týkajúce sa prevencie alebo metafylaxie dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*.

V prípade potreby nahradíte odporúčania na „liečbu“ alebo „liečbu a prevenciu“ výrazom „liečbu a metafylaxiu“.

4.11 Ochranná(-é) lehota(-y)

V prípade potreby vypustíte všetky konkrétne ochranné lehoty týkajúce sa prevencie alebo metafylaxie dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*.

Označenie obalu

6. INDIKÁCIA(-E)

Ošipané:

Na liečbu a metafylaxiu dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* citlivým na tiamulín, ak sa ochorenie vyskytuje v skupine. Prítomnosť ochorenia v skupine sa musí stanoviť pred použitím lieku. [...]

7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU
--

V prípade potreby vypustíte všetky konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovania (odlišné od liečebnej dávky) týkajúce sa prevencie alebo metafylaxie dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*.

V prípade potreby nahradíte odporúčania na „liečbu“ alebo „liečbu a prevenciu“ výrazom „liečbu a metafylaxiu“.

8. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

V prípade potreby vypustíte všetky konkrétne ochranné lehoty týkajúce sa prevencie alebo metafylaxie dyzentérie ošipaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*.

Písomná informácia pre používateľov

4. INDIKÁCIA(-E)

Ošípané:

Na liečbu a metafylaxiu dyzentérie ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae* citlivým na tiamulín, ak sa ochorenie vyskytuje v skupine. Prítomnosť ochorenia v skupine sa musí stanoviť pred použitím lieku. [...]

8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA(-Y) A SPÔSOB PODANIA LIEKU

V prípade potreby vypustíte všetky konkrétne odporúčania týkajúce sa dávkovania (odlišné od liečebnej dávky) týkajúce sa prevencie alebo metafylaxie dyzentérie ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*.

V prípade potreby nahradíte odporúčania na „liečbu“ alebo „liečbu a prevenciu“ výrazom „liečbu a metafylaxiu“.

10. OCHRANNÁ LEHOTA(-Y)

V prípade potreby vypustíte všetky konkrétne ochranné lehoty týkajúce sa prevencie alebo metafylaxie dyzentérie ošípaných spôsobenej mikroorganizmom *Brachyspira hyodysenteriae*.