

Anexo I

Lista de nombres, formas farmacéuticas, concentraciones de los medicamentos para uso veterinario, especies animales, vía de administración y titulares de la autorización de comercialización en los Estados miembros

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Austria	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Austria	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Lincomicina y espectinomicina	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Polvo para administrar con el pienso	Porcino	Oral
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Polvo para administrar con el pienso	Porcino	Oral
Bélgica	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, aves de corral	Oral
Bélgica	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Lincomicina y espectinomicina	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino	Oral
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Lincomicina y espectinomicina	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos, pavos	Oral
Bulgaria	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino, pollos	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Bulgaria	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Lincomicina y espectinomicina	222 mg 444 mg	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Croacia	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina y espectinomicina	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Croacia	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Croacia	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Lincomicina y espectinomicina	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Chipre	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	Lincomicina y espectinomicina	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Pollos	Oral
Chipre	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
República Checa	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
República Checa	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
República Checa	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Lincomicina y espectinomicina	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Dinamarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Polvo para administrar con el pienso	Porcino	Oral
Dinamarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomicina y espectinomicina	220 mg/g 440 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, aves de corral	Oral
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Francia	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Francia	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomicina y espectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Francia	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomicina y espectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Francia	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Lincomicina y espectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Alemania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Polvo para administrar con el pienso	Porcino	Oral
Alemania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 445 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Alemania	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Lincomicina y espectinomicina	227 mg/g 455 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Alemania	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Lincomicina y espectinomicina	227 mg/g 455 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Alemania	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Grecia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Grecia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Lincomicina y espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Pollos (de engorde)	Oral
Grecia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Grecia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomicina y espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Pollos (de engorde)	Oral
Grecia	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Lincomicina y espectinomicina	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos (de engorde)	Oral
Hungría	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.	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Hungría	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Irlanda	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Irlanda	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Lincomicina y espectinomicina	222 mg 444,7 mg	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Italia	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.	Lincomicina y espectinomicina	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida o la leche	Terneros, lechones, pollos	Oral
Letonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Letonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Lituania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premiksas	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg,	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Lituania	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, aves de corral	Oral
Lituania	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Lincomicina y espectinomicina	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, aves de corral (de engorde, pollitas) y pavos	Oral
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, aves de corral	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Polvo para administrar con el pienso	Porcino	Oral
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Lincomicina y espectinomicina	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Lechones, terneros, pollos	Oral
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Lincomicina y espectinomicina	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino	Oral
Países Bajos	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Países Bajos	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Lincomicina y espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Lincomicina y espectinomicina	222 g/kg 444 g/kg	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, gallinas, palomas, patos, pavos	Oral
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Portugal	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Lincomicina y espectinomicina	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Rumanía	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Rumanía	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Lincomicina y espectinomicina	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Rumanía	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomicina y espectinomicina	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos, pavos	Oral
Eslovaquia	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Eslovaquia	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Lincomicina y espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, aves de corral	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Eslovaquia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Lincomicina y espectinomicina	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Lechones, pollos	Oral
Eslovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomicina y espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, aves de corral	Oral
Eslovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravlilno krmno mešanico za prašiče	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
España	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
España	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
España	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Lincomicina y espectinomicina	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
España	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>	Lincomicina y espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
España	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
España	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Lincomicina y espectinomicina	11 g/kg 11 g/kg	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral

Estado miembro de la UE/EEE	Titular de la autorización de comercialización	Nombre	DCI	Concentración	Forma farmacéutica	Especie animal	Vía de administración
Reino Unido	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	Lincomicina y espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Lincomicina y espectinomicina	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premezcla para piensos medicamentosos	Porcino	Oral
Reino Unido	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	Lincomicina y espectinomicina	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Polvo para mezclar con el agua de bebida	Porcino, pollos	Oral

Anexo II

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de los medicamentos veterinarios que contienen una combinación de lincomicina y espectinomina para administrar por vía oral a porcino y/o a aves de corral (ver Anexo I)

1. Introducción

La lincomicina es un antibiótico del grupo de las lincosamidas derivado de *Streptomyces lincolnensis* que inhibe la síntesis de las proteínas. Las lincosamidas se consideran agentes bacteriostáticos. La lincomicina es activa frente a bacterias gram-positivas, algunas bacterias gram-negativas anaerobias y *Mycoplasma* spp.

La espectinomina es un antibiótico del grupo de los aminociclitolos derivado de *Streptomyces spectabilis*. Tiene actividad bacteriostática y es activo frente a algunas bacterias gram-negativas aerobias, cocos gram-positivos y *Mycoplasma* spp.

En porcino y aves de corral, existen tres formas farmacéuticas que contienen una combinación de lincomicina y espectinomina para la administración oral: premezclas medicamentosas, polvo para administración en el alimento y polvo para administración en agua de bebida.

Tras un procedimiento de arbitraje (EMEA/V/A/088)¹, con arreglo al artículo 34 de la Directiva 2001/82/CE, se armonizó la información del medicamento veterinario Linco-Spectin 100, polvo para administración en agua de bebida para porcino y pollos, que contiene 222 mg de lincomicina/g y 444,7 mg de espectinomina/g. La Decisión C(2014)5053 de la Comisión se emitió el 11 de julio de 2014.

Como consecuencia del resultado de dicho procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34 para Linco-Spectin 100, Bélgica consideró que redundaría en interés de la Unión promover un uso eficaz y racional de la combinación de lincomicina y espectinomina en los medicamentos veterinarios administrados por vía oral, para así limitar el riesgo de desarrollar resistencia. Por consiguiente, el 5 de mayo de 2015, Bélgica inició un procedimiento en virtud del artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE relativo a los medicamentos veterinarios que contienen una combinación de lincomicina y espectinomina para administrar por vía oral a porcino y/o a aves de corral.

2. Análisis de los datos disponibles

Indicaciones, dosis y datos de residuos en porcino

Se dispone de numerosos datos en relación con el tratamiento de la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae* y patógenos entéricos asociados, y para el tratamiento de la enteropatía proliferativa porcina causada por *Lawsonia intracellularis*.

De los datos facilitados se desprende que en la combinación de lincomicina y espectinomina, solo la lincomicina es activa frente al principal agente causante de la disentería porcina, la espiroqueta anaerobia *B. hyodysenteriae*, que es intrínsecamente resistente a la espectinomina. En general, no hay pruebas significativas de que exista una interacción sinérgica *in vitro* entre la lincomicina y la espectinomina en *B. hyodysenteriae*, y la mayoría de los autores opina que el beneficio de esta combinación con espectinomina en el tratamiento de la disentería porcina radica en que se amplía el espectro a una mayor variedad de organismos, es decir, la espectinomina actuaría frente a los patógenos concurrentes o sobre bacterias entéricas que crean condiciones favorables en el intestino para el desarrollo de la disentería porcina.

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

A la hora de considerar los datos de la sensibilidad *in vitro* de la lincomicina frente a *B. hyodysenteriae*, incluso si hay diferencias entre las distintas zonas geográficas y hay variabilidad debido a la ausencia de una metodología de ensayo normalizada, se observa claramente que la concentración mínima inhibitoria (CMI) presenta un rango amplio y que la mayoría de los microorganismos aislados muestra una CMI elevada en una población bacteriana en la que la cepa de tipo salvaje tiene una presencia reducida (o está incluso ausente). Los datos disponibles no permiten establecer de forma clara un patrón temporal para la evolución de las CMI. Sin embargo, hubo algunos intentos de establecer relaciones entre los valores de CMI y los resultados clínicos, empleando datos farmacocinéticos (concentración en el contenido del colon) o clínicos limitados. Estos datos indican que las cepas que presentan cierto aumento de las CMI podrían, sin embargo, tratarse de manera eficaz, con un resultado clínico favorable. Sin embargo, parece que esto solo representa a una minoría de cepas. Asimismo, se basa en datos escasos y en varias estimaciones, y no se ha establecido ningún valor crítico (o punto de corte) clínico consistente hasta el momento.

Algunos patógenos entéricos en porcino pueden estar asociados a infecciones por *B. hyodysenteriae* y constituyen posibles dianas de la espectinomicina. Entre ellos se incluyen principalmente *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* y *Campylobacter spp.* En *E. coli* y *Salmonella*, sobre la base de los datos *in vitro*, cabe esperar una tasa de resistencia para espectinomicina del 30-50%. Algunas de las cepas podrían ser naturalmente resistentes. En el caso de *Campylobacter*, se observaron tasas de resistencia a la lincomicina variables pero posiblemente altas. No obstante, la situación podría ser más compleja porque dichas bacterias también se consideran sensibles a la espectinomicina, de la que hay pocos datos disponibles.

Los datos clínicos disponibles muestran que esta combinación, administrada en el agua de bebida en una dosis de 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso vivo /día durante 7 días (es decir, la dosis armonizada de Linco-Spectin 100), es clínicamente eficaz en el tratamiento de infecciones mixtas por *B. hyodysenteriae* y otros patógenos entéricos que son diana de la espectinomicina, y que en estas situaciones es superior a la administración de las sustancias por separado. No obstante, la etiología asociada de *B. hyodysenteriae* y su función en la patogenia no están totalmente claras, y no se ha llevado a cabo ningún seguimiento bacteriológico en dichos estudios. Hay que tener en cuenta que estos estudios son muy antiguos (se realizaron en el contexto del desarrollo y comercialización de dicha combinación hace ya más de 40 años) y no se conoce la sensibilidad *in vitro* de las cepas de *B. hyodysenteriae*. Por tanto, la mayoría de los datos clínicos disponibles no tienen en cuenta el grado actual de sensibilidad/resistencia *in vitro* de estas especies bacterianas.

Se presentó únicamente un estudio con premezclas medicamentosas que contienen la combinación de lincomicina y espectinomicina frente a la disentería porcina. Los resultados son favorables, aunque se trataba de un tratamiento metafiláctico. Los escasos datos publicados relacionados con la administración de lincomicina sola en el pienso revelan que en la mayoría de los casos hubo fracaso terapéutico o recaídas. Las duraciones del tratamiento no quedaron claras, pero probablemente fue de varias semanas. De forma más general, el tratamiento con premezclas medicamentosas y polvos para administrar en el alimento a porcino que contienen la combinación de lincomicina y espectinomicina, tal como se recomienda actualmente, expone a los patógenos diana y a otras bacterias a bajas dosis durante largos periodos de tiempo, lo que aumenta el riesgo de selección de resistencia.

Por tanto, al considerar la alta tasa de resistencia *in vitro* para *B. hyodysenteriae* y, en menor medida, en posibles patógenos asociados, junto con las limitaciones de los datos clínicos disponibles, se desprende que en la situación actual esta combinación puede seguir siendo eficaz sólo en una minoría de situaciones de campo, y no existe un criterio interpretativo bien definido ni una metodología de ensayo normalizada que permita al usuario predecir la eficacia frente a *B. hyodysenteriae*. Esta

importante incertidumbre no puede resolverse hasta que se lleven a cabo nuevos estudios clínicos, en condiciones perfectamente controladas, incluidos los diagnósticos y seguimientos oportunos de los patógenos bacterianos implicados y la determinación de la sensibilidad *in vitro*.

Por razones similares, esto es, debido a altas tasas de resistencia *in vitro*, en 2014, en el contexto de un procedimiento de arbitraje (EMA/V/A/100)² en virtud del artículo 35 de la Directiva 2001/82/CE relativo a los medicamentos veterinarios que contienen tilosina para administrar por vía oral en el alimento o en el agua de bebida a porcino, el CVMP recomendó que la indicación «disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*» se eliminara de la información del producto. La tilosina, del grupo de los macrólidos, está estrechamente relacionada con las lincosamidas y se une a un sitio ribosómico superpuesto. Se concluyó que la mayoría de los aislados de *Brachyspira* mostraron resistencia *in vitro* y que no cabía esperar que la tilosina por vía oral fuese suficientemente eficaz para el tratamiento de la disentería porcina. Por lo general se considera que el grado de resistencia frente a la tilosina se asemeja mucho al de la lincomicina debido a la resistencia cruzada (ver, por ejemplo, el documento de reflexión del CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))³, aunque ambas situaciones no son directamente comparables, ya que los valores de CMI para la tilosina son, en general, más altos y las dosis empleadas y la farmacocinética también pueden variar. Esta decisión del CVMP también debe tenerse en cuenta en el presente procedimiento de arbitraje.

Parece que en la actualidad las pleuromutilinas siguen constituyendo una alternativa eficaz en el tratamiento de la enfermedad, aunque se han observado aumentos de la CMI, considerados como alarmantes, en varios estudios (ver el documento de reflexión del CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))⁴. Las pleuromutilinas también comparten con las lincosamidas sitios de unión superpuestos en el centro ribosómico de la peptidil transferasa, y han aparecido cepas multirresistentes (a las pleuromutilinas, a los macrólidos y a las lincosamidas). Asimismo, algunas mutaciones en dicha zona pueden dar lugar a un aumento de los valores de CMI, tanto a las pleuromutilinas como a las lincosamidas. De lo anterior se deduce que, si bien puede existir preocupación si las pleuromutilinas constituyesen la única clase de antimicrobianos indicada en la disentería porcina, por otra parte, el uso de lincomicina frente a las cepas de sensibilidad intermedia podría posiblemente contribuir al desarrollo de resistencia a las pleuromutilinas mediante coselección.

El CVMP considera que el evidente aumento de los valores de CMI en los aislados de *B. hyodysenteriae* en Europa con respecto a las cepas de tipo salvaje, influye en la evaluación beneficio-riesgo del grupo de medicamentos examinados, ya que esto no se ha tenido en cuenta en la mayoría de los estudios clínicos de eficacia disponibles que se llevaron a cabo durante el desarrollo del medicamento. No pudo establecerse ningún valor crítico (punto de corte) clínico consistente que permitiese predecir la eficacia clínica en presencia de aislados de escasa sensibilidad, que actualmente representan la mayoría de los aislados. Se considera que las indicaciones relativas a la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae*, y patógenos asociados, no tienen un respaldo suficiente y que el uso de estos medicamentos en tales condiciones entraña un riesgo de fracaso terapéutico, que, además, está vinculado al riesgo de una mayor selección y coselección de resistencia.

Pese a la escasa actividad *in vitro* de las sustancias activas frente a *L. intracellularis* que se observa en los escasos datos disponibles, los resultados de un estudio de campo multicéntrico relativamente reciente respaldan la eficacia de la combinación de lincomicina y espectinomina a una dosis de 3,33

²http://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

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

mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina/kg p.v./día durante 7 días administrada en el agua de bebida. Existen pocas pruebas de que el efecto en la infección por *L. intracellularis* sería mayor que con las sustancias por separado, y no se han definido bien las respectivas funciones que desempeñan la lincomicina y la espectinomicina en el contexto de la ileítis porcina. Es posible que las sustancias sean sinérgicas, que actúen en distintos lugares (intra y extracelularmente), o que actúen influyendo en las condiciones de la flora intestinal concurrente. Los datos de un estudio preliminar por desafío sugieren una buena eficacia en el caso de enteropatía proliferativa asociada a un brote de colibacilosis, aunque el estudio no estaba expresamente diseñado para investigar la eficacia frente a *E. coli*.

Por tanto, basándose en el espectro de actividad de esta combinación, en las consideraciones generales de la patogenia de la enteropatía proliferativa porcina, así como en los datos clínicos disponibles, se considera que la indicación para el tratamiento y prevención de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) causada por *L. intracellularis*, y patógenos entéricos asociados (*E. coli*), a una dosis de 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina/kg p.v./día durante 7 días administrados en el agua de bebida, aprobada en el contexto del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34 (EMEA/V/A/088) para Linco-Spectin 100, está justificada.

Se presentó un estudio monocéntrico relativo al uso en el alimento, que revela un efecto beneficioso en caso de enteropatía proliferativa porcina, aunque en este se utiliza únicamente lincomicina en dosis altas en comparación con las dosis empleadas en la combinación.

No se han presentado datos de eficacia adecuados, o ningún dato en absoluto, en relación con las otras indicaciones actualmente aprobadas para el grupo de productos examinados.

La mayoría de los datos de eficacia clínica disponibles se refieren a la administración de la combinación como polvo para administración en agua de bebida, según el régimen de dosificación armonizado de 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina/kg p.v. /día durante 7 días para Linco-Spectin 100, tal como se aprobó en el contexto del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34 (EMEA/V/A/088).

Se han proporcionado escasos datos, o ningún dato en absoluto, para respaldar el uso de premezclas medicamentosas y polvos orales para administrar con el alimento que contienen lincomicina y espectinomicina. La administración de la combinación de lincomicina y espectinomicina en el alimento está actualmente recomendada en dosis relativamente bajas y durante largos periodos de tiempo (aproximadamente entre 1 y 2,5 mg de las sustancias activas combinadas por kg de peso vivo (que supone entre el 10 % y el 25 % de la dosis diaria para los polvos para administración en el agua de bebida) durante un periodo relativamente largo de 21 días). Una dosis baja durante un periodo prolongado conlleva un riesgo elevado de selección de resistencia a los antimicrobianos en bacterias patógenas y comensales, así como riesgo de fracaso terapéutico.

Los datos de residuos presentados para los polvos para administración en el agua de bebida no cuestionan los tiempos de espera aprobados para cada producto por separado a la dosis de 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina/kg p.v./día durante 7 días. Asimismo, los datos de farmacovigilancia no indican que exista riesgo de incumplimiento del LMR. Por consiguiente, el Comité considera que no es necesario modificar los tiempos de espera actualmente aprobados en carne de cerdo para los medicamentos objeto de este procedimiento.

Indicaciones, dosis y datos de residuos en pollos

Los datos de sensibilidad *in vitro* disponibles indican que la espectinomicina y la lincomicina pueden actuar de forma sinérgica en micoplasmas aviares, como *M. gallisepticum*. En estas especies bacterianas no hay pruebas de que exista una importante población resistente o de que esté evolucionando el grado de resistencia. La espectinomicina es activa frente a *E. coli* aviar, y se han

observado tasas de resistencia *in vitro* de menos del 20 %. La espectinomicina también es activa frente a *Salmonella* spp., y ambos compuestos son activos frente a *Campylobacter* spp.

Varios estudios antiguos que utilizaban modelos de infección experimental (o desafío) muestran la eficacia de esta combinación, administrada en el agua de bebida, en pollos infectados por *M. gallisepticum* y/o *E. coli* o bien por *M. synoviae*. Pese a que las dosis se expresan únicamente como niveles de dilución en agua, puede estimarse que las dosis óptimas oscilan entre 75 y 300 mg de sustancias activas combinadas/kg p.v.. No se establece con claridad en estos estudios la superioridad de la combinación con respecto a la espectinomicina sola.

También se han presentado varios estudios de campo antiguos, en los que se investigaba el impacto del tratamiento sistemático en los rendimientos zootécnicos de los grupos en comparación con un control positivo. En dichos estudios, parece que el tratamiento se utiliza como prevención de un modo no específico, y puede que incluso como promotor del crecimiento. La pauta posológica típica en estos estudios se compone de una primera fase de unos 150 mg de sustancias activas combinadas/kg p.v./día y una segunda fase de unos 50 mg de sustancias activas combinadas/kg p.v./día. Es muy probable que en un primer momento, el producto se desarrollara y se utilizara del mismo modo tanto como promotor del crecimiento como para prevenir la mortalidad y la pérdida de rendimiento.

En un estudio por desafío con control negativo, aleatorizado, ciego y conforme a las buenas prácticas clínicas, los pollos se trataron con polvos para administración en el agua de bebida que contenían una combinación de lincomicina y espectinomicina frente a infecciones inducidas por *E. coli*, *M. gallisepticum* y una combinación de *E. coli* y *M. gallisepticum*. Este estudio reveló que, en general, la combinación de lincomicina y espectinomicina mejoraba significativamente los criterios de valoración clínicos, patológicos y bacteriológicos evaluados en un modelo experimental de infección por aerosol, a una dosis de 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomicina/kg p.v. (50 mg de sustancias activas combinadas/kg p.v.) al día durante 7 días. Las bacterias se volvían a aislar con frecuencia en los animales tratados y, en el caso de *E. coli*, la reducción en el porcentaje de animales positivos no fue estadísticamente significativa. No obstante, esto es difícil de interpretar en términos de eficacia en condiciones de campo, ya que el estudio se basaba en un modelo de infección experimental. Asimismo, en dicho estudio, los signos clínicos inducidos solo podían considerarse como moderados, ya que no se observó mortalidad y las puntuaciones clínicas fueron bastante bajas.

Sobre la base de este último estudio experimental fundamentalmente, se considera que la indicación relativa a la enfermedad respiratoria crónica (ERC) en pollos causada por *M. gallisepticum* y *E. coli*, y asociada a una baja tasa de mortalidad, así como la pauta posológica asociada de 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomicina/kg p.v. (50 mg de sustancias activas combinadas/kg p.v.) al día durante 7 días, tal como se aprobó en el contexto del procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34 (EMA/V/A/088) para Linco-Spectin 100, están justificadas como la única indicación y pauta posológica validadas en pollos. De la información disponible se desprende que las tasas de resistencia en las bacterias diana son relativamente bajas, y no hay ninguna indicación de que el estado de las mismas esté evolucionando. La eliminación de pollos como especie de destino de los medicamentos examinados podría aumentar el uso de sustancias antimicrobianas que actualmente se consideran incluso más críticas en cuanto a las consecuencias de la selección de resistencia y su importancia para la salud pública, como son las fluoroquinolonas.

De las propiedades farmacocinéticas de la espectinomicina se sabe que solo se absorben cantidades mínimas del fármaco en el intestino y que en ningún caso los niveles sanguíneos alcanzan los niveles de CMI. Además, la espectinomicina es polar y no atraviesa con facilidad las membranas ni se distribuye en el compartimento intracelular. No obstante, hay indicaciones (de estudios clínicos de laboratorio) sobre la eficacia clínica frente a *E. coli* localizada en, y adquirida a través de, las vías respiratorias, y frente a micoplasmas que son infecciones intracelulares. Sobre la base de varias

pruebas *in vitro*, se ha lanzado la hipótesis de que se ha generado un metabolito o un producto de degradación de la espectinomicina en el intestino que es capaz de alcanzar el foco infeccioso e impedir la adherencia de *E. coli* a la mucosa respiratoria. Sin embargo, esta hipótesis no se ha validado. Tampoco se ha demostrado que la espectinomicina sufra metabolismo en ninguna especie y parece, según los datos farmacocinéticos, que la mayor parte de la dosis terapéutica se puede recuperar en las heces y en la orina. Una probable explicación del mecanismo de acción de la espectinomicina frente a *E. coli* en las vías respiratorias sería un efecto indirecto en la flora intestinal, que conduce a una reducción de la liberación al medio ambiente. Por tanto, pese a que, en general, la combinación de lincomicina y espectinomicina resultó ser clínicamente eficaz frente a *E. coli* en pollos, debe incluirse una frase adecuada en la sección 5.1 «Propiedades farmacodinámicas» del RCP para reflejar la ausencia de absorción de la espectinomicina en el intestino.

Deben eliminarse de los textos informativos de los medicamentos todas las indicaciones y posologías o recomendaciones de dosificación para la prevención sistemática en animales sanos o a concentraciones fijas de antimicrobianos en el agua de bebida al relacionarse con exposiciones variables e incontroladas a antimicrobianos.

No se proporcionó ningún dato para respaldar el uso de premezclas medicamentosas en pollos

Los datos de residuos presentados para los polvos para administración en el agua de bebida no cuestionan los tiempos de espera aprobados para cada medicamento por separado a la dosis de 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomicina/kg p.v. /día durante 7 días. Asimismo, los datos de farmacovigilancia no indican que exista riesgo de incumplimiento del LMR. Por tanto, no es necesario modificar los tiempos de espera actualmente aprobados para los medicamentos evaluados.

Indicaciones, dosis y datos de residuos en otras aves de corral distintas a los pollos

Durante el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 34 (EMA/V/A/088) para Linco-Spectin 100, los escasos datos sobre la eficacia que se proporcionaron y la falta de datos sobre residuos no permitieron la aprobación de ninguna indicación armonizada en otras aves de corral distintas a los pollos. No se han presentado datos adicionales en el marco de este procedimiento de arbitraje para respaldar las indicaciones en otras aves de corral distintas a los pollos.

3. Evaluación beneficio-riesgo

A la vista de los datos clínicos y de sensibilidad *in vitro* disponibles en porcino, parece que la combinación está justificada desde el punto de vista teórico por la ampliación de su espectro de actividad, en el caso de la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* y patógenos entéricos asociados sensibles a la espectinomicina. En estudios clínicos antiguos se ha demostrado su valor añadido con respecto a cada sustancia por separado en dicho contexto, aunque con limitaciones en los criterios de inclusión bacteriológicos y seguimiento bacteriológico. No obstante, los datos de sensibilidad *in vitro* disponibles sugieren que el beneficio esperado está ahora considerablemente reducido debido a un aumento rápido y generalizado de la CMI en *B. hyodysenteriae*. Pese a que algunos brotes de enfermedad se seguirían tratando con suficiente eficacia en la actual situación en campo, se considera que los riesgos de fracaso terapéutico y retraso del tratamiento eficaz con pleuromutilinas, debido a las altas tasas de resistencia *in vitro* y al alto grado de incertidumbre en relación con los resultados clínicos asociados, superan a los beneficios clínicos en una minoría de brotes observados en condiciones de campo. Asimismo, el uso de los productos en tales condiciones se asocia a un riesgo de mayor selección o coselección de resistencia. Las advertencias en el RCP que informan al usuario del grado de resistencia no se consideran suficientes para limitar dicho riesgo,

debido principalmente a la ausencia de criterios interpretativos y de métodos normalizados para los ensayos de sensibilidad. Por consiguiente, la relación beneficio-riesgo en cuanto al uso de los medicamentos examinados frente a la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* se considera que es negativa debido al desarrollo de resistencia adquirida y a un elevado grado de incertidumbre sobre su impacto en términos de eficacia *in vivo*. La indicación frente a la disentería porcina causada por *B. hyodysenteriae* no se puede mantener y debe eliminarse.

Con respecto a los polvos para administración en el agua de bebida que contienen una combinación de lincomicina y espectinomocina para administrar por vía oral a porcino a una dosis de 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomocina/kg p.v. (10 mg de sustancias activas combinadas/kg p.v.) al día durante 7 días se consideran eficaces en casos de enteropatía proliferativa porcina causada por *L. intracellularis*, y posibles patógenos asociados, entre los que se encuentra *E. coli*. El riesgo de posibles cepas resistentes *in vitro* debe incluirse en la información sobre el producto.

En pollos, los polvos para administración en el agua de bebida que contienen una combinación de lincomicina y espectinomocina a una dosis de 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomocina/kg p.v. (50 mg de sustancias activas combinadas/kg p.v.) al día durante 7 días se consideran eficaces en casos de ERC causada por *M. gallisepticum* y *E. coli*, y asociada a una baja tasa de mortalidad. La eliminación de pollos como especie de destino de los medicamentos examinados podría aumentar el uso de sustancias antimicrobianas que actualmente se consideran incluso más críticas en cuanto a las consecuencias de la selección de resistencia y su importancia para la salud pública, como son las fluoroquinolonas.

El uso de premezclas medicamentosas o de polvos para administración en el alimento que contienen una combinación de lincomicina y espectinomocina se recomienda actualmente a dosis relativamente bajas y durante periodos de tiempo prolongados, de lo cual se deduce su uso como promotor del crecimiento. Dicho uso no se ha asociado a pruebas concluyentes de eficacia del tratamiento o la metafilaxis asociada. Por tanto, también conlleva un elevado riesgo de selección de resistencia y fracaso terapéutico. Considerando que hay disponibles formulaciones para la administración en el agua de bebida que se recomiendan para tratamientos más cortos, sobre la base de suficientes datos de eficacia, se considera que la relación beneficio-riesgo general para las premezclas medicamentosas y polvos para administrar en el alimento, que contienen una combinación de lincomicina y espectinomocina, es negativa, por lo que deben retirarse las autorizaciones de comercialización de estos medicamentos.

El uso de cualquier otro medicamento distinto a los polvos para administración en el agua de bebida conlleva un riesgo de fracaso terapéutico y de desarrollo de resistencia en bacterias patógenas y comensales mediante una exposición innecesaria o inadecuada a agentes antimicrobianos, y que no se ve compensado por ningún beneficio demostrado.

Por tanto, la relación beneficio-riesgo general de los medicamentos veterinarios que contienen una combinación de lincomicina y espectinomocina como polvos para administración en el agua de bebida, sigue siendo positiva y la información sobre el medicamento debe modificarse con arreglo a los cambios recomendados en el Anexo III.

Motivos para la retirada de las autorizaciones de comercialización para las premezclas medicamentosas y los polvos para administración en el alimento que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina y la modificación de las autorizaciones de comercialización de los polvos para administración en el agua de bebida que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina

Considerando que:

- el CVMP consideró que el uso de premezclas medicamentosas que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina no está respaldado por datos clínicos adecuados, y las pautas posológicas actualmente recomendadas conllevan un mayor riesgo de selección y desarrollo de resistencia debido a la exposición a bajos niveles de antimicrobianos durante largos periodos de tiempo. Por tanto, la relación beneficio-riesgo general para estas formulaciones se considera negativa;
- el CVMP consideró que el uso de polvos para administración en el alimento que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina no está respaldado por datos adecuados, y las pautas posológicas actualmente recomendadas conllevan un mayor riesgo de selección y desarrollo de resistencia debido a la exposición a bajos niveles de antimicrobianos durante largos periodos de tiempo. Por tanto, la relación beneficio-riesgo general para estas formulaciones se considera negativa;
- el CVMP consideró que sobre la base de los datos disponibles sobre los polvos para administración en el agua de bebida que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina, la relación beneficio-riesgo general es positiva y la información sobre el producto debe modificarse con arreglo a lo dispuesto en el Anexo III;

el CVMP ha recomendado la retirada de las autorizaciones de comercialización de las premezclas medicamentosas y de los polvos para administración en el alimento en porcino y/o pollos que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina tal como se indica en el Anexo I.

Asimismo, el CVMP recomendó efectuar modificaciones en las autorizaciones de comercialización para polvos para administración en el agua de bebida que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina para administrar por vía oral a porcino y/o pollos (ver Anexo I) a fin de modificar los resúmenes de las características de los productos, el etiquetado y los prospectos en consonancia con los cambios recomendados en la información sobre el producto indicados en el Anexo III.

Anexo III

Modificaciones en las secciones pertinentes del resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto para todos los polvos para administración en el agua de bebida que contienen una combinación de lincomicina y espectinomicina para administrar por vía oral a porcino y/o pollos

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

4.1 Especies de destino

Eliminar, cuando corresponda, cualquier referencia a otras especies de aves de corral distintas a los pollos.

Si el uso en las siguientes especies de destino ya ha sido autorizado, debe utilizarse la redacción que se indica a continuación para las especies pertinentes:

4.2 Indicaciones de uso, especificando las especies de destino

Porcino

Para el tratamiento y la metafilaxis de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) causada por *Lawsonia intracellularis*, y patógenos entéricos asociados (*Escherichia coli*) sensibles a la lincomicina y la espectinomomicina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el medicamento.

Pollos

Para el tratamiento y la metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica (ERC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* y *Escherichia coli* sensibles a la lincomicina y la espectinomomicina, y asociados a una baja tasa de mortalidad.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el medicamento.

Añadir, a todos los productos:

4.4 Advertencias especiales para cada especie de destino

En *E. coli*, una parte significativa de las cepas muestra altos valores de CMI (concentraciones mínimas inhibitorias) frente a la combinación de lincomicina y espectinomomicina, y pueden ser clínicamente resistentes, aunque no se ha definido ningún valor crítico (punto de corte).

Debido a las limitaciones técnicas, la sensibilidad de *L. intracellularis* es difícil de evaluar *in vitro*, y no se dispone de datos sobre el grado de resistencia a la combinación de lincomicina y espectinomomicina en dicha especie.

Si el uso en las siguientes especies de destino ya ha sido autorizado, debe utilizarse la redacción que se indica a continuación para las especies pertinentes:

4.9 Posología y vía de administración

Eliminar, cuando corresponda, cualquier referencia al uso sistemático/profiláctico.

Administración en el agua de bebida.

Las dosificaciones recomendadas son:

Porcino: 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomomicina/kg p.v. /día, durante 7 días.

Pollos: 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomomicina/kg p.v. /día, durante 7 días.

Si el uso en las siguientes especies de destino ya ha sido autorizado, deben aplicarse los siguientes tiempos de espera:

4.11 Tiempo(s) de espera

Porcino: Para completar a nivel nacional.

Pollos: Para completar a nivel nacional.

Su uso no está autorizado en aves cuyos huevos se utilizan para el consumo humano, incluidas las pollitas de reposición destinadas a la producción de huevos para el consumo humano.

Los animales no deben ser sacrificados para el consumo humano durante el tratamiento.

Añadir, a todos los productos y eliminar el texto actual:

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Eliminar, cuando corresponda, cualquier referencia a la disentería porcina causada por *Brachyspira hyodysenteriae*, o a otras especies bacterianas distintas a las especificadas en las indicaciones.

La lincomicina es activa frente a bacterias gram-positivas, algunas bacterias gram-negativas anaerobias y micoplasmas. Tiene poca o ninguna acción frente a bacterias gram-negativas, como *Escherichia coli*.

La espectinomina es un antibiótico del grupo de los aminociclitolos derivado del *Streptomyces spectabilis*, tiene actividad bacteriostática y es activo frente a *Mycoplasma* spp. y algunas bacterias gram-negativas, como *E. coli*.

El mecanismo por el que la espectinomina administrada por vía oral actúa sobre los patógenos a nivel sistémico, a pesar de su escasa absorción, no se conoce completamente y podría basarse parcialmente en los efectos indirectos sobre la flora intestinal.

En *E. coli* la distribución de los valores de CMI parece ser bimodal, con un número significativo de cepas que muestran valores altos de CMI. Esto podría corresponder en parte a la resistencia natural (intrínseca).

Los estudios *in vitro*, así como datos de eficacia clínica muestran que la combinación de lincomicina y espectinomina es activa frente a *Lawsonia intracellularis*.

Debido a las limitaciones técnicas, la sensibilidad de *Lawsonia intracellularis* es difícil de evaluar *in vitro*, y no se dispone de datos sobre el grado de resistencia en dicha especie.

Etiquetado:

5. ESPECIES DE DESTINO

Eliminar, cuando corresponda, cualquier referencia a otras especies de aves de corral distintas a los pollos.

Prospecto

Si el uso en las siguientes especies de destino ya ha sido autorizado, debe utilizarse la redacción que se indica a continuación para las especies pertinentes:

4. INDICACIÓN(ES) DE USO

Porcino

Para el tratamiento y la metafilaxis de la enteropatía proliferativa porcina (ileítis) causada por *Lawsonia intracellularis*, y patógenos entéricos asociados (*Escherichia coli*) sensibles a la lincomicina y la espectinomicina.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el medicamento.

Pollos

Para el tratamiento y la metafilaxis de la enfermedad respiratoria crónica (ERC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* y *Escherichia coli* sensibles a la lincomicina y la espectinomicina, y asociados a una baja tasa de mortalidad.

Debe confirmarse la presencia de la enfermedad en el grupo antes de utilizar el medicamento.

7. ESPECIES DE DESTINO

Eliminar, cuando corresponda, cualquier referencia a otras especies de aves de corral distintas a los pollos.

Si el uso en las siguientes especies de destino ya ha sido autorizado, debe utilizarse la redacción que se indica a continuación para las especies pertinentes:

8. POSOLOGÍA PARA CADA ESPECIE, MODO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Eliminar, cuando corresponda, cualquier referencia al uso sistemático/profiláctico.

Administración en el agua de bebida.

Las dosificaciones recomendadas son:

Porcino: 3,33 mg de lincomicina y 6,67 mg de espectinomicina/kg p.v. /día, durante 7 días.

Pollos: 16,65 mg de lincomicina y 33,35 mg de espectinomicina/kg p.v. /día, durante 7 días.

Si el uso en las siguientes especies de destino ya ha sido autorizado, deben aplicarse los siguientes tiempos de espera:

10. TIEMPO DE ESPERA

Porcino: Para completar a nivel nacional.

Pollos: Para completar a nivel nacional.

Su uso no está autorizado en aves cuyos huevos se utilizan para el consumo humano, incluidas las pollitas de reposición destinadas a la producción de huevos para el consumo humano.

Los animales no deben ser sacrificados para el consumo humano durante el tratamiento.

Añadir, a todos los productos:

12. ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES)

Advertencias especiales para cada especie de destino:

En *E. coli*, una parte significativa de las cepas muestra altos valores de CMI (concentraciones mínimas inhibitorias) frente a la combinación de lincomicina y espectinomicina y pueden ser clínicamente resistentes, aunque no se ha definido ningún valor crítico (puntos de corte).

Debido a las limitaciones técnicas, la sensibilidad de *L. intracellularis* es difícil de evaluar *in vitro*, y no se dispone de datos sobre el grado de resistencia a la combinación de lincomicina y espectinomicina en dicha especie.

...