

## **Bilag I**

**Liste over veterinærlægemidlernes navne, lægemiddelformer, styrker, måldyrearter, administrationsvej og indehavere af markedsføringstilladelse i medlemsstaterne**

<b>Medlemsstat EU/EØS</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelsen</b>	<b>Navn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Dyrearter</b>	<b>Administrationsvej</b>
Østrig	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Østrig	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 222 mg/g + 444,7 mg/g - Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Østrig	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Lincomycin og spectinomycin	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Pulver til administration i foder	Svin	Oral
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Pulver til administration i foder	Svin	Oral

<b>Medlemsstat EU/EØS</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelsen</b>	<b>Navn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Dyrearter</b>	<b>Administrationsvej</b>
Belgien	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, fjerkræ	Oral
Belgien	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Lincomycin og spectinomycin	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin	Oral
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Lincomycin og spectinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger, kalkuner	Oral
Bulgarien	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin, kyllinger	Oral
Bulgarien	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Lincomycin og spectinomycin	222 mg 444 mg	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Kroatien	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin og spectinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, Kyllinger	Oral
Kroatien	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Kroatien	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Lincomycin og spectinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin	Oral
Cypern	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	Linco-Spectin 100 SP 66.7g Spectinomycin, 33.3g Lincomycin Σκόνη για χορήγηση μέσω διαλύματος από το στόμα για ορνίθια	Lincomycin og spectinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Høns	Oral
Cypern	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούμενο ζωοτροφής	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Tjekkiet	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Tjekkiet	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-spectin 222/444,7 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Tjekkiet	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Lincomycin og spectinomycin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Danmark	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Pulver til administration i foder	Svin	Oral
Danmark	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycin og spectinomycin	220 mg/g 440 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, fjerkræ	Oral
Estland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Estland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral

<b>Medlemsstat EU/EØS</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelsen</b>	<b>Navn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Dyrearter</b>	<b>Administrationsvej</b>
Frankrig	Zoetis France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	LINCO-SPECTIN 100, 222/444, 7 MG/G POUDRE POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON POUR PORCINS ET POULETS	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Frankrig	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycin og spectinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Frankrig	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycin og spectinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Frankrig	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Lincomycin og spectinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Pulver til administration i foder	Svin	Oral

<b>Medlemsstat EU/EØS</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelsen</b>	<b>Navn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Dyrearter</b>	<b>Administrationsvej</b>
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 445 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Lincomycin og spectinomycin	227 mg/g 455 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Tyskland	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Lincomycin og spectinomycin	227 mg/g 455 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Grækenland	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Grækenland	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Lincomycin og spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Slagtekyllinger	Oral
Grækenland	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Grækenland	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycin og spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Slagtekyllinger	Oral
Grækenland	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Lincomycin og spectinomycin	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger (slagtekyllinger)	Oral
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	LincoSpectin SolPO 222/444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és házityúk számára A.U.V.	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Ungarn	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Irland	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin 100, 222/444.7 mg/g Powder for use in drinking water for pigs and chickens	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Irland	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Italien	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Lincomycin og spectinomycin	222 mg 444,7 mg	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral



<b>Medlemsstat EU/EØS</b>	<b>Indehaver af markedsføringstilladelsen</b>	<b>Navn</b>	<b>INN</b>	<b>Styrke</b>	<b>Lægemiddelform</b>	<b>Dyrearter</b>	<b>Administrationsvej</b>
Italien	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Italien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg/g + 333,5 mg/g polvere per soluzione orale per vitelli, suinetti e polli.	Lincomycin og spectinomycin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand eller mælk	Kalve, svin, kyllinger	Oral
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Litauen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg,	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Litauen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, 222/444,7 mg/g milteliai, skirti naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms ir vištoms	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, fjerkræ	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Litauen	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Lincomycin og spectinomycin	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, fjerkræ (slagtekyllinger, hønekyllinger), kalkuner	Oral
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, fjerkræ	Oral
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Luxembourg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Pulver til administration i foder	Svin	Oral
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Lincomycin og spectinomycin	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Smågrise, kalve, kyllinger	Oral
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Lincomycin og spectinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Nederlandene	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN 100, 222 mg/g + 444,7 mg/g poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen, REG NL 9916	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Nederlandene	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Lincomycin og spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Lincomycin og spectinomycin	222 g/kg 444 g/kg	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, høns duer, ænder, kalkuner	Oral
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré- mistura medicamentosa para Suínos	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Linco-Spectin 100, 222 + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Portugal	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Lincomycin og spectinomycin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Rumænien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Rumænien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Lincomycin og spectinomycin	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Rumænien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomycin og spectinomycin	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger, kalkuner	Oral
Slovakiet	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Slovakiet	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Lincomycin og spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, fjerkræ	Oral
Slovakiet	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Lincomycin og spectinomycin	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Smågrise, kyllinger	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Slovenien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin og spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, fjerkræ	Oral
Slovenien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Spanien	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Spanien	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Spanien	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Lincomycin og spectinomycin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Spanien	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	<i>LINCO-SPECTIN 22/22 mg/g premezcla medicamentosa para porcino</i>	Lincomycin og spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EØS	Indehaver af markedsføringstilladelsen	Navn	INN	Styrke	Lægemiddelform	Dyrearter	Administrationsvej
Spanien	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Spanien	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Lincomycin og spectinomycin	11 g/kg 11 g/kg	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Det Forenede Kongerige	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin 100, 222/444.7 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Pigs and Chickens	Lincomycin og spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral
Det Forenede Kongerige	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Lincomycin og spectinomycin	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premix til foderlægemiddel	Svin	Oral
Det Forenede Kongerige	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin SP 222 mg/g + 444.7 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	Lincomycin og spectinomycin	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Pulver til opløsning i drikkevand	Svin, kyllinger	Oral

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

# Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af veterinærlægemidler, der indeholder en kombination af lincomycin og spectinomycin og administreres oralt til svin og/eller fjerkræ (jfr. bilag I)

## 1. Indledning

Lincomycin er et antibiotikum i lincosamidgruppen og udvindes af *Streptomyces lincolnensis*, som er en proteinsyntesehæmmer. Lincosamider anses for at være bakteriostatiske. Lincomycin er aktivt mod grampositive bakterier, visse anaerobe gramnegative bakterier og *Mycoplasma* spp.

Spectinomycin er et antibiotikum i aminocyclitolgruppen og udvindes fra *Streptomyces spectabilis*. Det virker bakteriostatisk og er aktivt mod visse aerobe gramnegative bakterier, grampositive kokker og *Mycoplasma* spp.

Til svin og fjerkræ findes der tre orale lægemiddelformer med en kombination af lincomycin og spectinomycin – premix til foderlægemiddel, pulver til anvendelse i foder og pulver til opløsning i drikkevand.

Efter en indbringelsesprocedure (EMA/V/A/088)<sup>1</sup> i medfør af artikel 34 i direktiv 2001/82/EF blev produktoplysningerne harmoniseret for Linco-Spectin 100, pulver til opløsning i drikkevand til svin og kyllinger, indeholdende 222 mg lincomycin/g og 444,7 mg spectinomycin/g. Kommissionens afgørelse C(2014)5053 blev udstedt den 11. juli 2014.

Efter udfaldet af den nævnte artikel 34-indbringelsesprocedure for Linco-Spectin 100 fandt Belgien det i Unionens interesse at fremme effektiv og rationel anvendelse af kombinationen lincomycin-spectinomycin i orale veterinærlægemidler og derved begrænse risikoen for resistensudvikling. Den 5. maj 2015 indledte Belgien derfor en procedure i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF for veterinærlægemidler indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin til oral administration til svin og/eller fjerkræ.

## 2. Diskussion af de foreliggende data

### Indikationer, dosering og restkoncentrationsdata for svin

Der foreligger omfattende data om behandling af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae* og tilknyttede enteropatogener, og om behandling af proliferativ enteropati hos svin forårsaget af *Lawsonia intracellularis*.

Af de forelagte data fremgår det, at det i kombinationen lincomycin-spectinomycin kun er lincomycin, der er aktivt mod den primære kausale agens for svinedysenteri, den anaerobe spirokæt *B. hyodysenteriae*, som er naturligt resistent over for spectinomycin. Overordnet er der ikke nævneværdig evidens for synergistisk interaktion *in vitro* mellem lincomycin og spectinomycin over for *B. hyodysenteriae*, og de fleste forfattere finder, at fordelene ved kombinationen med spectinomycin til behandling af svinedysenteri snarere skal tilskrives, at spektret udvides til en bredere række organismer, dvs. at spectinomycin virker mod medvirkende patogener eller mod tarmbakterier, der frembringer gunstige betingelser i tarmen for udvikling af svinedysenteri.

Når man betragter *in vitro*-data for følsomheden af *B. hyodysenteriae* over for lincomycin, er det tydeligt, at uanset geografiske forskelle og variation som følge af manglende standardiserede testmetoder dækker den mindste hæmmende koncentration (MIC) et stort interval, og de fleste

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Linco-Spectin\\_100\\_and\\_associated\\_names/vet\\_referral\\_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Linco-Spectin_100_and_associated_names/vet_referral_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)



isolater udviser forhøjet MIC i en bakteriepopulation, hvor vildtypen er reduceret (eller helt mangler). De foreliggende data giver ikke mulighed for at udpege en klar tendens i udviklingen i MIC-værdier. Sammenhængen mellem MIC-værdier og det kliniske udfald er dog forsøgt fastlagt flere gange ved hjælp af begrænsede kliniske og/eller farmakokinetiske (koncentration i kolonindholdet) data. Disse data viser, at selv stammer med nogen stigning i MIC-værdierne kan behandles effektivt med et gunstigt klinisk udfald til følge. Det fremgår dog, at dette repræsenterer et mindretal af stammer og desuden er baseret på sparsomme data og flere estimater, og indtil nu er der ikke fastlagt et klart klinisk afskæringspunkt.

Infektioner med *B. hyodysenteriae* hos svin kan være forbundet med flere forskellige enteropatogener, som er potentielle mål for spectinomycin. Hertil hører især *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* og *Campylobacter spp.* Hos *E. coli* og *Salmonella* kan der på grundlag af *in vitro*-data forventes resistensrater over for spectinomycin på omkring 30-50 %. Nogle af stammerne kan være naturligt resistente. Hos *Campylobacter* er påvist varierende, men muligvis høje andele af resistens over for lincomycin. Der kan dog være tale om en mere kompleks situation, da disse bakterier desuden anses for at være følsomme for spectinomycin, hvilket der kun foreligger få data om.

De foreliggende kliniske data viser, at kombinationen administreret i drikkevandet i en dosis på 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage (dvs. den harmoniserede dosis for Linco-Spectin 100) er klinisk effektiv til behandling af blandede infektioner med *B. hyodysenteriae* og andre enteropatogener, som er mål for spectinomycin, og at kombinationen i sådanne situationer er overlegen i forhold til enkeltstofferne. Den tilknyttede ætiologi for *B. hyodysenteriae* og dens rolle i patogenesen er dog ikke helt klar, og der er ikke foretaget bakteriologisk opfølgning i disse undersøgelser. Vigtigst er, at de pågældende undersøgelser er meget gamle (de er udført i forbindelse med udvikling og markedsføring af kombinationen over 40 år siden), og *in vitro*-følsomheden af stammer af *B. hyodysenteriae* er ukendt. De fleste foreliggende kliniske data tager derfor ikke hensyn til den nuværende *in vitro*-følsomheds- og resistensstatus af de pågældende bakteriearter.

Der er kun forelagt én undersøgelse med kombinationen lincomycin-spectinomycin som premix til foderlægemiddel mod svinedysenteri. Resultaterne er gunstige, men behandlingen var metafylaktisk. De sparsomme litteratordata om administration i foderet af lincomycin alene viser for størstedelens vedkommende behandlingssvigt eller tilbagefald. Behandlingsvarigheden var uklar, men var antagelig flere uger. Mere generelt vil den aktuelt anbefalede behandling med kombinationen lincomycin-spectinomycin som premix til foderlægemiddel og oralt pulver til administration i foderet til svin udsætte målpatogenerne og andre bakterier for lave doser i længere tid, hvilket forhøjer risikoen for selektion af resistens.

Når den høje *in vitro*-resistensrate hos *B. hyodysenteriae* og i mindre omfang de mulige tilknyttede patogener tages i betragtning ved siden af begrænsningerne i de foreliggende kliniske data, synes kombinationen i den nuværende situation derfor fortsat kun at være effektiv i et mindretal af feltsituationerne, og der er intet anerkendt fortolkningskriterium eller en standardiseret testmetode, som giver brugeren mulighed for at forudsige virkningen mod *B. hyodysenteriae*. Denne store usikkerhed kan ikke tages op før der udføres nye kliniske undersøgelser under velkontrollerede betingelser med tilbørlig diagnosticering og opfølgning af de involverede bakterielle patogener og bestemmelse af deres *in vitro*-følsomhed.

Af tilsvarende grunde, dvs. høje *in vitro*-resistensrater, anbefalede CVMP i 2014 i forbindelse med indbringelsesproceduren (EMA/V/A/100)<sup>2</sup> i medfør af artikel 35 i direktiv 2001/82/EF, at indikationen "svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae*" slettes fra produktinformationen for veterinærmedicinske produkter indeholdende tylosin til administration oralt i foder eller drikkevand til

<sup>2</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Veterinary\\_medical\\_products\\_containing\\_tylosin\\_to\\_be\\_administered\\_orally\\_via\\_feed\\_or\\_the\\_drinking\\_water\\_to\\_pigs/vet\\_referral\\_000098.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Veterinary_medical_products_containing_tylosin_to_be_administered_orally_via_feed_or_the_drinking_water_to_pigs/vet_referral_000098.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)

svin. Makrolidet tylosin er nært beslægtet med lincosamider og bindes til et overlappende ribosomalt bindingssted. Det konkluderedes, at de fleste isolater af *Brachyspira* udviste *in vitro*-resistens, og at oralt tylosin ikke kunne forventes at være tilstrækkelig effektivt til behandling af svinedysenteri. Sædvanligvis antages resistensstatus over for tylosin at svare nøje til status over for lincomycin på grund af krydsresistens (se f.eks. CVMP's oplæg (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))<sup>3</sup>, skønt de to situationer ikke er direkte sammenlignelige, da MIC-værdierne for tylosin overordnet er højere, og de anvendte doser og farmakokinetikken også kan være forskellige. Denne CVMP-afgørelse bør også tages i betragtning i nærværende indbringelsesprocedure.

Pleuromutiliner ser på nuværende tidspunkt ud til fortsat at være et effektivt alternativ ved behandling af sygdommen, skønt der i flere undersøgelser er påvist stigninger i MIC-værdierne, som anses for alarmerende (jfr. CVMP's oplæg (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))<sup>4</sup>. Pleuromutiliner deler også overlappende bindingssteder med lincosamiderne på det ribosomale peptidyltransferasecenter, og der er fremkommet stammer med multiresistens (over for pleuromutiliner, makrolider og lincosamider). Desuden kan visse mutationer i det pågældende område medføre øgede MIC-værdier over for både pleuromutiliner og lincosamider. Deraf følger, at man kunne være bekymret, hvis pleuromutiliner fortsat var den eneste klasse antimikrobielle stoffer indiceret ved svinedysenteri, men brugen af lincomycin mod stammer med intermedier følsomhed kan på den anden side tænkes at bidrage til udvikling af resistens over for pleuromutiliner gennem co-selektion.

CVMP finder, at den åbenbare stigning i MIC-værdier i europæiske isolater af *B. hyodysenteriae* hos vildtypestammer har betydning for benefit/risk-vurderingen for den vurderede produktgruppe, da dette ikke er taget i betragtning i størstedelen af de foreliggende kliniske undersøgelser, som er udført på tidspunktet for produkternes udvikling. Der kunne ikke fastlægges en klinisk afskæringsværdi, der gør det muligt at forudsige den kliniske virkning i tilstedeværelse af isolater med ringe følsomhed, som aktuelt udgør de fleste isolater. Indikationerne vedrørende svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* og tilknyttede patogener findes ikke at være sufficient dokumenteret, og brug af produkterne under sådanne betingelser medfører risiko for behandlingssvigt, som desuden er forbundet med risiko for yderligere selektion af resistens og co-selektion.

Trods de aktive stoffers ringe *in vitro*-aktivitet mod *L. intracellularis*, som fremgår af de foreliggende sparsomme data, støtter en forholdsvis ny multicenter-feltundersøgelse virkningen af kombinationen lincomycin-spectinomycin i en dosis er 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage i drikkevandet. Der kun svag evidens for, at virkningen på infektion med *L. intracellularis* er større end for enkeltstofferne, og den respektive rolle af lincomycin og spectinomycin ved svineileitis er ikke fastlagt. Det er muligt, at stofferne er synergistiske, virker på forskellige steder (intra- og ekstracellulært) eller virker ved at påvirke betingelserne for den medvirkende tarmflora. Data fra en pilot-belastningsundersøgelse tyder på virkning ved proliferativ enteropati forbundet med et udbrud af colibacillose, skønt undersøgelsen ikke var formelt udformet med henblik på at undersøge virkningen mod *E. coli*.

Aktivitetsspektret for kombinationen og generelle betragtninger om patogenesen af porcin proliferativ enteropati og de foreliggende ikke-kliniske data giver derfor grundlag for indikationen behandling og forebyggelse af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *L. intracellularis* og tilhørende enteropatogener (*E. coli*) ved en dosis på 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage i drikkevand, som godkendt under artikel 34-indbringelsesproceduren (EMA/V/A/088) for Linco-Spectin 100.

<sup>3</sup> CVMP reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/11/WC500118230.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf)

<sup>4</sup> 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) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500154734.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500154734.pdf)

Der er forelagt en monocenterundersøgelse, der viser gavnlig virkning ved porcine proliferativ enteropati, men med anvendelse af lincomycin alene i en høj dosis i forhold til de doser, der anvendes i kombinationen.

For de øvrige aktuelt godkendte indikationer for den vurderede produktgruppe er data vedrørende virkning utilstrækkelige eller mangler helt.

De fleste foreliggende data vedrørende virkning angår administration af kombinationen som pulver til anvendelse i drikkevand. Disse data danner grundlag for det harmoniserede dosisregime på 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage for Linco-Spectin 100, som er godkendt under artikel 34-indbringelsesproceduren (EMA/V/A/088).

For anvendelse af premix til foderlægemiddel og oralt pulver til administration i foderet indeholdende lincomycin og spectinomycin er data meget begrænsede eller mangler helt. På nuværende tidspunkt anbefales administration af kombinationen lincomycin-spectinomycin i foder i relativt lave doser og i lang tid (ca. 1-2,5 mg af de kombinerede aktive stoffer/kg kropsvægt (svarende til mellem 10 % og 25 % af den daglige dosis for pulver til opløsning i drikkevand) i en relativt lang periode på 21 dage). Denne lave dosis i lang tid medfører høj risiko for selektion af antimikrobiel resistens hos patogene og kommensale organismer og for behandlingssvigt.

De forelagte restkoncentrationsdata for pulvere til anvendelse i drikkevandet rejser ikke tvivl om de godkendte tilbageholdelsestider for de enkelte produkter ved en dosis på 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage. Lægemiddelovervågningsdata tyder heller ikke på risiko for overskridelse af maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer. Udvalget finder derfor ikke behov for at ændre de aktuelt godkendte tilbageholdelsestider på svinekød og -indmad for produkterne omfattet af proceduren.

### **Indikationer, dosering og restkoncentrationsdata for kyllinger**

De foreliggende *in vitro*-følsomhedsdata tyder på, at spectinomycin og lincomycin kan virke synergistisk mod aviære Mycoplasma såsom *M. gallisepticum*. I disse bakteriearter er der ikke tegn på en stor resistent population eller på, at resistensstatus udvikler sig. Spectinomycin er aktivt mod aviære *E. coli*, med iagttagne *in vitro*-resistensrater på under 20 %. Spectinomycin er også aktivt mod *Salmonella* spp., og begge stoffer er aktive mod *Campylobacter* spp.

En række ældre undersøgelser med anvendelse af belastningsmodeller viser virkning af kombinationen ved administration i drikkevandet til kyllinger inficeret med *M. gallisepticum* og/eller *E. coli* eller med *M. synoviae*. Doserne er kun angivet som koncentration i vandet, men de optimale doser kan anses at være mellem 75 og 300 mg kombinerede aktive stoffer/kg kropsvægt. Disse undersøgelser viser ikke klart, at kombinationen skulle være overlegen i forhold til spectinomycin alene.

Der er desuden forelagt en serie ældre feltundersøgelser af, hvordan systematisk behandling påvirker de avlstekniske ydelser hos flokke sammenlignet med en positiv kontrolgruppe. I disse undersøgelser synes behandlingen at være anvendt til ikke-specifik forebyggelse, måske endda som væksthjælper. Det typiske doseringsregime i disse undersøgelser består af en første fase med omkring 150 mg kombinerede aktive stoffer/kg kropsvægt/dag og en næste fase med omkring 50 mg kombinerede aktive stoffer/kg kropsvægt/dag. Produktet er antagelig i begyndelsen udviklet og anvendt på samme måde som en væksthjælper og til forebyggelse af dødelighed og nedsat ydeevne.

I en GCP-overensstemmende randomiseret, blindet belastningsundersøgelse med negativ kontrolgruppe blev kyllinger påført en infektion med *E. coli*, *M. gallisepticum* og kombinerede *E. coli* plus *M. gallisepticum* og behandlet med pulver til anvendelse i drikkevand indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin. Undersøgelsen viste, at kombinationen lincomycin-spectinomycin i en forsøgsmodel med aerosolinfektion medførte væsentlig overordnet bedring i de testede kliniske, patologiske og bakteriologiske endepunkter ved en dosis på 16,65 mg lincomycin og

33,35 mg spectinomycin/kg kropsvægt (50 mg kombinerede aktive stoffer) pr. dag i 7 dage. Bakterierne blev hyppigt reisoleret hos de behandlede dyr, og for *E. coli* var reduktionen i procentdelen af positive dyr ikke statistisk signifikant. Dette er imidlertid vanskeligt at fortolke hvad angår effektivitet i felten, da undersøgelsen byggede på en model med eksperimentel infektion. De kliniske tegn, der blev påført i undersøgelsen, kan desuden kun anses for moderate, da der ikke var nogen dødsfald, og da de kliniske scoreværdier var ret lave.

Primært på grundlag af sidstnævnte eksperimentelle undersøgelser findes indikationen kronisk luftvejs sygdom hos kyllinger, der forårsages af *M. gallisepticum* og *E. coli* og har en lav mortalitetsrate, og det tilknyttede dosisregime på 16,65 mg lincomycin og 33,35 mg spectinomycin/kg kropsvægt (50 mg kombinerede aktive stoffer/kg kropsvægt) pr. dag i 7 dage, som er godkendt under artikel 34 indbringelsesproceduren (EMA/V/A/088) for Linco-Spectin 100, for at være begrundet som den eneste validerede indikation og dosering hos kyllinger. De foreliggende oplysninger viser, at resistensraterne i målbakterierne er relativt lave, og der er ikke tegn på at status udvikler sig. Sletning af måldyreaten kyllinger for de omhandlede produkter kan tænkes at øge brugen af antimikrobielle stoffer, som på nuværende tidspunkt anses for endnu mere kritiske hvad angår konsekvenserne for selektion af resistens og relevansen for den offentlige sundhed, såsom fluorquinoloner.

De farmakokinetiske egenskaber af spectinomycin viser, at der kun optages ubetydelige mængder fra tarmen, og at blodkoncentrationen efter oral administration under alle omstændigheder ikke når op på MIC i kyllingernes luftveje. Desuden er spectinomycin polært og passerer ikke let gennem membraner eller fordeles til det intracellulære rum. Alligevel tyder kliniske undersøgelser i laboratoriet på klinisk virkning mod *E. coli* lokaliseret i luftvejene og erhvervet via luftvejene, og mod mycoplasma, som bevirker intracellulære infektioner. *In vitro*-test har givet anledning til en hypotese om, at der i tarmen frembringes en metabolit eller et nedbrydningsprodukt af spectinomycin som er i stand til at nå frem til infektionsfokus og interferere med vedhæftningen af *E. coli* til luftvejsslimhinden. Dette er dog ikke valideret, og der er ikke påvist metabolisering af spectinomycin hos nogen dyreart, ligesom de farmakokinetiske data viser, at størstedelen af den terapeutiske dosis genfindes i fæces og urinen. En sandsynlig forklaring på spectinomycins virkningsmekanisme mod respiratoriske *E. coli* er snarere en indirekte virkning på tarmfloraen, som fører til reduktion af spredningen til omgivelserne. Skønt kombinationen lincomycin-spectinomycin overordnet er påvist at være klinisk effektivt mod *E. coli* hos kyllinger, bør der derfor i produktresuméets pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaber indsættes en passende sætning, som afspejler den manglende absorption af spectinomycin fra tarmen.

Alle indikationer og doseringsanvisninger svarende til systematisk forebyggelse hos raske dyr eller faste koncentrationer af antimikrobielle stoffer i drikkevandet medfører variabel og ukontrolleret udsættelse for antimikrobielle stoffer og bør slettes fra produktlitteraturen.

Der er ikke forelagt data til dokumentation af anvendelsen af en premix til foderlægemiddel hos kyllinger.

De forelagte restkoncentrationsdata for pulvere til anvendelse i drikkevandet rejser ikke tvivl om de godkendte tilbageholdelsestider for de enkelte produkter ved en dosis på 16,65 mg lincomycin og 33,35 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage. Ligeledes tyder lægemiddelovervågningsdata ikke på risiko for overskridelse af maksimalgrænseværdierne for restkoncentrationer. Der er derfor ikke behov for at ændre de aktuelt godkendte tilbageholdelsestider for de produkter der omfattes af vurderingen.

#### **Indikationer, dosering og restkoncentrationsdata for andre fjerkræarter end kyllinger**

Under artikel 34 indbringelsesproceduren (EMA/V/A/088) for Linco-Spectin 100 blev der som følge af de begrænsede forelagte data vedrørende virkning og de manglende restkoncentrationsdata ikke godkendt nogen harmoniserede indikationer hos andre fjerkræarter end kyllinger. Der er ved

indbringelsen ikke forelagt yderligere data til dokumentation af indikationerne hos andre fjerkræarter end kyllinger.

### 3. Vurdering af benefit/risk-forholdet

På baggrund af de foreliggende *in vitro*-følsomhedsdata og kliniske data hos svin synes kombinationen at være teoretisk begrundet ved det udvidede aktivitetsspektrum mod svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* og de tilknyttede spectinomycin-følsomme enteropatogener. Dens merværdi i forhold til enkeltstofferne i denne forbindelse er påvist i gamle kliniske undersøgelser, dog med begrænsninger hvad angår bakteriologiske inklusionskriterier og bakteriologisk opfølgning. Alligevel tyder de foreliggende *in vitro*-følsomhedsdata på, at den forventede gavnlige virkning nu er betydelig formindsket på grund af en hurtig og udbredt stigning i MIC-værdien over for *B. hyodysenteriae*. Nogle sygdomsudbrud vil stadig kunne behandles med tilstrækkelig virkning i den nuværende feltsituation, men på grund af de høje *in vitro*-resistensrater og den store usikkerhed om det tilknyttede kliniske udfald anses risikoen for behandlingssvigt og forsinkelse af effektiv behandling med pleuromutiliner for at overstige den kliniske fordel, der gælder et mindretal af udbrud i felten. Desuden er anvendelse af produktet under sådanne betingelser forbundet med risiko for yderligere selektion eller co-selektion af resistente organismer. Produktresuméets advarsler om resistensstatus anses ikke for tilstrækkelige til at afbøde denne risiko, navnlig fordi der savnes fortolkningskriterier og standardiserede metoder til følsomhedstestning. Benefit/risk-forholdet for anvendelse af den pågældende klasse af produkter mod svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* anses derfor for negativt på grund af udviklingen af erhvervet resistens og stor usikkerhed om betydningen heraf for virkningen *in vivo*. Indikationen svinedysenteri forårsaget af *B. hyodysenteriae* kan ikke længere opretholdes og bør slettes.

For pulver til opløsning i drikkevand anses en kombination af lincomycin og spectinomycin til svin i en dosis af 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt (10 mg kombinerede aktive stoffer/kg kropsvægt) pr. dag i 7 dage for at være effektiv ved porcin proliferativ enteropati forårsaget af *L. intracellularis* og eventuelle tilknyttede patogener, heriblandt *E. coli*. Risikoen for eventuelle *in vitro*-resistente stammer bør fremgå af produktinformationen.

Hos kyllinger anses pulver til opløsning i drikkevand indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin i en dosis af 16,65 mg lincomycin og 33,35 mg spectinomycin/kg kropsvægt (50 mg kombinerede aktive stoffer /kg kropsvægt) pr. dag i syv dage for at være effektiv ved luftvejssygdomme, der er forårsaget af *M. gallisepticum* og *E. coli* og har lav dødelighed. Sletning af måldyreaten kyllinger for de omhandlede produkter kan tænkes at øge brugen af antimikrobielle stoffer, som på nuværende tidspunkt anses for endnu mere kritiske hvad angår konsekvenserne for selektion af resistens og relevansen for den offentlige sundhed, såsom fluorquinoloner.

Anvendelse af premix til foderlægemiddel eller pulver til administration i foderet indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin anbefales på nuværende tidspunkt i relativt lave doser og længere perioder, ensbetydende med anvendelse som vækstfremmer. Sådant anvendelse er ikke forbundet med fyldestgørende evidens for behandlingens virkning eller den tilknyttede metafylakse og medfører derfor også høj risiko for selektion af resistens og for behandlingssvigt. I betragtning af, at der til administration i drikkevandet forefindes formuleringer, som anbefales til kortere behandlingsforløb og er baseret på tilstrækkelige data om virkning, anses det overordnede benefit/risk-forhold for premix til foderlægemiddel og pulver til administration i foderet indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin for at være negativt, hvorfor markedsføringstilladelse for disse produkter bør inddrages.

Anvendelse af ethvert andet produkt end pulver til anvendelse i drikkevand medfører risiko for behandlingssvigt og for udvikling af resistens hos patogener og kommensale bakterier gennem unødigt eller utilstrækkelig eksponering for de antimikrobielle stoffer og opvejes ikke af en påvist fordel.

Det overordnede benefit/risk-forhold for veterinærlægemidler indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin som pulver til anvendelse i drikkevand er derfor uændret positivt, og produktinformationen bør ændres i overensstemmelse med de anbefalede ændringer i bilag III.

## **Begrundelse for inddragelse af markedsføringstilladelserne for premix til foderlægemiddel og pulver til administration i foder indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin, og ændringer af markedsføringstilladelserne for pulver til anvendelse i drikkevand indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin**

Ud fra følgende betragtninger:

- CVMP fandt, at anvendelse af premix til foderlægemiddel indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin bygger på utilstrækkelige kliniske data, og at de aktuelt anbefalede doseringsregimer medfører højere risiko for selektion og udvikling af resistens som følge af eksponering for lave koncentrationer af antimikrobielle stoffer i længere perioder. Det overordnede benefit/risk-forhold for sådanne produktformuleringer anses således for negativt,
- CVMP fandt, at anvendelse af pulver til administration i foderet indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin ikke understøttes af data, og at de aktuelt anbefalede doseringsregimer medfører højere risiko for selektion og udvikling af resistens som følge af eksponering for lave koncentrationer af antimikrobielle stoffer i længere perioder. Det overordnede benefit/risk-forhold for sådanne produktformuleringer anses således for negativt,
- CVMP fandt, at det overordnede benefit/risk-forhold på grundlag af de foreliggende data er positivt for pulver til anvendelse i drikkevand indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin, og at produktoplysningerne bør rettes som det fremgår af bilag III,

anbefalede CVMP inddragelse af markedsføringstilladelserne for premix til foderlægemiddel og pulver til administration i foderet indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin til svin og/eller kyllinger som omhandlet i bilag I,

Desuden anbefalede CVMP ændring af markedsføringstilladelserne for pulver til anvendelse i drikkevand indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin til svin og og/eller kyllinger (se bilag I) med Veterinærlægemidler indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin

## **Bilag III**

**Ændringer i de relevante punkter i produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen for alle pulvere til anvendelse i drikkevandet indeholdende en kombination af lincomycin og spectinomycin til svin og/eller kyllinger**

# Produktresumé

## 4.1 Dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

Når det er relevant, slettes enhver omtale af andre fjerkræarter end kyllinger.

Når følgende måldyrearter allerede er godkendt, anvendes nedenstående ordlyd for de pågældende arter:

## 4.2 Terapeutiske indikationer, med angivelse af de dyrearter, som lægemidlet er beregnet til

### Svin

Til behandling og metafylakse af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis* og tilknyttede enteropatogener (*Escherichia coli*), som er følsomme for lincomycin og spectinomycin.

Tilstedeværelse af sygdommen i flokken skal være fastslået, før produktet anvendes.

### Kyllinger

Til behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom, som er forårsaget af lincomycin- og spectinomycin-følsomme *Mycoplasma gallisepticum* og *Escherichia coli* og forbundet med lav dødelighed.

Tilstedeværelse af sygdommen i flokken skal være fastslået, før produktet anvendes.

For alle produkter tilføjes:

## 4.4 Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Blandt *E. coli* udviser en væsentlig del af stammerne høje værdier af MIC (mindste hæmmende koncentration) over for kombinationen lincomycin-spectinomycin og kan være klinisk resistente, skønt der ikke er fastlagt et afskæringspunkt.

Tekniske begrænsninger vanskeliggør *in vitro*-følsomhedsbestemmelse af *L. intracellularis*, og der savnes data om status af lincomycin-spectinomycin-resistens hos denne art.

Når følgende måldyrearter allerede er godkendt, anvendes nedenstående ordlyd for de pågældende arter:

## 4.9 Dosering og indgivelsesvej

Enhver omtale af systematisk/profylaktisk anvendelse slettes, hvor det er relevant.

Opløsning til brug i drikkevand.

Anbefalet dosering:

Svin: 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage.

Kyllinger: 16,65 mg lincomycin og 33,35 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage.

Når følgende måldyrearter i forvejen er godkendt, gælder nedenstående tilbageholdelsestider:

## 4.11 Tilbageholdelsestid

Svin: Udfyldes nationalt.

Kyllinger: Udfyldes nationalt.



Ikke godkendt til anvendelse hos fugle, der producerer æg til menneskeligt konsum, herunder levekyllinger, der er bestemt til at producere æg til menneskeligt konsum.

Dyrene må ikke slagtes til menneskeligt konsum under behandlingen.

For alle produkter indsættes følgende, og den eksisterende tekst slettes:

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Når det er relevant, fjernes enhver omtale af svinedysenteri forårsaget af *Brachyspira hyodysenteriae*, og af enhver anden bakterieart end dem, der er angivet i indikationerne.

Lincomycin er aktivt mod grampositive bakterier, visse anaerobe gramnegative bakterier og mycoplasma. Det har ringe eller ingen virkning mod gramnegative bakterier såsom *Escherichia coli*.

Spectinomycin er et antibiotikum i aminocyclitolgruppen, der udvindes af *Streptomyces spectabilis*. Det har bakteriostatisk aktivitet og er aktivt *Mycoplasma spp.* og visse Gram-negative bakterier såsom *E. coli*.

Den mekanisme, ved hvilken oralt administreret spectinomycin virker systemisk på patogener trods ringe absorption, er ikke fuldt afklaret og kan til dels bestå i indirekte virkninger på tarmfloraen.

Hos *E. coli* synes MIC-fordelingen af at være bimodal, idet en væsentlig del af stammerne udviser høje MIC-værdier, hvilket til dels kan svare til naturlig (intrinsisk) resistens.

*In vitro*-undersøgelser samt data vedrørende klinisk virkning viser, at kombinationen lincomycin-spectinomycin er aktiv mod *Lawsonia intracellularis*.

Tekniske begrænsninger vanskeliggør *in vitro*-følsomhedsbestemmelse for *Lawsonia intracellularis*, og der savnes data om resistensstatus hos denne art over for lincomycin-spectinomycin.

## Etikettering:

<b>5. DYREARTER</b>
---------------------

Når det er relevant, slettes enhver omtale af andre fjerkræarter end kyllinger.

## Indlægsseddel

Når følgende måldyrearter allerede er godkendt, anvendes nedenstående ordlyd for de pågældende arter:

### 4. INDIKATION(ER)

#### Svin

Til behandling og metafylakse af porcin proliferativ enteropati (ileitis) forårsaget af *Lawsonia intracellularis* og tilknyttede enteropatogener (*Escherichia coli*), som er følsomme for lincomycin og spectinomycin.

Tilstedeværelse af sygdommen i flokken skal være fastslået, før produktet anvendes.

#### Kyllinger

Til behandling og metafylakse af kronisk luftvejssygdom, som er forårsaget af lincomycin- og spectinomycin-følsomme *Mycoplasma gallisepticum* og *Escherichia coli* og forbundet med lav dødelighed.

Tilstedeværelse af sygdommen i flokken skal være fastslået, før produktet anvendes.

### 7. DYREARTER

Når det er relevant, slettes enhver omtale af andre fjerkræarter end kyllinger.

Når følgende måldyrearter allerede er godkendt, anvendes nedenstående ordlyd for de pågældende arter:

### 8. DOSERING FOR HVER DYREART, ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Enhver omtale af systematisk/profylaktisk anvendelse slettes, hvor det er relevant.

Opløsning til brug i drikkevand.

Anbefalet dosering:

Svin: 3,33 mg lincomycin og 6,67 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage.

Kyllinger: 16,65 mg lincomycin og 33,35 mg spectinomycin/kg kropsvægt/dag i 7 dage.

Når følgende måldyrearter i forvejen er godkendt, gælder nedenstående tilbageholdelsestider:

### 10. TILBAGEHOLDELSESTID

Svin: Udfyldes nationalt.

Kyllinger: Udfyldes nationalt.

Ikke godkendt til anvendelse hos fugle, der producerer æg til menneskeligt konsum, herunder levekylinger, der er bestemt til at producere æg til menneskeligt konsum.

Dyrene må ikke slagtes til menneskeligt konsum under behandlingen.

For alle produkter tilføjes:

## **12. SÆRLIG(E) ADVARSEL/ADVARSLER**

Særlige advarsler for hver enkelt dyreart, som lægemidlet er beregnet til

Blandt *E. coli* udviser en væsentlig del af stammerne høje værdier af MIC (mindste hæmmende koncentration) over for kombinationen lincomycin-spectinomycin og kan være klinisk resistente, skønt der ikke er fastlagt et afskæringspunkt.

Tekniske begrænsninger vanskeliggør *in vitro*-følsomhedsbestemmelse af *L. intracellularis*, og der savnes data om status af lincomycin-spectinomycin-resistens hos denne art.

...