

Bilaga I

Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsformer, styrkor, djurslag, administreringssätt och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Österrike	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kaniner	Oral
Österrike	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 20 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kaniner	Oral
Österrike	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Hühner, Puten und Kaninchen	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Belgien	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10%	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Belgien	V.M.D. n.v. Hoge Mauw 900 B-2370 Arendonk Belgium	Tiamutin 10% Pulvis	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Oralt pulver	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg Premix	Tiamulin (som vätefumarat)	20 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Belgien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 20 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (som vätefumarat)	20 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Bulgarien	Farma SIS Ltd., ul."San Stefano" №6b, et.1, of. 3, Dobrich Bulgaria	НЕУМУТИЛ 10% ПРЕМИКС	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/1000 g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar	Oral
Bulgarien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Ветмулин 100 g/kg премикс за медикаментозен фураж	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Cypern	Vitatrace Nutrition LTD Οδός Προποντίδος 17, Βιομηχανική Περιοχή Στροβόλου, 2033 Nicosia Cyprus	CM2609 ΦΟΥΜΑΡΙΚΗ ΤΙΑΜΟΥΛΙΝΗ 10%, φαρμακούχο πρόμικσμα για χοίρους	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Cypern	Dox-al Italia S.p.A. Piazzale Cadorna 10 20123 Milano Italy	COLINDOX 100, 100 mg/g - premix for medicated feed for swine	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Cypern	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	DENAGARD Πρόμικσμα για φαρμακούχο τροφή για χοίρους, όρνιθες, ινδόρνιθες και κουνέλια	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Tjeckien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g perorální prášek	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Oralt pulver	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral
Tjeckien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata, drůbež a králíky	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Tjeckien	Ceva Animal Health Slovakia, s.r.o., Prievozská 5434/6A, 821 09 Bratislava - mestská časť Ružinov, Slovak Republic	TIAMVET 100 mg/g premix pro medikaci krmiva pro prasata	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Tjeckien	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 10% perorální prášek	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Oralt pulver för användning i medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral
Tjeckien	Univit s.r.o., Na Vlčinci 16/3, 779 00 Olomouc Czech Republic	UNI-TIAMULIN 2% premix pro medikaci krmiva	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral
Tjeckien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix pro medikaci krmiva pro prasata, kura domácího, krůty a králíky	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Danmark	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Finland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard vet 20 mg/g jauhe, sioille	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Oralt pulver	Svin	Oral
Frankrike	Ceva Sante Animale 10 Avenue de la Ballastiere, Libourne 33500 France	Tiamuval premelange medicamenteux Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin	Tiamulin (som vätefumarat)	6.5 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kaniner	Oral
Frankrike	Huvepharma SA 34 Rue Jean Monnet, Zone Industrielle D'etrichie, Segre, Segre-en-Anjou Bleu 49500 France	Tiamuline 6,5 enterite porc enterocolite lapin franvet	Tiamulin (som vätefumarat)	6.5 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kaniner	Oral
Frankrike	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 16,2 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (som vätefumarat)	16.2 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Frankrike	Huvepharma Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 81 mg/g premelange medicamenteux pour porcs, poulets, dindes et lapins	Tiamulin (som vätefumarat)	81 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Tyskland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% oral, Pulver zum Eingeben über das Futter für Schweine	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Pulver	Svin	Oral
Tyskland	Serumwerk Bernburg AG Hallesche Landstr. 105b 06406 Bernburg Germany	Ursomutin 25% Granulat	Tiamulin (som vätefumarat)	250 mg/g	Granulat	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral
Tyskland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% AMV Arzneimittel-Vormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine, Geflügel und Kaninchen	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Grekland	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 10% PREMIX, Πρόμικσμα υπό μορφής σκόνης για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Grekland	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Straße 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard Πρόμικμα για φαρμακούχο τροφή 10%	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Ungern	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg gyógyipremix sertések számára A.U.V.	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Irland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Irland	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 20 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (som vätefumarat)	20 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Italien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 10% premix plus	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Italien	Ceva Salute Animale S.p.A. Viale Colleoni 15 20864 Agrate Brianza Italy	Tiamvet Plus	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kaniner	Oral
Italien	Huvepharma N.V. Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Malta	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Nederländerna	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 mg/g premix voor gemedicineerd voer voor varkens, kippen, kalkoenen en konijnen	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Polen	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premiks do sporządzania paszy lecniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Polen	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str. 4 27472 Cuxhaven Germany	Denagard, 100 mg/g, premix do sporządzania paszy leczniczej dla świń, kur, indyków i królików	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Portugal	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana Nº 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g Pré-mistura medicamentosa para suínos (porcos de engorda)	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Portugal	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 100 mg/g, pré- mistura para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder som granulerat pulver	Svin	Oral
Portugal	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 20 mg/g, pré- mistura para alimento medicamentoso para suínos e coelhos.	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder som granulerat pulver	Svin, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Portugal	Calier Portugal, S.A. Centro Empresarial Sintra-Estoril II, Ed. C, R. Pé de Mouro Estrada de Albarraque 2710 - 335 Sintra Portugal	Caliermutin, 800 mg/g, pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulin (som vätefumarat)	800 mg/g	Premix till medicinfoder som granulerat pulver	Svin	Oral
Portugal	Representagro – Representações LDA, Estrada da Lapa nº 1 2665-540 Venda do Pinheiro Portugal	Nemutin 10 % Premix - P 100 mg/g pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Portugal	Zoopan – Produtos Pecuários, S.A. Rua da Liberdade, 77 2050-023 Aveiras de Baixo Portugal	Tiamuloxi	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Portugal	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Pré- mistura para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Portugal	Vetlima - SOC. Distribuidora de prod. Agro- pecuarios, SA Centro Empresarial da Rainha, Lote 27 2050-501 Vila Nova da Rainha Portugal	Vetamulin 100 g/kg pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos de engorda e frangos de carne	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar	Oral
Portugal	Elanco GmbH Heinz-Lohmann Str.4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 100 g/kg pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso para suínos, galinhas, perus e coelhos	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Rumänien	Lavet Phamaceuticals Ltd. Otto u 14 1161 Budapest Hungary	Lamulin 10%	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Rumänien	Pasteur - Filiala Filipestii de Padure SRL Str. Principala nr. 944, Filipestii de Padure, Jud. Prahova, Romania	Tiamulin FP 80%	Tiamulin (som vätefumarat)	800 mg/g	Premix	Svin, kycklingar	Oral
Rumänien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerp Belgium	Vetmulin 100 g/kg	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Rumänien	Praxis Trading SRL str. Iancu Capitanu nr. 38, sector 2, Bucuresti Romania	Biomulin 800 mg/g	Tiamulin (som vätefumarat)	800 mg/g	Premix	Svin	Oral
Rumänien	Elanco GmbH Heinz-Lohmann- Str. 4, 27472 Cuxhaven Germany	Denagard 80% coated	Tiamulin (som vätefumarat)	800 mg/g	Premix	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral
Slovakien	Farmavet s.r.o., Sklabinská 20 036 01 Martin Slovak Republic	Tiafarm 20 mg/g premix na medikáciu krmiva	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Slovakien	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 (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Spanien	Andres Pinaluba 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 (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kaniner	Oral
Spanien	Andres Pinaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 20 mg/g	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Spanien	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 (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Spanien	Reidesen Pharma Services S.L. C/ Bruc 64 baixos local 3 08009 Barcelona Spain	Z-Mulin 20 g/kg Premezcla medicamentosa	Tiamulin (som vätefumarat)	20 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Spanien	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 20 mg/g Premezcla	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder som granulerat pulver	Svin, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Spanien	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 (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder som fint, vitt pulver	Svin, kaniner	Oral
Spanien	Andres Pintaluba S.A. Poligono Industrial Agro-Reus C/ Prudenci Bertrana 5 43206- Reus (Tarragona) Spain	Apsamix Tiamulina 100 mg/g	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Spanien	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 100 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Spanien	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg Premezcla medicamentosa para porcino, pollos, pavos y conejos	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder som granulerat pulver	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Spanien	S.P. Veterinaria, S. A.; Ctra. Reus – Vinyols, Km. 4,1 43330 Riudoms (Tarragona) Spain	Nemutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Spanien	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 (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder som granulerat pulver	Svin	Oral
Spanien	Elanco Spain SLU Avda. de Bruselas, 13 28108, Alcobendas Spain	Denagard 20 mg/g Premezcla medicamentosa	Tiamulin (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Spanien	Laboratorios Calier S.A; Barcelones 26. Pla del Ramassa 0852 – Les Franqueses del Valles (Barcelona) Spain	Caliermutin 800 mg/g Premezcla para porcino	Tiamulin (som vätefumarat)	800 mg/g	Premix till medicinfoder som granulerat pulver	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Spanien	Cenavisa, S.L. Camí Pedra Estela s/n 43205 Reus Spain	Cenamutin 100 mg/g Premix	Tiamulin (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Förenade kungariket	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 (som vätefumarat)	100 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Förenade kungariket	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 (som vätefumarat)	20 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral
Förenade kungariket	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 (som vätefumarat)	800 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	INN	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringssätt
Förenade kungariket	Huvepharma NV Uitbreidingstraat 80 2600 Antwerpen Belgium	Vetmulin 100 g/kg premix for medicated feeding stuff for pigs, chickens, turkeys and rabbits	Tiamulin (som vätefumarat)	100 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar, kalkoner, kaniner	Oral

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av produktresumén

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller tiamulinvätefumarat och som förekommer som premix till medicinfoder och oralt pulver för användning i foder för administrering till svin (se bilaga I)

1. Inledning

Tiamulin är ett bakteriostatiskt halvsyntetiskt antibiotikum, som tillhör klassen pleuromutiliner och som verkar på ribosomal nivå för att hämma bakteriernas proteinsyntes. Det används endast som veterinärmedicinskt läkemedel. Tiamulin har uppvisat *in vitro*-aktivitet mot svin- och fågelburna *Mycoplasma*-arter liksom mot grampositiva aerobes (streptokocker och stafylokocker), anaerobes (klostridier), gramnegativa anaerobes (*Brachyspira hyodysenteriae* och *Brachyspira pilosicoli*) samt gramnegativa aerobes (*Actinobacillus pleuropneumoniae* och *Pasteurella multocida*).

Tiamutin 10 % premix till medicinfoder innehåller 100 mg/g tiamulinvätefumarat och har varit godkänt i Belgien sedan den 28 augusti 2006 och marknadsförts av VMD NV. År 2010 var produkten föremål för ett hänskjutningsförfarande i kommittén för veterinärmedicinska läkemedel (CVMP) (EMA/V/A/042)¹ enligt artikel 34 i direktiv 2001/82/EG, vilket ledde till att följande indikation, och respektive doseringsschema, rekommenderades för svin:

”För behandling och förebyggande, när sjukdomen förekommer i besättningen, av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae* som är känsliga för tiamulin. Förekomsten av sjukdomen i besättningen ska vara fastställd före användning. [...]”

Doseringen för behandlingen är 5–10 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 4,05–8,1 mg tiamulinbas) per kg kroppsvikt administrerat dagligen under 7 till 10 dagar i följd.

För förebyggande av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* är dosen 2 mg tiamulinvätefumarat (motsvarande 1,62 mg tiamulinbas) per kg kroppsvikt som administreras dagligen i 2 till 4 veckor.

Vetmulin 100 g/kg premix till medicinfoder har godkänts genom ett decentraliserat förfarande (BE/V/0020/001) med Belgien som referensmedlemsstat. Ansökan lämnades in i enlighet med artikel 13.1 i direktiv 2001/82/EG (generisk ansökan) med Tiamutin 10 % premix till medicinfoder enligt det som godkänts i Belgien som referensprodukt.

För Vetmulin 100 g/kg premix till medicinfoder enligt godkännande i Belgien gäller den ovannämnda indikationen för ”behandling och metafylax” (termen ”förebyggande” såsom godtagen för referensprodukten Tiamutin 10 % premix har samma betydelse som termen ”metafylax” i sin nuvarande användning).

Under förnyelseförfarandet år 2019 för det generiska läkemedlet Vetmulin 100 g/kg premix till medicinfoder fastställde Belgien ett problem som skulle kräva omprövning av det godkända doseringsschemat för metafylax (när det inte är förknippat med behandling) av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* som är känsliga för tiamulin, dvs. den låga dosen med långvarig administrering (2 mg tiamulinvätefumarat [motsvarande 1,62 mg tiamulinbas] per kg kroppsvikt som administreras dagligen under 2 till 4 veckor).

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](#)

Enligt aktuell vetenskaplig litteratur²³⁴⁵⁶ har distributionen avseende den minsta hämmande koncentrationen (MIC) för *B. hyodysenteriae* förändrats sedan referensproduktens första godkännande och multiresistenta stammar av *B. hyodysenteriae* har rapporterats. Detta har gjort att lämpligheten av det rekommenderade doseringsschemat för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling) av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* har ifrågasatts.

Enligt CVMP:s diskussionsunderlag om användningen av pleuromutiliner (EMA/CVMP/AWP/119489/2012-Rev 1)⁷ ska dessutom "behandlingstiden begränsas till den tid som behövs för att bota sjukdomar". Med tanke på den omfattande pleuromutilinresistensen hos *Brachyspira* spp, den långa administreringstiden för metafylax eller förebyggande (när det inte är förknippat med behandling) och den mycket låga dosen, var risken för antimikrobiell resistensselektion oroväckande.

Baserat på den ovanstående informationen fann Belgien att doseringsschemat för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling) inte längre är lämpligt och kan påverka dessa produkters nytta-riskförhållande.

Det noterades att detta doseringsschema också är godkänt i EU:s medlemsstater för ett antal veterinärmedicinska läkemedel som innehåller tiamulinvätefumarat och förekommer som premix till medicinfoder och oralt pulver för användning i foder för administrering till svin.

Med tanke på vad som beskrivits ovan och nödvändigheten av att vidta åtgärder på EU-nivå, ansåg Belgien att ärendet borde hänskjutas till CVMP i syfte att skydda djurhälsan i EU.

CVMP ombads att granska den rekommenderade doseringen för metafylax (eller förebyggande) av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* för de ovanstående veterinärmedicinska läkemedlen och att rekommendera huruvida nytta-riskförhållandet är fortsatt positivt för denna indikation och dosering och huruvida godkännandena för försäljning för de ovanstående produkterna bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

2. Diskussion om tillgängliga data

För de veterinärmedicinska läkemedel som omfattas av detta hänskjutningsförfarande varierar den rekommenderade dosen för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling) mellan 2 och 5 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 5 dagar till 6 veckor. En produkt har en högre dos för förebyggande på 7,5 till 10 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 21 dagar. Den dos som rekommenderas för behandling (och associerad, samtidig metafylax) varierar mellan 4 och 10 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag i upp till 10 dagar. Dosen på 2 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt motsvarar en inblandningshalt i fodret på 38,5 ppm vid ett foderintag på 50 gram per 10 kg kroppsvikt.

Till stöd för de indikationer och doseringsscheman som berörs av detta hänskjutningsförfarande tillhandahöll flera innehavare av godkännande för försäljning äganderättsskyddade prekliniska och

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](#)

kliniska data, data om känsligheten för tiamulin hos *B. hyodysenteriae* samt publicerad vetenskaplig litteratur.

Data om resistens

Innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahöll äganderättsskyddade data om MIC-bestämningar för tiamulin mot *B. hyodysenteriae* samt ett antal vetenskapliga publikationer om resistensmekanismer. CVMP ansåg att känslighetsdata från den offentliga litteraturen, som omfattade rapporter om resistens i Europa och övriga världen, visade på ökande MIC-värden trots skillnaderna i metodik och tolkningar. I ett antal rapporter beskrevs resistensmekanismerna, särskilt genen tva(A) som nyligen upptäckts av Card *et al.* (2018)⁸, och korrelationen mellan förekomsten av resistensdeterminanter med förhöjda MIC-värden för isolat, vilken beskrivits av Hampson *et al.* (2019)⁹. Även om inga validerade mikrobiologiska tolkningskriterier och inga känslighetstester för antibiotika fanns tillgängliga före den senaste ringanalysen inom EU av Stubberfield *et al.* (2020)¹⁰, visade många rapporter en tendens till ökning av MIC-värdet över tid.

Enligt Pringle *et al.* (2012)¹¹ minskade känsligheten för tiamulin stegvis hos *Brachyspira* spp. Författaren ansåg därför att det vid övervakningen är viktigare att beakta låggradig resistens (eller minskad känslighet) än att hitta isolaten med de högsta MIC-värdena, eftersom den låggradiga resistensen skulle kunna vara det första steget mot högre MIC-värden. I en övervakningsstudie utförd i Sverige under en lång period med samma metodik rapporterades fall av kliniska misslyckanden förknippade med resistens.

Vissa innehavare av godkännande för försäljning tillhandahöll dessutom känslighetsdata från sin egen insamling av europeiska isolat. Även om vissa av dem var aktuella (2016) men andra inte (2005) och båda hade begränsad storlek (34 respektive 30 isolat), noterades ett brett intervall av MIC-värden, 0,25 till >16 µg/ml; denna variabilitet bör beaktas vid diskussioner om de farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) modellerna.

Sammantaget bekräftar dessa observationer att MIC-värdenas ökning och variabilitet samt den höga andelen icke-vildtypsisolat inte kan förnekas, trots bristen på jämförbarhet mellan resultaten därför att det inte har funnits några harmoniserade metoder för odling, antimikrobiell känslighetstestning och tolkning av resultaten (gränsvärden för beaktande och brytpunkter) förrän 2020. Dessutom har olika resistensmekanismer nyligen påvisats, såsom tva(A)-genen. Ett av skälen till denna minskning av känsligheten för tiamulin hos *B. hyodysenteriae* skulle kunna vara den nuvarande användningen av veterinärmedicinska läkemedel, särskilt vid låga doser och under lång tid (se avsnittet Prekliniska data nedan).

Prekliniska data

För att motivera indikationen förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling) och respektive doseringsschema om 2 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 2 till 4 veckor eller 5 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 14 dagar, tillhandahölls försöksdata och bibliografiska referenser från de berörda innehavarna av godkännande för försäljning.

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

Verkningsmekanismen för tiamulin har beskrivits ingående liksom resistensmekanismerna.

En äganderättsskyddad farmakokinetisk studie tillhandahölls av innehavarna av godkännande för försäljning SP Veterinaria och Cenavisa, vilken utfördes 2005 på svin som fick ett läkemedelsinnehållande foder (286 ppm tiamulinvätefumarat) två gånger dagligen motsvarande en dos på 10 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 14 dagar i följd. Denna behandlingsdos är 2 till 5 gånger högre än den godkända förebyggande dosen. Tiamulin förekom i tjocktarmens innehåll hos samtliga åtta djur i intervallet 0,423–0,599 µg tiamulinbas per gram. För att kunna förutsäga effekten tillhandahölls känslighetsdata för *B. hyodysenteriae* och en PK/PD-analys utfördes. Känslighetsdata för *B. hyodysenteriae* samlades in under 2005 men alla uppgifter om isolatens ursprung var okända (datum, geografisk region och djur). MIC-värden för känsliga stammar beräknades: MIC₅₀ = 0,25 µg/ml och MIC₉₀ = 1 µg/ml. De koncentrationer i tjocktarmens innehåll som uppmättes genom validerad vätskekromatografi med tandem-masspektrometri (LC-MS/MS) överskred inte MIC₉₀-värdet för de provtagna isolaten av *B. hyodysenteriae*.

Innehavaren av godkännande för försäljning Elanco tillhandahöll en annan PK/PD-analys publicerad av Burch och Hammer (2013),¹² vilken byggde på data från en gammal resthaltsstudie som utfördes av Anderson (1994)¹³. Koncentrationerna av tiamulin i tjocktarmens innehåll, vilka bestämdes med en mikrobiologisk metod, hade uppmätts i tre grupper om fem svin som hade utfodrats med ett foder som innehöll tiamulin vid en dos på 38,5, 110 respektive 220 ppm eller 2, 6,6 respektive 13,2 mg per kg kroppsvikt per dag. Koncentrationerna i tjocktarmens innehåll underskred kvantifieringsgränsen vid 38,5 ppm (fastställd enligt författarna till 0,99 µg/g), 2,84 µg/g vid 110 ppm och 8,05 µg/g vid 220 ppm. Enligt författarna kan tiamulin vid 38,5 ppm i foder förväntas hämma de flesta av vildtypisolaten av *B. hyodysenteriae*, dvs. med ett MIC-värde på upp till 0,5 µg/ml.

De olika doseringsmetoderna (mikrobiologisk analys jämfört med LC-MS/MS) kan förklara de lägre koncentrationerna i tjocktarmsinnehållet i den senare studien vid liknande dosnivåer för tiamulin.

Förebyggande behandling av ett stort djurbestand med låg dos under lång tid ansågs utgöra en stor exponering, vilket skulle selektera för resistens som slutligen kommer att observeras kliniskt. Det skulle kunna spekuleras i att den långa behandlingstiden vid en subterapeutisk dos kan ha bidragit till den utbredda pleuromutilinresistensen hos *Brachyspira* spp.

Trots detta ansåg CVMP att PK/PD-analyserna inte är avgörande, eftersom det inte finns något PK/PD-kriterium och inte något tröskelvärde som har validerats specifikt för tiamulin och *B. hyodysenteriae*. Dessutom ansågs inte den enkla jämförelsen mellan MIC-värden och koncentrationen i tjocktarmsinnehållet vara relevant. Dessa data ansågs inte vara avgörande.

Kliniska data

För att motivera doseringsschemat för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling) tillhandahölls försöksdata och bibliografiska referenser av de berörda innehavarna av godkännande för försäljning.

I de historiska studierna av Taylor, Burch och andra från början av 1980-talet, vilka tillhandahölls av innehavaren av godkännandet för försäljning Elanco, undersöktes tiamulins effekt för att förebygga kliniska tecken och utsöndring av *B. hyodysenteriae* efter artificiell infektion och i fält. Några allmänna kommentarer om dessa studier är att inga MIC-värden rapporterades, det fanns ingen uppföljningsperiod efter behandlingen för att bedöma återfall efter behandling och även om

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.

B. hyodysenteriae isolerades från behandlade djur, var antalet provtagningar och isoleringar inte alltid optimala för att en slutsats skulle kunna dras om att patogenen hade eliminerats fullständigt.

I de experimentella studierna, som utfördes av Taylor¹⁴, är det viktigt att notera att *B. hyodysenteriae* isolerades från vissa djur i dosgrupperna om 35 ppm och 40 ppm tiamulin efter slakt. Detta visade att dessa doser inte helt förhindrade etableringen av *B. hyodysenteriae* hos vissa svin, även om kliniska tecken och postmortal skador på grund av experimentell svindysenteri hade förebyggts. I en annan studie utförd av Taylor¹⁵ inträffade återfall och *B. hyodysenteriae* isolerades hos vissa svin i de tiamulinbehandlade grupperna under medicinering eller under observationsperioden efter behandling. Till och med vid 160 ppm upptäcktes *B. hyodysenteriae* i avföringen så snart som 10 dagar efter avbruten behandling.

I de fältförsök som citerades av Burch¹⁶, där effekten av tiamulinvätefumarat testades vid 20 och 30 ppm i foder under 4–6 veckor för att förebygga och kontrollera svindysenteri, påvisades inga *B. hyodysenteriae* vid 30 ppm. Ingen observation efter behandling utfördes dock i detta försök.

I en klinisk fältstudie som utfördes 2005, som tillhandahölls av innehavarna av godkännande för försäljning SP Veterinaria och Cenavisa, behandlades asymtomatiska smågrisar från en infekterad spansk besättning med tiamulin i fodret vid en dos på 4 mg tiamulin (motsvarande 5 mg tiamulin som vätefumarat, eller 100 ppm) per kg kroppsvikt per dag under 2 veckor och jämfördes med en negativ kontrollgrupp. En signifikant skillnad i incidensen av diarré mellan den behandlade gruppen och en negativ kontrollgrupp observerades under behandlingen. Diarrén fortsatte dock under den veckolånga perioden efter behandling. Återfall var betydligt mer frekventa i den behandlade gruppen. Detta är i linje med resultaten från de ovannämnda historiska studierna.

I denna studie testades inte känsligheten hos stammarna och målpatogenen isolerades varken i slutet av studien eller hos de djur som fick återfall. Därför kunde slutsatsen dras att detta doseringsschema (motsvarande 5 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 14 dagar) var effektivt för att förebygga kliniska tecken men endast under behandlingsperioden och mot en stam med okänd känslighet. Resultaten av denna studie visade att förebyggande användning utan karakterisering av resistens eller känslighet kan leda till terapeutiskt misslyckande. Det är troligt att detta doseringsschema inte eliminerar den orsakande agensen och att det främjar resistensutveckling.

Efter ett tidigare hänskjutningsförfarande godkändes förebyggande användning som del av ett program som innehöll andra åtgärder för hantering i syfte att utrota eller kontrollera sjukdomen. Dessutom hade administreringstiden reducerats till högst 4 veckor. Den vetenskapliga litteraturen, som tillhandahölls av innehavarna av godkännande för försäljning, visade att dessa utrotningsplaner endast är framgångsrika om de genomförs som en övergripande strategi (gårdsledning, god djurhållnings- och hygienpraxis, strikt desinficering, isolering och karakterisering av patogenen, besättningsavlivning osv.) tillsammans med en högre dos tiamulin under längre behandlingstid än vad som för närvarande är godkänt. Därför ansågs det att dessa data inte stödde det för närvarande godkända doseringsschemat, som är avsett för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling) och som berörs av detta hänskjutningsförfarande.

Sammanfattningsvis tillhandahölls inga kliniska data eller motiveringar som kunde stödja användningen av tiamulin för förebyggande av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* vid någon dos. En klinisk studie om metafylax av svindysenteri (när det inte är förknippat med behandling) vid en dos på 5 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag visade att detta doseringsschema

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

endast var effektivt för tillfälligt förebyggande av kliniska tecken men inte för utrotningen av patogenen, vilket troligtvis skulle leda till selektion för pleuromutilinresistens.

3. Bedömning av nytta-risk-förhållandet

Inledning

Tiamulin är ett antibiotikum som tillhör pleuromutilingruppen. Dessa antibiotikum klassificeras som viktiga antimikrobiella medel för humanmedicin och som mycket viktiga antimikrobiella medel inom veterinärmedicin på grund av det begränsade antalet alternativ för behandling av svindysenteri hos svin.

Detta hänskjutningsförfarande gäller det rekommenderade doseringsschemat för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling) av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tiamulinvätefumarat, vilka förekommer som premix till medicinfoder och oralt pulver för användning i foder för administrering till svin.

Nyttobedömning

De för närvarande godkända doseringsschemana för behandling och associerad, samtidig metafylax av svindysenteri låg utanför ramen för hänskjutningen och stödjande effektdata har inte utvärderats. Nyttariskförhållandet för dessa doseringsscheman fortsätter därför att betraktas som positivt.

Baserat på tillgängliga prekliniska och kliniska data är doseringsschemana på 2 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 2 till 4 eller 2 till 6 veckor och 5 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 5 till 14 dagar endast effektiva tillfälligt för att förebygga kliniska tecken på svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae*. Det kunde inte visas att dessa doseringsscheman säkerställer utrotningen av patogenen. Däremot kunde de återfall som observerats efter behandling delvis förklara selektionen för resistens eller ett förhöjt MIC-värde hos de stammar som exponerats för tiamulin.

Inga data tillhandahölls för att visa nyttan med de berörda doseringsschemana som del av en utrotningsplan. Endast högre behandlingsdoser under längre perioder i kombination med ytterligare åtgärder (t.ex. gårdsledning, god djurhållnings- och hygienpraxis, strikt desinficering, isolering och karakterisering av patogenen och besättningsavlivning) användes för att helt utrota *B. hyodysenteriae* från infekterade gårdar.

Riskbedömning

Kvaliteten, måldjurets säkerhet, användarsäkerheten, konsumentens säkerhet och miljörisken för de berörda veterinärmedicinska läkemedlen har inte utvärderats i detta hänskjutningsförfarande.

En risk har identifierats vad gäller doseringsschemana för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling), vilka kan vara otillräckliga för att skydda djurens hälsa och dessutom skulle kunna bidra till utvecklingen av antimikrobiell resistens. Utifrån tillgängliga data kunde *B. hyodysenteriae* inte utrotas från infekterade svin efter administrering av tiamulin vid de doseringsscheman som för närvarande är godkända för förebyggande eller metafylax (när det inte är förknippat med behandling), vilket därmed leder till terapeutiskt misslyckande och främjande av resistensutveckling.

Den sänkta känsligheten för tiamulin hos isolat av *B. hyodysenteriae* är en anledning till oro, eftersom det bara finns ett begränsat antal antimikrobiella medel tillgängliga för behandling av svindysenteri och en utbredd resistens mot pleuromutiliner skulle innebära ett hot mot svinens hälsa.

En stor litteraturgenomgång visade på många fall av resistens i Europa och i världen under de senaste 20 åren. En markant trend i form av minskad känslighet över tid observerades. Utbredningen av multiresistenta stammar ökar också. Eftersom utvecklingen av resistens hos *B. hyodysenteriae* sker stegvis, riskerar bestånd med nedsatt känslighet att ytterligare selektera för högresistenta bakterier. Upprepad exponering för koncentrationer av tiamulin under hämmande nivåer leder till utveckling av klinisk resistens. Dessa doseringsscheman motsvarar en peroral gruppbehandling för att förebygga sjukdom vid en låg dos under lång tid, vilket direkt exponerar matspjälkningskanalens mikroflora som är den huvudsakliga reservoaren i riskzonen under behandlingen.

Användningen av pleuromutilin hos djur selekterar för den multiresistenta cfr-genen hos meticillinresistent *Staphylococcus aureus* (MRSA), däribland kreatursassocierad MRSA (LA-MRSA), vilket utgör en riskfaktor av zoonotisk relevans. Cfr-genen förmedlar korsresistens mot oxazolidinoner. Andra resistensgener som inger betänkligheter har också identifierats, såsom vga, som ger resistens mot streptogramin A. Det är viktigt att notera att vga- och cfr-gener kan finnas i rörliga genetiska element och därmed kan överföras mellan bakterier och olika bakteriearter.

Sammantaget bekräftar dessa iakttagelser det brådskande behovet av att minska risken för resistens för detta antimikrobiella medel av avgörande betydelse för att bevara dess ändamålsenliga verkan.

Åtgärder för riskhantering eller riskreducering

Onödig användning bör undvikas för att minska selektionstrycket bland bakterier. Begränsning av användningen av oralt tiamulin hos svin mot svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* för behandling och metafylax av sjukdomen vid de för närvarande godkända doseringsschemana skulle minska risken för selektion för resistens utan att hindra en effektiv användning av dessa produkter för denna indikation.

Bedömning och slutsatser avseende nytta-riskförhållandet

Oralt tiamulin betraktas som ett effektivt läkemedel mot flera sjukdomar hos svin och även som ett mycket viktigt antimikrobiellt medel vid behandling av svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae*. Längre perioder av användning av ämnet vid subterapeutiska doser för förebyggande eller metafylax (inte förknippat med behandling) innebär en risk ur ett resistensperspektiv och skulle inte kunna motiveras ur vetenskaplig synvinkel med hänsyn tagen till sjukdomsepidemiologin och den rådande medvetenheten om att antibiotikaanvändning alltid bör kombineras med lämpliga sanitära åtgärder.

Nytta-riskförhållandet skulle kunna fortsätta att betraktas som positivt för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller tiamulinvätefumarat och förekommer som premix till medicinfoder och oralt pulver för användning i foder för administrering till svin, förutsatt att doseringsschemana för förebyggande eller metafylax (inte förknippat med behandling) tas bort och användningen begränsas till behandling och metafylax av svindysenteri vid de för närvarande godkända doseringsschemana.

Skäl till ändring av produktresumé, märkning och bipacksedel

Skälen är följande:

- Tillgängliga data visade att doseringsschemana på 2 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 2 till 4 eller 2 till 6 veckor och 5 mg tiamulin som vätefumarat per kg kroppsvikt per dag under 5 till 14 dagar endast var effektiva tillfälligt för att förebygga kliniska tecken på svindysenteri.
- En markant trend i form av minskad känslighet för tiamulin hos *B. hyodysenteriae* observerades över tid och en risk för selektion av resistenta stammar har identifierats.

- Onödig användning av oralt tiamulin hos svin bör undvikas för att minska selektionstrycket bland bakterier.
- CVMP fann att det totala nytta-riskförhållandet för de produkter som omfattas av detta förfarande fortfarande är positivt, förutsatt att ändringar införs i produktinformationen.

CVMP har rekommenderat ändring av godkännandena för försäljning av veterinärmedicinska läkemedel som innehåller tiamulinvätefumarat och förekommer som premix till medicinfoder och oralt pulver för användning i foder för administrering till svin i enlighet med bilaga I och för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln återfinns i bilaga III.

Bilaga III

Ändringar av relevanta avsnitt i produktresumén, märkningen och bipacksedeln

Produktresumé

4.2 Indikationer, med djurslag specificerade

Svin:

För behandling och metafylax, när sjukdomen förekommer i gruppen, av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*, som är känsliga för tiamulin. Förekomsten av sjukdomen i gruppen måste vara fastställd innan läkemedlet används. [...]

4.9 Dosering och administreringssätt

Stryk i tillämpliga fall alla specifika doseringsrekommendationer (som avviker från behandlingsdosen) i samband med förebyggande eller metafylax av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ersätt i tillämpliga fall rekommendationer för "behandling" eller "behandling och förebyggande" med "behandling och metafylax".

4.11 Karenstid(er)

Stryk i tillämpliga fall alla specifika karenstider som rör förebyggande eller metafylax av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*.

Märkning

6. INDIKATION(ER)

Svin:

För behandling och metafylax, när sjukdomen förekommer i gruppen, av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*, som är känsliga för tiamulin. Förekomsten av sjukdomen i gruppen måste vara fastställd innan läkemedlet används. [...]

7. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)
--

Stryk i tillämpliga fall alla specifika doseringsrekommendationer (som avviker från behandlingsdosen) i samband med förebyggande eller metafylax av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ersätt i tillämpliga fall rekommendationer för "behandling" eller "behandling och förebyggande" med "behandling och metafylax".

8. KARENSTID(ER)

Stryk i tillämpliga fall alla specifika karenstider som rör förebyggande eller metafylax av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*.

Bipacksedel

4. INDIKATION(ER)

Svin:

För behandling och metafylax, när sjukdomen förekommer i gruppen, av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*, som är känsliga för tiamulin. Förekomsten av sjukdomen i gruppen måste vara fastställd innan läkemedlet används. [...]

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall alla specifika doseringsrekommendationer (som avviker från behandlingsdosen) i samband med förebyggande eller metafylax av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*.

Ersätt i tillämpliga fall rekommendationer för "behandling" eller "behandling och förebyggande" med "behandling och metafylax".

10. KARENSTID(ER)

Stryk i tillämpliga fall alla specifika karenstider som rör förebyggande eller metafylax av svindysenteri orsakad av *Brachyspira hyodysenteriae*.