

Παράρτημα Ι

Κατάσταση με τις ονομασίες, τη φαρμακοτεχνική μορφή, την περιεκτικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων κτηνιατρικής χρήσης, τα ζωικά είδη, την οδό χορήγησης και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα κράτη μέλη

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Αυστρία	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Αυστρία	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Κόνις για χορήγηση με την τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Βέλγιο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Βέλγιο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Βέλγιο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Κόνις για χορήγηση με την τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Βέλγιο	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, πουλερικά	Από του στόματος
Βέλγιο	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι	Από του στόματος
Βουλγαρία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος
Βουλγαρία	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Βουλγαρία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Βουλγαρία	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg 444 mg	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Κροατία	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Κροατία	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Κροατία	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Κύπρος	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Όρνιθες	Από του στόματος
Κύπρος	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Τσεχική Δημοκρατία	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Τσεχική Δημοκρατία	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Δανία	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Κόνις για χορήγηση με την τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Δανία	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	220 mg/g 440 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, πουλερικά	Από του στόματος
Εσθονία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444.7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Εσθονία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γαλλία	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444.7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Γαλλία	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Γαλλία	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Γαλλία	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Γερμανία	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Κόνις για χορήγηση με την τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Γερμανία	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 445 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Γερμανία	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	227 mg/g 455 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Γερμανία	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	227 mg/g 455 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Γερμανία	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ελλάδα	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ελλάδα	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Όρνιθες (κρεοπαραγωγές)	Από του στόματος
Ελλάδα	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ελλάδα	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Όρνιθες (κρεοπαραγωγές)	Από του στόματος
Ελλάδα	AVICO AE 2 Km Paiania- Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες (κρεοπαραγωγές)	Από του στόματος
Ουγγαρία	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	LincoSpectin SolPO 222/444,7 mg/g por ivónízbe keveréshez sertések és házityúk számára A.U.V.	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444.7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ουγγαρία	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 g/gyogypremix A.U.V.	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ιρλανδία	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444.7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Ιρλανδία	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ιταλία	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg 444,7 mg	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Ιταλία	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ιταλία	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.	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό ή γάλα	Μόσχοι, χοιρίδια, όρνιθες	Από του στόματος
Λετονία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Λετονία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Λιθουανία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg,	Πρόμιγμα για φαρμακώχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Λιθουανία	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 vandeniui kiaulėms ir vištoms	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, πουλερικά	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Λιθουανία	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, πουλερικά (κρεατοπαραγωγά, ορνίθια) και ινδόρνιθες	Από του στόματος
Λουξεμβούργο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, πουλερικά	Από του στόματος
Λουξεμβούργο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Λουξεμβούργο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Κόνις για χορήγηση με την τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Μάλτα	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοιρίδια, μόσχοι, όρνιθες	Από του στόματος
Μάλτα	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Κάτω Χώρες	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444.7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Κάτω Χώρες	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 mg/g 22 mg/g	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Πολωνία	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 g/kg 444 g/kg	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες, περιστέρια, νήσσες, ινδόρνιθες	Από του στόματος
Πολωνία	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Πορτογαλία	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré- mistura medicamentosa para Suínos	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Πορτογαλία	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Linco-Spectin 100, 222 + 444,7 mg/g ró para administração na água de bebida para suínos e galinhas	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Πορτογαλία	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ρουμανία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ρουμανία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ρουμανία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες, ινδόρνιθες	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Σλοβακία	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Σλοβακία	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, πουλινικά	Από του στόματος
Σλοβακία	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοιρίδια, όρνιθες	Από του στόματος
Σλοβενία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, πουλινικά	Από του στόματος
Σλοβενία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ισπανία	SUPER 'S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ισπανία	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ισπανία	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>	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22 g/kg 22 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος

Κράτος μέλος ΕΕ/ΕΟΧ	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομασία	Κοινόχρηστη διεθνής ονομασία (INN)	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Ζωικό είδος	Οδός χορήγησης
Ισπανία	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444,7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Ισπανία	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	11 g/kg 11 g/kg	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	222 mg/g 444.7 mg/g	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Πρόμιγμα για φαρμακούχο τροφή	Χοίροι	Από του στόματος
Ηνωμένο Βασίλειο	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	Λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό	Χοίροι, όρνιθες	Από του στόματος

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική σύνοψη της επιστημονικής αξιολόγησης των κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης προς από του στόματος χορήγηση σε χοίρους και/ή πουλερικά (βλ. παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Η λινκομυκίνη είναι αντιβιοτικό της κατηγορίας των λινκοσαμιδών που παράγεται από το *Streptomyces lincolnensis* και αναστέλλει την πρωτεϊνοσύνθεση. Οι λινκοσαμίδες θεωρούνται βακτηριοστατικοί παράγοντες. Η λινκομυκίνη είναι δραστική έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων, ορισμένων αναερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και των *Mycoplasma* spp.

Η σπεκτινομυκίνη είναι αντιβιοτικό της κατηγορίας των αμινοκυκλιτολών που παράγεται από το *Streptomyces spectabilis*. Έχει βακτηριοστατική δράση και είναι δραστική έναντι ορισμένων αερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων, θετικών κατά Gram κόκκων και των *Mycoplasma* spp.

Για τους χοίρους και τα πουλερικά υπάρχουν τρεις φαρμακοτεχνικές μορφές για από του στόματος χορήγηση με συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης - προμίγματα για φαρμακούχο τροφή, κόνιες για χορήγηση με την τροφή και κόνιες για χρήση σε πόσιμο νερό.

Σε συνέχεια διαδικασίας παραπομπής (EMA/V/A/088)¹ που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 34 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, οι πληροφορίες προϊόντος εναρμονίστηκαν για το Linco-Spectin 100, κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και όρνιθες, που περιέχει 222 mg λινκομυκίνης/g και 444,7 mg σπεκτινομυκίνης/g. Η απόφαση C(2014)5053 της Επιτροπής εκδόθηκε στις 11 Ιουλίου 2014.

Μετά την ολοκλήρωση της προαναφερθείσας διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34 για το Linco-Spectin 100, το Βέλγιο έκρινε ότι είναι προς όφελος της Ένωσης η προώθηση της αποτελεσματικής και ορθολογικής χρήσης του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης σε από του στόματος χορηγούμενα κτηνιατρικά φάρμακα και, συνεπώς, ο περιορισμός του κινδύνου ανάπτυξης αντοχής. Ως εκ τούτου, στις 5 Μαΐου 2015, το Βέλγιο κίνησε διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ για τα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης προς από του στόματος χορήγηση σε χοίρους και/ή πουλερικά.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Ενδείξεις, δοσολογίες και δεδομένα επί των καταλοίπων σε χοίρους

Είναι διαθέσιμα εκτενή δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων που οφείλεται σε *Brachyspira hyodysenteriae* και συναφή εντερικά παθογόνα, καθώς και σχετικά με τη θεραπεία της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων που οφείλεται σε *Lawsonia intracellularis*.

Από τα δεδομένα που παρασχέθηκαν προκύπτει ότι, εντός του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης, μόνον η λινκομυκίνη είναι δραστική έναντι του κύριου αιτιολογικού παράγοντα της δυσεντερίας των χοίρων, που είναι η αναερόβια σπειροχαιτή *B. hyodysenteriae*, η οποία επιδεικνύει εγγενή αντοχή στη σπεκτινομυκίνη. Συνολικά δεν υπάρχουν σημαντικά στοιχεία για *in vitro* συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ της λινκομυκίνης και της σπεκτινομυκίνης σε ό,τι αφορά τη *B. hyodysenteriae*, ενώ οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν ότι το όφελος του συνδυασμού με σπεκτινομυκίνη για τη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων έγκειται μάλλον στην επέκταση του φάσματος προς μεγαλύτερο εύρος μικροοργανισμών, δηλαδή η σπεκτινομυκίνη ενδέχεται να δρα έναντι ταυτόχρονων παθογόνων ή

¹ 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

σε εντερικά βακτήρια, τα οποία δημιουργούν στο έντερο συνθήκες ευνοϊκές για την ανάπτυξη δυσεντερίας των χοίρων.

Λαμβάνοντας υπόψη τα *in vitro* δεδομένα ευαισθησίας της λινκομυκίνης έναντι της *B. hyodysenteriae*, παρόλο που παρατηρούνται διαφορές μεταξύ γεωγραφικών περιοχών και η έλλειψη τυποποιημένης μεθοδολογίας δοκιμών οδηγεί σε αποκλίσεις, είναι σαφές ότι το εύρος τιμών της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) είναι μεγάλο και ότι τα περισσότερα από τα απομονωθέντα στελέχη εμφανίζουν αυξημένη MIC σε πληθυσμό βακτηρίων όπου τα στελέχη φυσικού τύπου είναι μειωμένα (ή ακόμη και απόντα). Τα δεδομένα που είναι διαθέσιμα δεν επιτρέπουν τον προσδιορισμό σαφούς χρονικού μοτίβου σε ό,τι αφορά την εξέλιξη των MIC. Ωστόσο, έγιναν ορισμένες προσπάθειες προκειμένου να διαπιστωθούν τυχόν σχέσεις μεταξύ των τιμών MIC και της κλινικής έκβασης, με τη χρήση περιορισμένων κλινικών δεδομένων και/ή δεδομένων φαρμακοκινητικής (συγκέντρωση στο έντερο). Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι στα στελέχη με κάποιο επίπεδο αύξησης της MIC, η θεραπεία θα μπορούσε, μολαταύτα, να είναι αποτελεσματική, με θετική κλινική έκβαση. Φαίνεται, ωστόσο, ότι κάτι τέτοιο ισχύει για μικρό αριθμό στελεχών. Επίσης, αυτό βασίζεται σε σποραδικά δεδομένα και σε αρκετές εκτιμήσεις υπό μορφή πρόβλεψης, ενώ έως τώρα δεν έχει προσδιοριστεί κάποιο σταθερό κλινικό όριο ευαισθησίας.

Αρκετά εντερικά παθογόνα των χοίρων μπορούν να σχετίζονται με λοιμώξεις από *B. hyodysenteriae* και συνιστούν πιθανούς στόχους για τη σπεκτινομυκίνη. Σε αυτά συγκαταλέγονται κυρίως, το *Escherichia coli*, τα *Salmonella spp.* και τα *Campylobacter spp.* Σε ό,τι αφορά τα *E. coli* και *Salmonella*, βάσει των *in vitro* δεδομένων, μπορούν να αναμένονται ποσοστά αντοχής στη σπεκτινομυκίνη της τάξεως του 30-50%. Ορισμένα από τα στελέχη μπορεί να έχουν φυσική αντοχή. Σε ό,τι αφορά το *Campylobacter*, έχουν καταδειχθεί ποικίλα, αλλά πιθανώς υψηλά ποσοστά αντοχής έναντι της λινκομυκίνης. Ωστόσο, η κατάσταση ενδέχεται να είναι ακόμη πιο περίπλοκη, διότι τα βακτήρια αυτά θεωρούνται επίσης ευαίσθητα στη σπεκτινομυκίνη, για την οποία τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι ο συνδυασμός, χορηγούμενος στο πόσιμο νερό σε δόση 3,33 mg, λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα για 7 ημέρες (δηλαδή, στην εναρμονισμένη δόση για το Linc-Spectin 100), είναι κλινικά αποτελεσματικός για τη θεραπεία μικτών λοιμώξεων όπου ενοχοποιούνται το *B. hyodysenteriae* και άλλα εντερικά παθογόνα που αποτελούν στόχο για τη σπεκτινομυκίνη, καθώς και ότι στις περιπτώσεις αυτές είναι ανώτερος από ό,τι οι μεμονωμένες ουσίες. Η σχέση του *B. hyodysenteriae* ως αιτιολογικού παράγοντα και ο ρόλος του στην παθογένεση δεν είναι, ωστόσο, απολύτως σαφής, ενώ δεν έχει πραγματοποιηθεί βακτηριολογική παρακολούθηση στις εν λόγω μελέτες. Κυρίως όμως, οι μελέτες αυτές είναι πολύ παλαιές (διεξήχθησαν στο πλαίσιο ανάπτυξης και κυκλοφορίας του συνδυασμού πριν από περισσότερα από 40 έτη) και η *in vitro* ευαισθησία των στελεχών του *B. hyodysenteriae* είναι άγνωστη. Ως εκ τούτου, τα περισσότερα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν συνυπολογίζουν την τρέχουσα κατάσταση της *in vitro* ευαισθησίας/αντοχής των εμπλεκόμενων ειδών βακτηρίων.

Υποβλήθηκε μόνο μία μελέτη με προμίγματα για φαρμακούχο τροφή που περιείχαν τον συνδυασμό λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης έναντι της δυσεντερίας των χοίρων. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά αλλά επρόκειτο για μεταφυλακτική αγωγή. Ορισμένα σποραδικά βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τη χορήγηση λινκομυκίνης στην τροφή ως μονοθεραπείας καταδεικνύουν ως επί το πλείστον θεραπευτικές αστοχίες ή υποτροπές. Η διάρκεια της αγωγής δεν ήταν σαφής, αλλά επρόκειτο πιθανώς για αρκετές εβδομάδες. Γενικότερα, η θεραπεία στους χοίρους με προμίγματα για φαρμακούχο τροφή και από του στόματος κόνεις για χορήγηση με την τροφή που περιέχουν τον συνδυασμό λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης, με τον τρόπο που συνιστάται επί του παρόντος, εκθέτει τα στοχευόμενα παθογόνα και τα λοιπά βακτήρια σε χαμηλές δόσεις για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, γεγονός το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο επιλογής αντοχής.

Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό *in vitro* ποσοστό αντοχής στο *B. hyodysenteriae* και, σε μικρότερο βαθμό, σε πιθανά συναφή παθογόνα, καθώς και τους περιορισμούς των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, προκύπτει ότι στην παρούσα κατάσταση ο συνδυασμός παραμένει, ενδεχομένως, αποτελεσματικός μόνο σε μικρό αριθμό συνθηκών πεδίου, ενώ δεν υπάρχει κανένα καλώς τεκμηριωμένο ερμηνευτικό κριτήριο ή τυποποιημένη μέθοδος δοκιμής που να επιτρέπει στον χρήστη να προβλέπει την αποτελεσματικότητα έναντι του *B. hyodysenteriae*. Αυτή η μεγάλη αβεβαιότητα δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί έως ότου διεξαχθούν νέες κλινικές μελέτες, υπό καλώς ελεγχόμενες συνθήκες, με ορθές διαγνώσεις και παρακολούθηση των εμπλεκόμενων βακτηριακών παθογόνων, καθώς και προσδιορισμό της *in vitro* ευαισθησίας τους.

Για παρόμοιους λόγους, δηλαδή εξαιτίας των υψηλών ποσοστών *in vitro* αντοχής, το 2014, στο πλαίσιο διαδικασίας παραπομπής (EMA/V/A/100)² σύμφωνα με το άρθρο 35 της οδηγίας 2001/82/EK για κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν τυλοσίνη προς από του στόματος χορήγηση μέσω της τροφής ή του πόσιμου νερού σε χοίρους, η CVMP εισηγήθηκε να διαγραφεί η ένδειξη «δυσεντερία των χοίρων που οφείλεται σε *B. hyodysenteriae*» από τις πληροφορίες προϊόντος. Η μακρολίδη τυλοσίνη έχει στενή συγγένεια με τις λινκοσαμίδες και δεσμεύεται σε μια αλληλεπικαλυπτόμενη θέση ριβοσώματος. Συνάχθηκε ότι τα περισσότερα απομονωθέντα στελέχη *Brachyspira* κατέδειξαν *in vitro* αντοχή και ότι δεν ήταν δυνατόν να αναμένεται από την από του στόματος τυλοσίνη επαρκής αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της δυσεντερίας των χοίρων. Θεωρείται γενικά, ότι η κατάσταση αντοχής έναντι της τυλοσίνης ακολουθεί στενά αυτήν της λινκομυκίνης εξαιτίας διασταυρούμενης αντοχής (βλ. π.χ. το έγγραφο προβληματισμού της CVMP [EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009])³, αν και οι δύο καταστάσεις δεν είναι άμεσα συγκρίσιμες, καθώς οι τιμές MIC για την τυλοσίνη είναι, συνολικά, υψηλότερες, ενώ οι δόσεις που χρησιμοποιούνται και οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες ενδέχεται επίσης να διαφέρουν. Αυτή η απόφαση της CVMP θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη στην παρούσα διαδικασία παραπομπής.

Φαίνεται ότι σήμερα οι πλευρομουτιλίνες εξακολουθούν να συνιστούν αποτελεσματική εναλλακτική λύση για τη θεραπεία της νόσου, αν και σε αρκετές έρευνες έχει εντοπιστεί αύξηση της MIC, που θεωρείται ανησυχητική (βλ. έγγραφο προβληματισμού της CVMP [EMA/CVMP/AWP/119489/2012])⁴. Οι πλευρομουτιλίνες μοιράζονται επίσης με τις λινκοσαμίδες αλληλεπικαλυπτόμενες θέσεις δέσμευσης στο κέντρο πεπτιδυλο-τρανσφεράσης του ριβοσώματος, ενώ έχουν ανακύψει πολυανθεκτικά στελέχη (στις πλευρομουτιλίνες, τις μακρολίδες και τις λινκοσαμίδες). Επιπροσθέτως, ορισμένες μεταλλάξεις στην περιοχή αυτή μπορούν να οδηγήσουν σε αυξημένες MIC τόσο των πλευρομουτιλινών όσο και των λινκοσαμίδων. Από αυτό προκύπτει ότι, αν και θα μπορούσαν να εκφραστούν ανησυχίες για το αν θα έπρεπε οι πλευρομουτιλίνες να παραμείνουν ως η μοναδική αντιμικροβιακή κατηγορία με ένδειξη για τη δυσεντερία των χοίρων, εντούτοις, η χρήση της λινκομυκίνης έναντι στελεχών ενδιάμεσης ευαισθησίας θα μπορούσε πιθανώς να συμβάλει στην ανάπτυξη αντοχής στις πλευρομουτιλίνες μέσω συνεπιλογής.

Η CVMP κρίνει ότι η εμφανής αύξηση των τιμών MIC στα ευρωπαϊκά απομονωθέντα στελέχη του *B. hyodysenteriae* σε σχέση με τα στελέχη φυσικού τύπου επηρεάζει την αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου για την υπό αξιολόγηση ομάδα προϊόντων, καθώς αυτή δεν ελήφθη υπόψη στις περισσότερες διαθέσιμες μελέτες κλινικής αποτελεσματικότητας που διεξήχθησαν κατά τον χρόνο ανάπτυξης των προϊόντων. Δεν κατέστη δυνατόν να προταθεί κανένα σταθερό κλινικό όριο ευαισθησίας, το οποίο θα επέτρεπε την πρόβλεψη της κλινικής αποτελεσματικότητας παρουσία απομονωθέντων στελεχών με χαμηλή ευαισθησία, τα οποία αντιπροσωπεύουν επί του παρόντος την πλειονότητα των απομονωθέντων στελεχών. Θεωρείται ότι οι ενδείξεις που αφορούν τη δυσεντερία των χοίρων, η οποία οφείλεται σε *B.*

²http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Veterinary_medicinal_products_containing_tylosin_to_be_administered_orally_via_feed_or_the_drinking_water_to_pigs/vet_referral_000098.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

³ 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

⁴ 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

hyodysenteriae και συναφή εντερικά παθογόνα, δεν υποστηρίζονται επαρκώς και ότι η χρήση των προϊόντων υπό αυτές τις συνθήκες ενέχει κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας, η οποία επιπροσθέτως συνδέεται με κίνδυνο περαιτέρω επιλογής και συνεπιλογής αντοχής.

Παρά τη χαμηλή *in vitro* δραστικότητα που επιδεικνύουν οι δραστικές ουσίες του *L. intracellularis*, και η οποία προκύπτει από τα σποραδικά δεδομένα που είναι διαθέσιμα, τα αποτελέσματα μιας σχετικά πρόσφατης, πολυκεντρικής μελέτης πεδίου υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης σε δόση 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα για 7 ημέρες στο πόσιμο νερό. Υπάρχουν μόνον ασθενή στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι η επίδραση σε λοιμώξεις από *L. intracellularis* θα ήταν ανώτερη σε σχέση με τις μεμονωμένες ουσίες, ενώ οι αντίστοιχοι ρόλοι της λινκομυκίνης και της σπεκτινομυκίνης στο πλαίσιο της ειλεΐτιδας των χοίρων δεν είναι επαρκώς τεκμηριωμένοι. Είναι πιθανό οι ουσίες να έχουν συνεργική δράση, να δρουν σε διαφορετικές περιοχές (ενδοκυττάρια και εξωκυττάρια) ή να δρουν επηρεάζοντας τις συνθήκες της συνυπάρχουσας εντερικής χλωρίδας. Δεδομένα από μια πιλοτική μελέτη πρόκλησης υποδηλώνουν αποτελεσματικότητα σε περίπτωση υπερπλαστικής εντεροπάθειας με συνοδό έξαρση κολιβακίλλωσης, αν και η μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί επισήμως για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας έναντι του *E. coli*.

Ως εκ τούτου, βάσει του φάσματος δραστικότητας του συνδυασμού, των γενικών προβληματισμών σχετικά με την παθογένεση της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων και των διαθέσιμων κλινικών δεδομένων, θεωρείται αιτιολογημένη η έγκριση της ένδειξης για θεραπεία και πρόληψη της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδα) που οφείλεται σε *L. intracellularis* και συναφή εντερικά παθογόνα (*E. coli*) σε δόση 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα για 7 ημέρες στο πόσιμο νερό, που δόθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής (ΕΜΕΑ/V/A/088) δυνάμει του άρθρου 34 για το Linco-Spectin 100.

Παρουσιάστηκε μία μονοκεντρική μελέτη που αφορά χρήση στην τροφή, στην οποία καταδεικνύεται ευεργετική επίδραση στην περίπτωση της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων, αλλά στη μελέτη αυτή η λινκομυκίνη χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία και σε υψηλή δόση σε σύγκριση με αυτές που χρησιμοποιούνται στον συνδυασμό.

Σχετικά με τις άλλες ενδείξεις που είναι επί του παρόντος εγκεκριμένες για την υπό αξιολόγηση ομάδα προϊόντων, δεν παρουσιάστηκαν πρόσφορα δεδομένα αποτελεσματικότητας ή δεν παρουσιάστηκαν καθόλου δεδομένα.

Τα περισσότερα διαθέσιμα δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας αφορούν τη χορήγηση του συνδυασμού ως κόνεως για χρήση σε πόσιμο νερό. Αυτά αποτελούν τη βάση για το εναρμονισμένο δοσολογικό σχήμα 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα για 7 ημέρες για το Linco-Spectin 100, όπως εγκρίθηκε κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής (ΕΜΕΑ/V/A/088) δυνάμει του άρθρου 34.

Για την υποστήριξη της χρήσης προμιγμάτων για φαρμακούχο τροφή και από του στόματος κόνεων για χορήγηση με την τροφή που περιέχουν λινκομυκίνη και σπεκτινομυκίνη παρασχέθηκαν πολύ περιορισμένα δεδομένα ή δεν παρασχέθηκαν καθόλου δεδομένα. Η χορήγηση του συνδυασμού λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης με τη ζωοτροφή συνιστάται επί του παρόντος σε σχετικά χαμηλές δόσεις και για παρατεταμένες χρονικές περιόδους (περίπου 1 έως 2,5 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών ανά kg σωματικού βάρους, [που είναι μεταξύ 10% και 25% της ημερήσιας δόσης για κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό] για μια σχετικά μακρά περίοδο 21 ημερών). Αυτή η χαμηλή δόση για μακρά χρονική περίοδο ενέχει υψηλό κίνδυνο επιλογής αντιμικροβιακής αντοχής σε παθογόνα και συμβιωτικά βακτήρια, καθώς και αποτυχίας της θεραπείας.

Τα δεδομένα επί των καταλοίπων που παρουσιάστηκαν για τις κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό δεν θέτουν υπό αμφισβήτηση τις περιόδους αναμονής που έχουν εγκριθεί μεμονωμένα για κάθε προϊόν στη δόση 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες.

Επίσης, τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης δεν υποδεικνύουν κίνδυνο παραβίασης του ανώτατου ορίου καταλοίπων (MRL). Ως εκ τούτου, η Επιτροπή κρίνει ότι δεν υφίσταται ανάγκη τροποποίησης των επί του παρόντος εγκεκριμένων περιόδων αναμονής για κρέας και εδώδιμους ιστούς χοίρων, σε ό,τι αφορά τα υπό εξέταση στη διαδικασία προϊόντα.

Ένδειξεις, δοσολογίες και δεδομένα επί των καταλοίπων σε όρνιθες

Τα διαθέσιμα δεδομένα *in vitro* ευαισθησίας υποδεικνύουν ότι η σπεκτινομυκίνη και η λινκομυκίνη μπορούν να ασκούν συνεργική δράση στα μυκοπλάσματα που προσβάλλουν τα πτηνά, όπως το *M. gallisepticum*. Σε αυτά τα είδη βακτηρίων, δεν υπάρχουν στοιχεία για κάποιον σημαντικό ανθεκτικό πληθυσμό ούτε για κάποια αναπτυσσόμενη κατάσταση αντοχής. Η σπεκτινομυκίνη είναι δραστική έναντι του *E. coli* των πτηνών, με τα παρατηρούμενα ποσοστά *in vitro* αντοχής να είναι μικρότερα από 20%. Η σπεκτινομυκίνη είναι επίσης δραστική έναντι των *Salmonella* spp., ενώ και οι δύο ουσίες είναι δραστικές έναντι των *Campylobacter* spp.

Σε μια σειρά παλαιών μελετών, που διεξήχθησαν με χρήση μοντέλων πρόκλησης, καταδεικνύεται αποτελεσματικότητα του συνδυασμού, όταν χορηγείται σε πόσιμο νερό, σε όρνιθες που έχουν προσβληθεί από *M. gallisepticum* και/ή *E. coli* ή από *M. synoviae*. Αν και οι δόσεις εκφράζονται μόνο ως επίπεδα στο νερό, μπορεί να εκτιμηθεί ότι οι βέλτιστες δόσεις κυμαίνονται από 75 έως 300 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών/kg σωματικού βάρους. Στις εν λόγω μελέτες η ανωτερότητα του συνδυασμού έναντι της σπεκτινομυκίνης ως μονοθεραπείας δεν είναι σαφώς τεκμηριωμένη.

Παρουσιάζεται επίσης μια σειρά παλαιών μελετών πεδίου, στις οποίες διερευνήθηκαν οι επιπτώσεις μιας συστηματικής αγωγής στις ζωοτεχνικές αποδόσεις των κοπαδιών σε σύγκριση με θετικό μάρτυρα. Στις εν λόγω μελέτες, φαίνεται ότι η αγωγή χρησιμοποιήθηκε με στόχο την πρόληψη με μη ειδικό τρόπο, ενδεχομένως ακόμη και για την προαγωγή της αύξησης. Το τυπικό δοσολογικό σχήμα στις εν λόγω μελέτες περιλαμβάνει μια πρώτη φάση με δόση περίπου 150 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών/kg σωματικού βάρους/ημέρα και μια δεύτερη φάση με δόση περίπου 50 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Είναι πιθανό ότι, αρχικά, το προϊόν αναπτύχθηκε και χρησιμοποιήθηκε με τον ίδιο τρόπο για την προαγωγή της αύξησης και για την πρόληψη της θνησιμότητας και της απώλειας απόδοσης.

Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή και ελεγχόμενη με αρνητικό μάρτυρα μελέτη πρόκλησης, που διεξήχθη σε συμμόρφωση με την ορθή κλινική πρακτική (GCP), οι όρνιθες έλαβαν θεραπεία με κόνι για χρήση σε πόσιμο νερό που περιείχε συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης έναντι επαγόμενης λοίμωξης από *E. coli*, από *M. gallisepticum* και από συνδυασμό *E. coli* και *M. gallisepticum*. Η εν λόγω μελέτη κατέδειξε ότι, συνολικά, ο συνδυασμός λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης βελτίωσε σημαντικά τα εξεταζόμενα κλινικά, παθολογοανατομικά και βακτηριολογικά τελικά σημεία σε ένα πειραματικό μοντέλο λοίμωξης μέσω αερολύματος, στη δόση 16,65 mg λινκομυκίνης και 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους (50 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών/kg σωματικού βάρους) ανά ημέρα για 7 ημέρες. Συχνά, τα βακτήρια απομονώθηκαν εκ νέου από τα ζώα που έλαβαν θεραπεία, ενώ στην περίπτωση του *E. coli*, η μείωση του ποσοστού των θετικών ζώων δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αυτό, ωστόσο, είναι δύσκολο να ερμηνευτεί όσον αφορά την αποτελεσματικότητα πεδίου, καθώς η εν λόγω μελέτη είχε βασιστεί σε ένα πειραματικό μοντέλο λοίμωξης. Επιπροσθέτως, στη μελέτη, τα επαγόμενα κλινικά σημεία μπορούν να θεωρηθούν μόνον ως μέτριου βαθμού, καθώς δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα και οι κλινικές βαθμολογίες ήταν μάλλον χαμηλές.

Βάσει κυρίως της τελευταίας πειραματικής μελέτης, θεωρείται ότι η ένδειξη που αφορά τη χρόνια αναπνευστική νόσο των ορνίθων (CRD) που οφείλεται *M. gallisepticum* και *E. coli* και συνδέεται με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας, καθώς και το σχετικό δοσολογικό σχήμα 16,65 mg λινκομυκίνης και των 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους (50 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών/kg σωματικού βάρους) ανά ημέρα για 7 ημέρες, όπως εγκρίθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας

παραπομπής (ΕΜΕΑ/V/A/088) δυνάμει του άρθρου 34 για το Linco-Spectin 100, αιτιολογούνται ως η μόνη επικυρωμένη ένδειξη και το μόνο επικυρωμένο δοσολογικό σχήμα στις όρνιθες. Από τις διαθέσιμες πληροφορίες προκύπτει ότι τα ποσοστά αντοχής στα στοχευόμενα βακτήρια είναι σχετικά χαμηλά, ενώ δεν υπάρχει καμία ένδειξη αναπτυσσόμενης κατάστασης. Η διαγραφή των ορνίθων ως είδους προορισμού από τα εμπλεκόμενα προϊόντα θα μπορούσε να αυξήσει τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών που επί του παρόντος θεωρούνται ως ακόμη πιο κρίσιμες όσον αφορά τις συνέπειες της επιλογής της αντοχής και της σημαντικότητας για τη δημόσια υγεία, όπως είναι οι φθοριοκινολόνες.

Είναι γνωστό από τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σπεκτινομυκίνης ότι αμελητέες μόνον ποσότητες απορροφούνται από το έντερο και ότι, σε καμία περίπτωση, τα επίπεδα στο αίμα δεν προσεγγίζουν τα επίπεδα της MIC. Επιπροσθέτως, η σπεκτινομυκίνη είναι πολική ουσία και δεν διέρχεται άμεσα από τις μεμβράνες προκειμένου να καταμεμηθεί στο ενδοκυττάριο διαμέρισμα. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις (από κλινικοεργαστηριακές μελέτες) για κλινική αποτελεσματικότητα έναντι του *E. coli* που εντοπίζεται στην αναπνευστική οδό και αποκτήθηκε μέσω αυτής, καθώς και έναντι των μυκοπλασμάτων, που συνιστούν ενδοκυττάριας λοίμωξης. Βάσει *in vitro* δοκιμών, ορισμένοι διατύπωσαν την υπόθεση ότι κάποιοι μεταβολίτης ή κάποιο προϊόν αποδόμησης της σπεκτινομυκίνης παραγόταν στο έντερο και είχε τη δυνατότητα να προσεγγίσει το σημείο της λοίμωξης και να παρεμποδίσει την προσκόλληση του *E. coli* στην αναπνευστική βλεννογόνο. Ωστόσο, αυτό δεν επικυρώθηκε και ούτε καταδείχθηκε ότι η σπεκτινομυκίνη υφίσταται οποιαδήποτε μορφή μεταβολισμού σε οποιοδήποτε είδος ενώ, όπως προκύπτει από τα δεδομένα φαρμακοκινητικής, το μεγαλύτερο τμήμα της θεραπευτικής δόσης ανακτάται από τα κόπρανα και τα ούρα. Μια πιθανή εξήγηση του μηχανισμού δράσης της σπεκτινομυκίνης έναντι του *E. coli* του αναπνευστικού είναι ότι πρόκειται μάλλον για έμμεση επίδραση στην εντερική χλωρίδα, με αποτέλεσμα μείωση της αποβολής στο περιβάλλον. Ως εκ τούτου, αν και συνολικά ο συνδυασμός λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης καταδείχθηκε να είναι κλινικά αποτελεσματικός έναντι του *E. coli* στις όρνιθες, στην παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ΠΧΠ θα πρέπει να προστεθεί μια κατάλληλη πρόταση που να αποτυπώνει την απουσία απορρόφησης της σπεκτινομυκίνης στο έντερο.

Όλες οι ενδείξεις και οι δοσολογικές οδηγίες που αντιστοιχούν σε συστηματική πρόληψη σε υγιή ζώα ή σε σταθερά επίπεδα αντιμικροβιακών παραγόντων στο πόσιμο νερό και σχετίζονται με μεταβλητή και μη ελεγχόμενη έκθεση σε αντιμικροβιακούς παράγοντες θα πρέπει να διαγραφούν από τη βιβλιογραφία του προϊόντος.

Δεν παρασχέθηκαν δεδομένα για την υποστήριξη της χρήσης προμίγματος για φαρμακούχο τροφή σε όρνιθες.

Τα δεδομένα επί των καταλοίπων που παρουσιάστηκαν για τις κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό δεν θέτουν υπό αμφισβήτηση τις περιόδους αναμονής που έχουν εγκριθεί μεμονωμένα για κάθε προϊόν στη δόση 16,65 mg λινκομυκίνης και 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες. Επίσης, τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης δεν υποδεικνύουν κίνδυνο παραβίασης του ανώτατου ορίου καταλοίπων (MRL). Ως εκ τούτου, δεν υφίσταται ανάγκη αλλαγής των επί του παρόντος εγκεκριμένων περιόδων αναμονής για τα υπό αξιολόγηση προϊόντα.

Ένδειξεις, δοσολογίες και δεδομένα επί των καταλοίπων σε είδη πουλερικών πλην των ορνίθων

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραπομπής (ΕΜΑ/V/A/088) δυνάμει του άρθρου 34 για το Linco-Spectin 100, τα περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας που παρασχέθηκαν και η απουσία δεδομένων επί των καταλοίπων δεν επέτρεψαν την έγκριση καμίας εναρμονισμένης ένδειξης για είδη πουλερικών πλην των ορνίθων. Δεν παρουσιάστηκαν περαιτέρω δεδομένα στο πλαίσιο της εν λόγω παραπομπής προκειμένου να υποστηριχθούν οποιεσδήποτε ενδείξεις σε είδη πουλερικών πλην των ορνίθων.

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα *in vitro* ευαισθησίας και τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε χοίρους, προκύπτει ότι, στην περίπτωση της δυσεντερίας των χοίρων που οφείλεται σε *B.*

hyodysenteriae και συναφή εντερικά παθογόνα που είναι ευαίσθητα στη σπεκτινομυκίνη, ο συνδυασμός είναι αιτιολογημένος για θεωρητικούς λόγους βάσει του εκτεταμένου φάσματος δραστηριότητας που διαθέτει. Το επιπρόσθετο όφελος που διαθέτει έναντι των μεμονωμένων ουσιών στο εν λόγω πλαίσιο έχει καταδειχθεί σε παλαιές κλινικές μελέτες, αν και με περιορισμούς στο επίπεδο των βακτηριολογικών κριτηρίων συμπερίληψης και της βακτηριολογικής παρακολούθησης. Παρόλα αυτά, τα διαθέσιμα δεδομένα *in vitro* ευαισθησίας υποδηλώνουν ότι το αναμενόμενο όφελος είναι πλέον σημαντικά μειωμένο λόγω μιας ταχείας και ευρείας αύξησης των τιμών MIC για το *B. hyodysenteriae*. Αν και ορισμένες εξάρσεις της νόσου θα εξακολουθούν ενδεχομένως να αντιμετωπίζονται με επαρκή αποτελεσματικότητα στις τρέχουσες συνθήκες πεδίου, οι κίνδυνοι αποτυχίας της θεραπείας και καθυστέρησης της αποτελεσματικής θεραπευτικής αγωγής με πλευρομουτιλίνες, που οφείλονται σε υψηλά ποσοστά *in vitro* αντοχής και στη μεγάλη αβεβαιότητα σε ό,τι αφορά τη σχετιζόμενη κλινική έκβαση, κρίνεται ότι υπερτερούν του κλινικού οφέλους που αφορά έναν μικρό αριθμό εξάρσεων πεδίου. Επιπλέον, η χρήση του προϊόντος σε τέτοιες συνθήκες συνδέεται με κίνδυνο περαιτέρω επιλογής και συνεπιλογής αντοχής. Οι προειδοποιήσεις στην ΠΧΠ που πληροφορούν τον χρήστη σχετικά με την κατάσταση αντοχής δεν θεωρούνται επαρκείς για τον μετριάσμό αυτού του κινδύνου, κυρίως λόγω της απουσίας κριτηρίων ερμηνείας και τυποποιημένων μεθόδων για τις δοκιμές ευαισθησίας. Ως εκ τούτου, η σχέση οφέλους-κινδύνου αναφορικά με τη χρήση της υπό εξέταση κατηγορίας προϊόντων έναντι της δυσεντερίας των χοίρων που οφείλεται σε *B. hyodysenteriae*, κρίνεται ως αρνητική, εξαιτίας της ανάπτυξης επίκτητης αντοχής και της μεγάλης αβεβαιότητας σχετικά με τις επιπτώσεις της όσον αφορά την αποτελεσματικότητα *in vivo*. Η ένδειξη χρήσης έναντι της δυσεντερίας των χοίρων που οφείλεται σε *B. hyodysenteriae* δεν μπορεί πλέον να διατηρηθεί και θα πρέπει να αφαιρεθεί.

Οι υπό εξέταση κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης προς από του στόματος χορήγηση σε χοίρους σε δόση 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους (10 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών/kg σωματικού βάρους) ανά ημέρα για 7 ημέρες κρίνεται αποτελεσματική στις περιπτώσεις υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων που οφείλονται σε *L. intracellularis* και σε πιθανά συναφή παθογόνα, μεταξύ των οποίων και το *E. coli*. Ο κίνδυνος για πιθανά ανθεκτικά *in vitro* στελέχη θα πρέπει να περιλαμβάνεται στις πληροφορίες προϊόντος.

Στις όρνιθες, οι κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης σε δόση 16,65 mg λινκομυκίνης και 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους (50 mg συνδυασμένων δραστικών ουσιών/kg σωματικού βάρους) ανά ημέρα για 7 ημέρες κρίνεται αποτελεσματική στις περιπτώσεις CRD που οφείλονται σε *M. gallisepticum* και *E. coli* και συνοδεύονται από χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας. Η διαγραφή των ορνίθων ως είδους προορισμού από τα εμπλεκόμενα προϊόντα θα μπορούσε να αυξήσει τη χρήση αντιμικροβιακών ουσιών που επί του παρόντος θεωρούνται ως ακόμη πιο κρίσιμες όσον αφορά τις συνέπειες της επιλογής της αντοχής και της σημαντικότητας για τη δημόσια υγεία, όπως είναι οι φθοριοκινολόνες.

Η χρήση προμιγμάτων για φαρμακούχο τροφή ή κόνεων για χορήγηση με την τροφή που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης συνιστάται επί του παρόντος σε σχετικά χαμηλές δόσεις και για παρατεταμένες χρονικές περιόδους, γεγονός από το οποίο συνάγεται χρήση για προαγωγή της αύξησης. Μια τέτοια χρήση δεν έχει συσχετιστεί με ουσιαστικά στοιχεία αποτελεσματικότητας της θεραπείας ή συνοδού μεταφύλαξης. Ως εκ τούτου, ενέχει επίσης μεγάλο κίνδυνο επιλογής αντοχής και αποτυχίας της θεραπείας. Λαμβάνοντας υπόψη ότι είναι διαθέσιμα σκευάσματα για χορήγηση στο πόσιμο νερό, τα οποία συνιστώνται για βραχύτερες θεραπευτικές αγωγές βάσει επαρκών δεδομένων αποτελεσματικότητας, κρίνεται ότι η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για προμείγματα για

φαρμακούχο τροφή και κόνεις για χορήγηση με την τροφή που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης είναι αρνητική και συνεπώς οι άδειες κυκλοφορίας για τα εν λόγω προϊόντα θα πρέπει να αποσυρθούν.

Οποιαδήποτε άλλη χρήση του προϊόντος πλην των κόνεων για χρήση σε πόσιμο νερό ενέχει κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας και ανάπτυξης αντοχής σε παθογόνα και συμβιωτικά βακτήρια, μέσω περιπτής ή ανεπαρκούς έκθεσης στους αντιμικροβιακούς παράγοντες, κίνδυνος ο οποίος δεν αντισταθμίζεται από κάποιο αποδεδειγμένο όφελος.

Ως εκ τούτου, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης ως κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό, παραμένει θετική και οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν σύμφωνα με τις συνιστώμενες αλλαγές στο παράρτημα III.

Λόγοι για την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας των προμιγμάτων για φαρμακούχο τροφή και των κόνεων για χορήγηση με την τροφή που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης και για την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας των κόνεων για χρήση σε πόσιμο νερό που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης

Εκτιμώντας ότι

- η CVMP έκρινε ότι η χρήση των προμιγμάτων για φαρμακούχο τροφή που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης υποστηρίζεται από ανεπαρκή κλινικά δεδομένα, καθώς και ότι τα επί του παρόντος συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιλογής και ανάπτυξης αντοχής, λόγω της έκθεσης σε χαμηλά επίπεδα αντιμικροβιακών παραγόντων για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Συνεπώς, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω σκευάσματα προϊόντος κρίνεται αρνητική
- η CVMP έκρινε ότι η χρήση των κόνεων για χορήγηση με την τροφή που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης δεν υποστηρίζεται από δεδομένα, καθώς και ότι τα επί του παρόντος συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο επιλογής και ανάπτυξης αντοχής, λόγω της έκθεσης σε χαμηλά επίπεδα αντιμικροβιακών παραγόντων για παρατεταμένες χρονικές περιόδους. Συνεπώς, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου για τα εν λόγω σκευάσματα προϊόντος κρίνεται αρνητική
- η CVMP έκρινε ότι βάσει των διαθέσιμων δεδομένων για κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης, η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου είναι θετική και οι πληροφορίες προϊόντος θα πρέπει να τροποποιηθούν όπως αναφέρεται στο παράρτημα III

η CVMP εισηγήθηκε την απόσυρση των αδειών κυκλοφορίας για τα προμείγματα για φαρμακούχο τροφή και για τις κόνεις για χορήγηση με την τροφή σε χοίρους και/ή όρνιθες που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης όπως αναφέρεται στο παράρτημα I.

Επιπλέον, η CVMP συνέστησε τροποποιήσεις στις άδειες κυκλοφορίας των κόνεων για χρήση σε πόσιμο νερό που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης προς από του στόματος χορήγηση σε χοίρους και/ή όρνιθες (βλ. παράρτημα I), προκειμένου να τροποποιηθούν οι περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και τα φύλλα οδηγιών χρήσης σύμφωνα με τις συνιστώμενες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος κατά τα οριζόμενα στο παράρτημα III.

Παράρτημα ΙΙΙ

Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης για όλες τις κόνεις για χρήση σε πόσιμο νερό που περιέχουν συνδυασμό λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης προς από του στόματος χορήγηση σε χοίρους και/ή όρνιθες

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

4.1 Είδη ζώων

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε οποιαδήποτε είδη πουλερικών πλην των ορνίθων.

Εάν τα ακόλουθα είδη ζώων έχουν ήδη λάβει έγκριση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η παρακάτω διατύπωση που αναφέρεται στα σχετικά είδη:

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Χοίροι

Για τη θεραπεία και μεταφύλαξη της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδα) που οφείλεται σε *Lawsonia intracellularis* και συναφή εντερικά παθογόνα (*Escherichia coli*) ευαίσθητα στη λινκομυκίνη και τη σπεκτινομυκίνη.

Η παρουσία νόσου στην ομάδα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

Όρνιθες

Για τη θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου (CRD) που οφείλεται σε *Mycoplasma gallisepticum* και *Escherichia coli* ευαίσθητα στη λινκομυκίνη και τη σπεκτινομυκίνη και συνδέεται με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας.

Η παρουσία νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

Προσθήκη, σε όλα τα προϊόντα:

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Αναφορικά με το *E. coli*, ένας σημαντικός αριθμός στελεχών καταδεικνύει υψηλές τιμές MIC (ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις) έναντι του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης και ενδέχεται να είναι κλινικά ανθεκτικός, αν και δεν έχει οριστεί όριο ευαισθησίας.

Λόγω τεχνικών περιορισμών, η ευαισθησία του *L. intracellularis* είναι δύσκολο να προσδιοριστεί *in vitro* και δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την κατάσταση ανοχής σε λινκομυκίνη-σπεκτινομυκίνη για το εν λόγω είδος.

Εάν τα ακόλουθα είδη ζώων έχουν ήδη λάβει έγκριση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η παρακάτω διατύπωση που αναφέρεται στα σχετικά είδη:

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε συστηματική/προφυλακτική χρήση.

Για χρήση σε πόσιμο νερό.

Οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι:

Χοίροι: 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες.

Όρνιθες: 16,65 mg λινκομυκίνης και 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες.

Εάν τα ακόλουθα είδη ζώων έχουν ήδη λάβει έγκριση, ισχύουν οι ακόλουθες περίοδοι αναμονής:

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Χοίροι: Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

Όρνιθες: Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά τα οποία παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση, συμπεριλαμβανομένων των νεοσσών εκτροφής που προορίζονται να παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση.

Τα ζώα δεν πρέπει να σφαγιάζονται για ανθρώπινη κατανάλωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Προσθήκη σε όλα τα προϊόντα και διαγραφή του υπάρχοντος κειμένου:

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε δυσεντερία των χοίρων που οφείλεται σε *Brachyspira hyodysenteriae* ή σε άλλα είδη βακτηρίων πλην αυτών που αναφέρονται συγκεκριμένα στις ενδείξεις.

Η λινκομυκίνη είναι δραστική έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων, ορισμένων αναερόβιων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων και των μυκοπλασμάτων. Έχει πολύ ασθενή δράση ή δεν έχει καμία δράση έναντι αρνητικών κατά Gram βακτηρίων όπως το *Escherichia coli*.

Η σπεκτινομυκίνη είναι αντιβιοτικό της κατηγορίας των αμινοκυκλιτολών που παράγεται από το *Streptomyces spectabilis*. Έχει βακτηριοστατική δράση και είναι δραστική έναντι των *Mycoplasma* spp και έναντι ορισμένων αρνητικών κατά Gram βακτηρίων όπως το *E. coli*.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η από του στόματος χορηγούμενη σπεκτινομυκίνη δρα στα παθογόνα σε συστηματικό επίπεδο παρά τη χαμηλή της απορρόφηση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως και ενδεχομένως βασίζεται εν μέρει σε έμμεσες επιδράσεις στην εντερική χλωρίδα.

Αναφορικά με το *E. coli* η κατανομή των τιμών MIC φαίνεται να είναι δικόρυφη, με σημαντικό αριθμό στελεχών να εμφανίζει υψηλές τιμές MIC. Αυτό θα μπορούσε να αντιστοιχεί εν μέρει σε φυσική (εγγενή) αντοχή.

Μελέτες *in vitro* καθώς και δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας καταδεικνύουν ότι ο συνδυασμός λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης είναι δραστικός έναντι του *Lawsonia intracellularis*.

Λόγω τεχνικών περιορισμών, η ευαισθησία του *Lawsonia intracellularis* είναι δύσκολο να προσδιοριστεί *in vitro* και δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την κατάσταση αντοχής για το εν λόγω είδος.

Επισήμανση:

5. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε οποιαδήποτε είδη πουλερικών πλην των ορνίθων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Εάν τα ακόλουθα είδη ζώων έχουν ήδη λάβει έγκριση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η παρακάτω διατύπωση που αναφέρεται στα σχετικά είδη:

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(-ΕΙΣ)

Χοίροι

Για τη θεραπεία και μεταφύλαξη της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλείτιδα) που οφείλεται σε *Lawsonia intracellularis* και συναφή εντερικά παθογόνα (*Escherichia coli*) ευαίσθητα στη λινκομυκίνη και τη σπεκτινομυκίνη.

Η παρουσία νόσου στην ομάδα πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

Όρνιθες

Για τη θεραπεία και μεταφύλαξη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου (CRD) που οφείλεται σε *Mycoplasma gallisepticum* και *Escherichia coli* ευαίσθητα στη λινκομυκίνη και τη σπεκτινομυκίνη και συνδέεται με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας.

Η παρουσία νόσου στο κοπάδι πρέπει να τεκμηριώνεται πριν από τη χρήση του προϊόντος.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε οποιαδήποτε είδη πουλερικών πλην των ορνίθων.

Εάν τα ακόλουθα είδη ζώων έχουν ήδη λάβει έγκριση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η παρακάτω διατύπωση που αναφέρεται στα σχετικά είδη:

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαγραφή, κατά περίπτωση, κάθε αναφοράς σε συστηματική/προφυλακτική χρήση.

Για χρήση σε πόσιμο νερό.

Οι συνιστώμενες δοσολογίες είναι:

Χοίροι: 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες.

Όρνιθες: 16,65 mg λινκομυκίνης και 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg σωματικού βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες.

Εάν τα ακόλουθα είδη ζώων έχουν ήδη λάβει έγκριση, ισχύουν οι ακόλουθες περίοδοι αναμονής:

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χοίροι: Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

Όρνιθες: Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά τα οποία παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση, συμπεριλαμβανομένων των νεοσσών εκτροφής που προορίζονται να παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση.

Τα ζώα δεν πρέπει να σφαγιάζονται για ανθρώπινη κατανάλωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Προσθήκη, σε όλα τα προϊόντα:

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ειδική προειδοποίηση(εις) για κάθε είδος στόχος:

Αναφορικά με το *E. coli*, ένας σημαντικός αριθμός στελεχών καταδεικνύει υψηλές τιμές MIC (ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις) έναντι του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης και ενδέχεται να είναι κλινικά ανθεκτικός, αν και δεν έχει οριστεί όριο ευαισθησίας.

Λόγω τεχνικών περιορισμών, η ευαισθησία του *L. intracellularis* είναι δύσκολο να προσδιοριστεί *in vitro* και δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την κατάσταση ανοχής σε λινκομυκίνη-σπεκτινομυκίνη για το εν λόγω είδος.

...