

Priloga I

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo
v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe,
imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah**

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, kunci	peroralno
Avstrija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, kunci	peroralno
Avstrija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Belgija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Belgija	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	peroralni prašek	prašiči	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Belgija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Bolgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Bolgarija	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/1000 g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci	peroralno
Bolgarija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Ciper	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντιδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικσμα για χοίρους	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	zdravilna predmešanica	prašiči	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Ciper	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	zdravilna predmešanica	prašiči	peroralno
Ciper	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	zdravilna predmešanica	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Češka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	peroralni prašek	prašiči, piščanci, purani	peroralno
Češka	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Češka	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská část Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Češka	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	peroralni prašek za uporabo v zdravilni krmni mešanici	prašiči, piščanci, purani	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Češka	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani	peroralno
Češka	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domáciho, krůty a králíky	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Danska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Finska	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	20 mg/g	peroralni prašek	prašiči	peroralno
Francija	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	6.5 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, kunci	peroralno
Francija	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etriches, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	6.5 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Francija	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	16.2 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Francija	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	81 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Nemčija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	prašek	prašiči	peroralno
Nemčija	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	250 mg/g	zrnca	prašiči, piščanci, purani	peroralno
Nemčija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Grčija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμικσμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Grčija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμικσμα για φαρμακούχο τροφή 10%	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Madžarska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógyipremix sertések számára A.U.V.	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Irska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Irska	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	20 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Italija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	tiamulin (v obliki hydrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Italija	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, kunci	peroralno
Italija	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Nizozemska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Poljska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Poljska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Portugalska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Portugalska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki zrnatega praška	prašiči	peroralno
Portugalska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki zrnatega praška	prašiči, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Portugalska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	800 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki zrnatega praška	prašiči	peroralno
Portugalska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	zdravilna predmešanica za zdravilno krmo	prašiči	peroralno
Portugalska	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	zdravilna predmešanica za zdravilno krmo	prašiči	peroralno
Portugalska	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré-mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Portugalska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	zdravilna predmešanica za zdravilno krmo	prašiči, piščanci	peroralno
Portugalska	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	zdravilna predmešanica za zdravilno krmo	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Romunija	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Romunija	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	800 mg/g	predmešanica	prašiči, piščanci	peroralno
Romunija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Romunija	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	800 mg/g	predmešanica	prašiči	peroralno
Romunija	Elanco GmbH Heinz-Lohmann-Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	800 mg/g	predmešanica	prašiči, piščanci, purani	peroralno
Slovaška	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci	peroralno
Slovaška	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	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 (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Španija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki zrnatega praška	prašiči, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki drobnega belega praška	prašiči, kunci	peroralno
Španija	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Španija	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki zrnatega praška	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Španija	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctr. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Španija	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki zrnatega praška	prašiči	peroralno
Španija	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Španija	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	800 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico v obliki zrnatega praška	prašiči	peroralno
Španija	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Združeno kraljestvo	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 (v obliki hidrogenfumarata)	100 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno

Država članica EU/EGP	Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom	Ime	Mednarodno nelastniško ime (INN)	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Združeno kraljestvo	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 (v obliki hidrogenfumarata)	20 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno
Združeno kraljestvo	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 (v obliki hidrogenfumarata)	800 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani	peroralno
Združeno kraljestvo	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	tiamulin (v obliki hidrogenfumarata)	100 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci, purani, kunci	peroralno

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za dopolnilo povzetka glavnih značilnosti zdravila

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tiamulinijev hidrogenfumarat v obliki predmešanice za zdravilno krmno mešanico in peroralnega praška za uporabo v krmi za dajanje prašičem (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Tiamulin je bakteriostatični polsintetični antibiotik, ki spada v skupino plevromutilinov ter deluje na ribosomski ravni in zavira sintezo bakterijskih beljakovin. Uporablja se samo v veterinarski medicini. Tiamulin dokazano deluje *in vitro* proti prašičjim in ptičjim vrstam rodu *Mycoplasma* in grampozitivnim aerobom (streptokokom in stafilokokom), anaerobom (klostridijem), gramnegativnim anaerobom (*Brachyspira hyodysenteriae*, *Brachyspira pilosicoli*) in gramnegativnim aerobom (*Actinobacillus pleuropneumoniae* in *Pasteurella multocida*).

Zdravilo Tiamutin 10 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico vsebuje 100 mg/g tiamulinijevega hidrogenfumarata in je v Belgiji odobreno od 28. avgusta 2006, trži pa ga podjetje VMD NV. Leta 2010 je bilo zdravilo predmet napotitvenega postopka odbora CVMP (EMA/V/A/042)¹ v skladu s členom 34 Direktive 2001/82/ES, kot rezultat tega postopka pa sta bila pri prašičih priporočena naslednja indikacija in ustrezni režim odmerjanja:

„Za zdravljenje in preprečevanje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva za tiamulin, kadar je bolezen prisotna na ravni črede. Pred uporabo je treba ugotoviti prisotnost bolezni v čredi. [...]“

Odmerek za zdravljenje je 5–10 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 4,05–8,1 mg tiamulinijeve baze) na kg telesne mase na dan, daje pa se od 7 do 10 dni zaporedoma.

Za preprečevanje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, je odmerek 2 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 1,62 mg tiamulinijeve baze) na kilogram telesne mase na dan, daje pa se od dva do štiri tedne.

Zdravilo Vetmulin 100 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico je bilo odobreno po decentraliziranem postopku (BE/V/0020/001) z Belgijo kot referenčno državo članico. Vloga je bila predložena v skladu s členom 13(1) Direktive 2001/82/ES (generična vloga), pri čemer se je sklicevala na referenčno zdravilo Tiamutin 10 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico, odobreno v Belgiji.

Za zdravilo Vetmulin 100 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico, kot je odobreno v Belgiji, je zgornja indikacija za „zdravljenje in metafilakso“ (izraz „preprečevanje oziroma preventiva“, kot je sprejet pri referenčnem zdravilu Tiamutin 10 % predmešanica za zdravilno krmno mešanico, ima enak pomen kot „metafilaksa“ pri trenutni uporabi).

Leta 2019 je Belgija med postopkom podaljšanja za generično zdravilo Vetmulin 100 g/kg predmešanica za zdravilno krmno mešanico ugotovila težavo, zaradi katere je potreben ponoven razmislek o odobrenem režimu odmerjanja pri metafilaksi (kadar ni povezana z zdravljenjem) prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, občutljiva za tiamulin, tj. majhen odmerek in dolgotrajno dajanje (2 mg tiamulinijevega hidrogenfumarata (kar ustreza 1,62 mg tiamulinijeve baze) na kg telesne mase na dan, ki se daje od dva do štiri tedne).

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](#)

Kot kaže novejša znanstvena literatura²³⁴⁵⁶, se je porazdelitev minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) *B. hyodysenteriae* od prve odobritve referenčnega zdravila spremenila, poročali pa so o večkratno odpornih sevih *B. hyodysenteriae*. To je vzbudilo dvom o primernosti priporočenega režima odmerjanja pri preprečevanju oziroma metafilaksi (ki ni povezana z zdravljenjem) prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*.

Poleg tega je treba v skladu z dokumentom o presoji odbora CVMP o uporabi plevromutilinov (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ „*trajanje zdravljenja omejiti na čas, potreben za ozdravitev bolezni*“. Glede na široko razširjeno odpornost vrst rodu *Brachyspira* proti plevromutilinom, dolgotrajno dajanje pri metafilaksi oziroma preventivi (kadar ni povezano z zdravljenjem) in zelo majhen odmerek je bilo tveganje za selekcijo protimikrobne odpornosti vzrok za zaskrbljenost.

Na podlagi zgornjih informacij je Belgija ocenila, da režim odmerjanja za preventivno uporabo oziroma metafilakso (kadar ni povezana z zdravljenjem) ni več primeren in lahko vpliva na razmerje med koristmi in tveganji za ta zdravila.

Opozorjeno je bilo, da je v vseh državah članicah EU zgornji režim odmerjanja odobren tudi za številna zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tiamulinijev hidrogenfumarat v obliki predmešanice za zdravilno krmno mešanico in peroralnega praška za uporabo v krmi za dajanje praščem.

Glede na zgoraj opisano in potrebo po ukrepanju na ravni EU je Belgija ocenila, da je treba v interesu zaščite zdravja živali v Uniji zadevo napotiti na odbor CVMP.

Odbor CVMP je bil zaprosen, naj pregleda priporočeno odmerjanje za metafilakso (oziroma preprečevanje) prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, za zgoraj navedena zdravila za uporabo v veterinarski medicini, in navede, ali razmerje med koristmi in tveganji pri tej indikaciji ostaja pozitivno in ali je treba dovoljenja za promet z zdravilom za zgoraj navedena zdravila ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki jih zajema ta napotitveni postopek, je priporočeni odmerek za preventivno uporabo oziroma metafilakso (kadar ni povezana z zdravljenjem) v razponu od 2 do 5 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v trajanju od pet dni do šest tednov. Eno od zdravil ima večji odmerek za preventivno uporabo, in sicer od 7,5 do 10 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju 21 dni. Priporočeni odmerek za zdravljenje (in povezano sočasno metafilakso) je v razponu od 4 do 10 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v trajanju do 10 dni. Odmerek 2 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase ustreza stopnji dodajanja v krmo 38,5 ppm ob upoštevanju vnosa krme 50 gramov na 10 kg telesne mase.

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](#)

V podporo indikacijam in režimom odmerjanja, ki jih zadeva ta napotitveni postopek, je več imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom predložilo lastniške predklinične in klinične podatke, podatke o občutljivosti *B. hyodysenteriae* za tiamulin ter objavljeno znanstveno literaturo.

Podatki o odpornosti

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili lastniške podatke o določanju MIC za tiamulin proti *B. hyodysenteriae* ter številne znanstvene objave o mehanizmih odpornosti. Odbor CVMP je ocenil, da podatki o občutljivosti iz poročil o odpornosti v Evropi in po svetu, ki jih zajema javna literatura, kljub različnim metodologijam in tolmačenjem kažejo na naraščanje MIC. V številnih poročilih so opisali mehanizme odpornosti, predvsem gen *tva(A)*, ki so ga nedavno odkrili Card idr. (2018)⁸, in povezavo med prisotnostjo determinant odpornosti in naraščanjem MIC izolatov, ki so jo opisali Hampson idr. (2019)⁹. Čeprav pred nedavnim primerjalnim preskusom v EU, ki so ga opravili Stubberfield idr. (2020)¹⁰, ni bilo na voljo potrjenih mikrobioloških meril za tolmačenje in preskusa občutljivosti za antibiotike, so v številnih poročilih navajali trend naraščanja MIC s časom.

Kot navajajo Pringle idr. (2012)¹¹, se pri vrstah rodu *Brachyspira* manjša občutljivost za tiamulin razvija postopoma. Avtor je zato ocenil, da je za namene spremljanja pomembneje upoštevati nizko stopnjo odpornosti (oziroma zmanjšano občutljivost) kot iskati izolate z najvišjimi MIC, saj je nizka stopnja odpornosti lahko prvi korak k višji MIC. V študiji spremljanja, ki so jo opravili na Švedskem v daljšem obdobju z enako metodologijo, so poročali o primerih klinične neuspešnosti, povezane z odpornostjo.

Nadalje so nekateri imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili podatke o občutljivosti, ki izhajajo iz njihovih lastnih zbirk evropskih izolatov. Nekateri med njimi so bili novejši (2016), drugi starejši (2005) in vsi so bili omejene velikosti (34 oziroma 30 izolatov), vendar so opazili širok razpon MI, od 0,25 do > 16 µg/ml, kar je treba upoštevati pri razpravi o farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (PK/PD) modelih.

Ta opažanja potrjujejo, da kljub neprimerljivosti rezultatov zaradi neusklajenih metod gojenja, testiranja protimikrobne občutljivosti in tolmačenja rezultatov (mejne vrednosti in mejne koncentracije) do leta 2020 ni mogoče zanikati povečanja in variabilnosti MIC ter velikega odstotka izolatov nedivjega tipa. Nedavno so tudi dokazali različne mehanizme odpornosti, kot je gen *tva(A)*. Eden od razlogov za to zmanjšanje občutljivosti *B. hyodysenteriae* za tiamulin bi lahko bila trenutna uporaba zdravil za uporabo v veterinarski medicini, zlasti v majhnih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (glejte spodaj, razdelek Predklinični podatki).

Predklinični podatki

Za utemeljitev indikacije za preventivno uporabo oziroma metafilakso (kadar ni povezana z zdravljenjem) in ustreznega režima odmerjanja 2 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju od dveh do štirih tednov ali 5 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju 14 dni so zadevni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili eksperimentalne podatke in bibliografske vire.

Mehanizem delovanja tiamulina in mehanizmi odpornosti so dobro opisani.

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

Imetnika dovoljenj za promet z zdravilom, podjetji SP Veterinaria in Cenavisa, sta predložila lastniško farmakokinetično študijo, opravljeno leta 2005 pri prašičih, ki so prejeli zdravilno krmo (286 ppm tiamulinijevega hidrogenfumarata) dvakrat na dan, kar je enakovredno odmerku 10 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju 14 zaporednih dni. Ta odmerek za zdravljenje je od dvakrat do petkrat večji od odobrenega odmerka za preventivno uporabo. Tiamulin je bil prisoten v vsebini debelega črevesja pri vseh osmih živalih v razponu 0,423–0,599 µg tiamulinijeve baze na gram. Da bi lahko napovedali učinkovitost, so bili za *B. hyodysenteriae* predloženi podatki o občutljivosti in opravljena je bila analiza PK/PD. Podatki o občutljivosti za *B. hyodysenteriae* so bili zbrani leta 2005, vendar so bile vse podrobnosti o izvoru izolatov neznane (datum, geografska regija in živali). Izračunane so bile MIC za dovzetne seve: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml in MIC₉₀ = 1 µg/ml. Koncentracije v vsebini debelega črevesja, izmerjene z validirano tekočinsko kromatografijo s tandemsko masno spektrometrijo (LC-MS/MS), niso presegale MIC₉₀ vzorčenih izolatov *B. hyodysenteriae*.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podjetje Elanco, je predložil še eno analizo PK/PD, ki sta jo objavila Burch in Hammer (2013)¹², temeljila pa je na podatkih iz stare študije ostankov, ki jo je opravil Anderson (1994)¹³. Koncentracije tiamulina v vsebini debelega črevesja, določene z mikrobiološko metodo, so bile izmerjene v treh skupinah s po petimi prašiči, ki so prejeli krmo s tiamulinom v odmerku 38,5, 110 in 220 ppm oziroma 2 mg, 6,6 mg in 13,2 mg na kg telesne mase na dan. Koncentracije v vsebini debelega črevesja so bile pod mejo določljivosti pri 38,5 ppm (po oceni avtorjev 0,99 µg/g), 2,84 µg/g pri 110 ppm in 8,05 µg/g pri 220 ppm. Po navedbah avtorjev je pričakovati, da tiamulin v krmi v odmerku 38,5 ppm zavira večino izolatov *B. hyodysenteriae* divjega tipa, tj. z MIC do 0,5 µg/ml.

Različne metode določanja (mikrobiološka analiza v primerjavi z LC-MS/MS) lahko pojasnijo manjše koncentracije v vsebini debelega črevesja v novejši študiji pri podobnih ravneh odmerka tiamulina.

Ocenjeno je bilo, da preventivno zdravljenje večje populacije živali z majhnim odmerkom in dolgotrajnim dajanjem pomeni veliko izpostavljenost, na podlagi katere bi prišlo do selekcije odpornosti, ki bi jo v končni fazi opazili tudi klinično. Lahko bi domnevali, da je dolgotrajno zdravljenje pri subterapevtskem odmerku morda prispevalo k široko razširjeni odpornosti vrst rodu *Brachyspira* proti plevromutilinom.

Vseeno pa je odbor CVMP ocenil, da analize PK/PD niso prepričljive, saj ni merila za PK/PD in validiranih mejnih vrednosti posebej za tiamulin in *B. hyodysenteriae*. Tudi preprosta primerjava med MIC in koncentracijo v vsebini debelega črevesja ni bila ocenjena kot pomembna. Ti podatki niso bili ocenjeni kot ključni.

Klinični podatki

Za utemeljitev režima odmerjanja pri preventivi oziroma metafilaksi (kadar ni povezana z zdravljenjem) so zadevni imetniki dovoljenj za promet z zdravilom predložili eksperimentalne podatke in bibliografske vire.

V zgodovinskih študijah, ki so jih opravili Taylor, Burch in drugi v zgodnjih 80. letih 20. stoletja, predložil pa jih je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podjetje Elanco, so proučevali učinkovitost tiamulina pri preprečevanju kliničnih znakov in izločanju *B. hyodysenteriae* iz telesa po umetni okužbi in na terenu. Nekatere splošne pripombe na te študije so naslednje: o MIC niso poročali, ni bilo obdobja spremljanja po zdravljenju, da bi lahko ocenili ponovitve po zdravljenju, in čeprav so iz

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.

zdravljenih živali izolirali *B. hyodysenteriae*, število vzorčenj in izolacij ni bilo vedno optimalno za izpeljavo zaključka o popolni eliminaciji patogena.

Glede eksperimentalnih študij, ki jih je opravil Taylor¹⁴, je treba opozoriti, da so iz nekaterih živalih iz skupin, ki sta prejemale tiamulin v odmerku 35 ppm oziroma 40 ppm, po smrti izolirali *B. hyodysenteriae*. S tem so dokazali, da pri prašičih ta odmerka nista v celoti preprečila ustalitve *B. hyodysenteriae*, čeprav sta preprečila klinične znake in posmrtno lezije eksperimentalne prašičje dizenterije. V drugi študiji, ki jo je opravil Taylor¹⁵, se je bolezen ponovila in pri nekaterih prašičih iz skupin, zdravljenih s tiamulinom, so med zdravljenjem ali v opazovalnem obdobju po zdravljenju izolirali *B. hyodysenteriae*. Tudi pri odmerku 160 ppm so *B. hyodysenteriae* odkrili v blatu že po 10 dneh po ukinitvi zdravljenja.

V terenskih preskušanjih, ki jih citira Burch¹⁶, v katerih so preskušali učinkovitost tiamulinijevega hidrogenfumarata v odmerku 20 in 30 ppm v krmi, ki so ga dajali od štiri do šest tednov za preprečevanje in nadzor prašičje dizenterije, pri odmerku 30 ppm niso našli *B. hyodysenteriae*. Vendar v tem preskušanju ni bilo opazovanja po zdravljenju.

V klinični terenski študiji, ki so jo opravili leta 2005 in sta jo predložila imetnika dovoljenj za promet z zdravilom, podjetji SP Veterinaria in Cenavisa, so asimptomatske prašičke iz okužene španske črede zdravili s tiamulinom v krmi v odmerku 4 mg tiamulina (kar ustreza 5 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata oziroma 100 ppm) na kg telesne mase na dan v obdobju dveh tednov, in jih primerjali z negativno kontrolno skupino. Med zdravljenjem so opazili pomembno razliko med pojavnostjo driske v zdravljeni skupini in negativni kontrolni skupini. Vendar pa se je driska en teden po koncu zdravljenja ponovno pojavila. Ponovitve so bile bistveno pogostejše v zdravljeni skupini. To je skladno z rezultati zgoraj navedenih zgodovinskih študij.

V tej študiji niso preskušali občutljivosti sevov in tarčnega patogena niso izolirali ne na koncu študije ne pri živalih, pri katerih se je bolezen ponovila. Zaključiti je torej mogoče, da je bil ta režim odmerjanja (ki ustreza 5 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju 14 dni) učinkovit pri preprečevanju pojava kliničnih znakov, vendar samo v obdobju zdravljenja in proti sevu z neznano občutljivostjo. Rezultati te študije so pokazali, da lahko preventivna uporaba brez opredelitve odpornosti oziroma občutljivosti privede do neuspešnega zdravljenja. Verjetno je, da s tem režimom zdravljenja ne odstranimo povzročitelja in da spodbujamo pojav odpornosti.

Po predhodnem napotitvenem postopku je bila preventivna uporaba odobrena v sklopu programa, ki vključuje tudi druge ukrepe glede obvladovanja, namenjene izkoreninjenju ali nadzoru bolezni. Poleg tega je bilo trajanje dajanja skrajšano na največ štiri tedne. V znanstveni literaturi, ki so jo predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, so dokazali, da so ti načrti za izkoreninjenje uspešni samo, kadar se sprejemajo v sklopu skupnega pristopa (upravljanje kmetije, dobra živinorejska in higienska praksa, stroga dezinfekcija, izolacija in opredelitev patogena, depopulacija ipd.), skupaj z večjim odmerkom tiamulina in dolgotrajnejšim zdravljenjem, kot je trenutno odobreno. Zato se šteje, da ti podatki ne podpirajo trenutno odobrenega režima zdravljenja za preventivno uporabo in metafilakso (kadar ni povezana z zdravljenjem), na katerega se nanaša ta napotitveni postopek.

Zaključiti je mogoče, da niso bili predloženi nobeni klinični podatki ali utemeljitve, ki bi lahko podprli uporabo tiamulina za preprečevanje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, v katerem koli odmerku. Klinična študija pri metafilaksi prašičje dizenterije (ki ni povezana z zdravljenjem) z odmerkom 5 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan je dokazala, da je ta

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

režim odmerjanja učinkovit samo za začasno preprečevanje kliničnih znakov, ne pa za izkoreninjenje patogena, kar bi verjetno privedlo do selekcije za odpornost proti plevromutilinom.

3. Ocena razmerja med koristmi in tveganji

Uvod

Tiamulin je antibiotik, ki spada v skupino plevromutilinov. Ti antibiotiki so razvrščeni med pomembne protimikrobne snovi za humano medicino in kot zelo pomembne protimikrobne snovi v veterinarski medicini, in sicer zaradi omejenega števila možnosti za zdravljenje prašičje dizenterije pri prašičih.

Ta napotitveni postopek zadeva priporočeni režim odmerjanja za preprečevanje ali metafilakso (ki ni povezana z zdravljenjem) prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tiamulinjev hidrogenfumarat v obliki predmešanice za zdravilno krmno mešanico in peroralnega praška za uporabo v krmi za dajanje prašičem.

Ocena koristi

Trenutno odobreni režimi odmerjanja za zdravljenje in povezano sočasno metafilakso prašičje dizenterije niso bili zajeti v napotitev in podporni podatki o učinkovitosti niso bili ocenjeni. V skladu s tem razmerje med koristmi in tveganji teh režimov odmerjanja še naprej velja za pozitivno.

Na podlagi razpoložljivih predkliničnih in kliničnih podatkov so režimi odmerjanja 2 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju od dveh do štirih ali od dveh do šestih tednov ter 5 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju od petih do 14 dni učinkoviti samo začasno za preprečevanje kliničnih znakov prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*. Ni bilo mogoče dokazati, da ti režimi odmerjanja zagotavljajo izkoreninjenje patogena. Nasprotno, opažene ponovitve bolezni po zdravljenju lahko delno pojasnijo selekcijo za odpornost ali za povečano MIC pri sevih, izpostavljenih tiamulinu.

Podatki za dokaz koristi zadevnih režimov odmerjanja v sklopu načrta izkoreninjenja niso bili predloženi. Samo večji odmerki za zdravljenje, ki se dajejo daljše obdobje, v kombinaciji z nadaljnjimi ukrepi (kot so upravljanje kmetije, dobra živinorejska in higienska praksa, stroga dezinfekcija, izolacija in opredelitev patogena, depopulacija ipd.), so bili uporabljeni za popolno odstranitev *B. hyodysenteriae* z okuženih kmetij.

Ocena tveganja

Kakovosti, varnosti za ciljno živalsko vrsto, varnosti uporabnikov, varnosti potrošnikov in tveganja za okolje pri zadevnih zdravilih za uporabo v veterinarski medicini v tem napotitvenem postopku niso ocenjevali.

Ugotovljeno je bilo tveganje glede režimov odmerjanja za preventivno uporabo oziroma metafilakso (kadar ni povezana z zdravljenjem), ki morda ne zadoščajo za zaščito zdravja živali, poleg tega pa bi lahko prispevali k razvoju protimikrobne odpornosti. Na podlagi razpoložljivih podatkov *B. hyodysenteriae* ni mogoče odstraniti iz okuženih prašičev z dajanjem tiamulina po režimih odmerjanja, ki so trenutno odobreni za preventivno uporabo oziroma metafilakso (kadar ni povezana z zdravljenjem), kar privede do terapevtske neuspešnosti in spodbujanja pojava odpornosti.

Zmanjšana občutljivost izolatov *B. hyodysenteriae* za tiamulin je vzrok za zaskrbljenost, saj je za zdravljenje prašičje dizenterije na voljo le omejeno število protimikrobnih učinkovin, široko razširjena odpornost proti plevromutilinom pa bi pomenila nevarnost za zdravje prašičev.

Večji pregled literature je pokazal, da so se v zadnjih 20 letih po Evropi in svetu pojavili številni primeri odpornosti. Opaženo je bilo pomembno zmanjšanje občutljivosti s časom. Narašča tudi prevalenca

večkratno odpornih sevov. Z zavedanjem, da se odpornost *B. hyodysenteriae* pojavlja postopoma, v populacijah z zmanjšano občutljivostjo obstaja tveganje za nadaljnjo selekcijo visoko odpornih bakterij. Ponavljajoča se izpostavljenost subinhibitornim koncentracijam tiamulina privede do pojava klinične odpornosti. Ti režimi odmerjanja ustrezajo peroralnemu skupinskemu zdravljenju, namenjenemu preprečevanju bolezni z majhnim odmerkom in dolgotrajno uporabo, kar neposredno izpostavi mikrobioto v prebavnem traktu, ki je glavni ogroženi rezervoar med zdravljenjem.

Uporaba plevromutilinov pri živalih privede do selekcije gena cfr za večkratno odpornost proti zdravilom pri bakteriji *Staphylococcus aureus* (MRSA), odporni proti metilicinu, vključno z MRSA, povezano z rejnimi živalmi (LA-MRSA), kar pomeni zoonotično nevarnost. Gen cfr posreduje navzkrižno odpornost proti oksazolidinonom. Našli so tudi druge ustrezne gene za odpornost, kot je vga, ki omogoča odpornost proti streptograminu A. Opozoriti je treba tudi, da sta gena vga in cfr lahko prisotna v mobilnih genetskih elementih in se tako lahko prenašata med bakterijami in med različnimi bakterijskimi vrstami.

Ta opažanja skupaj potrjujejo nujnost zmanjšanja tveganja za odpornost proti tej kritično pomembni protimikrobni učinkovini, da se bo ohranila njena učinkovitost.

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjševanje tveganja

Za omejitev selekcijskega pritiska pri bakterijah se je treba izogibati nepotrebnim uporabi. Omejitev uporabe peroralnega tiamulina pri prašičih proti prašičji dizenteriji, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, na zdravljenje in metafilakso bolezni pri trenutno odobrenih režimih odmerjanja bi zmanjšala tveganje za selekcijo odpornosti brez oviranja učinkovite uporabe teh zdravil pri tej indikaciji.

Vrednotenje in zaključki o razmerju med koristmi in tveganji

Peroralni tiamulin velja za učinkovito zdravilo proti več boleznim pri prašičih in tudi za zelo pomembno protimikrobno učinkovino pri zdravljenju prašičje dizenterije, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*. Daljša obdobja uporabe učinkovine v subterapevtskih odmerkih za preventivno uporabo in metafilakso (ki ni povezana z zdravljenjem) pomenijo tveganje z vidika odpornosti ter z znanstvenega stališča ob upoštevanju epidemiologije bolezni in trenutnega zavedanja o potrebi po doslednem kombiniranju uporabe antibiotikov z ustreznimi sanitarnimi ukrepi niso utemeljena.

Če se režimi odmerjanja za preventivno uporabo oziroma metafilakso (ki ni povezana z zdravljenjem) odstranijo ter se uporaba omeji na zdravljenje in metafilakso prašičje dizenterije s trenutno odobrenimi režimi odmerjanja, lahko razmerje med koristmi in tveganji zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tiamulinjev hidrogenfumarat v obliki predmešanice za zdravilno krmno mešanico in peroralnega praška za uporabo v krmi za dajanje prašičem, še naprej velja za pozitivno.

Podlaga za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- razpoložljivi podatki so pokazali, da so režimi odmerjanja 2 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju od dveh do štirih ali od dveh do šestih tednov ter 5 mg tiamulina v obliki hidrogenfumarata na kg telesne mase na dan v obdobju od petih do 14 dni učinkoviti samo začasno za preprečevanje kliničnih znakov prašičje dizenterije;
- opažena sta bila pomemben trend zmanjševanja občutljivosti *B. hyodysenteriae* za tiamulin s časom in tveganje za selekcijo odpornih sevov;

- za omejitev selekcijskega pritiska pri bakterijah se je treba izogibati nepotrebnim uporabi peroralnega tiamulina pri prašičih;
- odbor CVMP je menil, da splošno razmerje med koristmi in tveganji za zdravila iz te napotitve ostaja pozitivno pod pogojem, da se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu;

odbor CVMP je priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tiamulinijev hidrogenfumarat v obliki predmešanice za zdravilno krmno mešanico in peroralnega praška za uporabo v krmi za dajanje prašičem, navedena v Prilogi I, za katera so v Prilogi III navedeni povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo.

Priloga III

Spremembe ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Prašiči:

Za zdravljenje in metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva za tiamulin, kadar je bolezen prisotna v skupini. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini. [...]

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Če ustreza, izbrišite vsakršno dejansko priporočilo za odmerjanje (ki se razlikuje od odmerka za zdravljenje), povezano s preprečevanjem oziroma metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.

Kadar je ustrezno, nadomestite priporočila za „zdravljenje“ ali „zdravljenje in preventiva“ z besedno zvezo „zdravljenje in metafilaksa“.

4.11 Karenca

Če ustreza, izbrišite vsakršno dejansko karenco, povezano s preprečevanjem oziroma metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.

Označevanje

6. INDIKACIJA(E)

Prašiči:

Za zdravljenje in metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva za tiamulin, kadar je bolezen prisotna v skupini. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini. [...]

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Če ustreza, izbrišite vsakršno dejansko priporočilo za odmerjanje (ki se razlikuje od odmerka za zdravljenje), povezano s preprečevanjem oziroma metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.

Kadar je ustrezno, nadomestite priporočila za „zdravljenje“ ali „zdravljenje in preventiva“ z besedno zvezo „zdravljenje in metafilaksa“.

8. KARENCA

Če ustreza, izbrišite vsakršno dejansko karenco, povezano s preprečevanjem oziroma metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.

Navodilo za uporabo

4. INDIKACIJA(E)

Prašiči:

Za zdravljenje in metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, občutljiva za tiamulin, kadar je bolezen prisotna v skupini. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini. [...]

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Če ustreza, izbrišite vsakršno dejansko priporočilo za odmerjanje (ki se razlikuje od odmerka za zdravljenje), povezano s preprečevanjem oziroma metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.

Kadar je ustrezno, nadomestite priporočila za „zdravljenje“ ali „zdravljenje in preventiva“ z besedno zvezo „zdravljenje in metafilaksa“.

10. KARENCA

Če ustreza, izbrišite vsakršno dejansko karenco, povezano s preprečevanjem oziroma metafilakso prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*.