

## **Allegato I**

**Elenco dei nomi commerciali, delle forme farmaceutiche, delle concentrazioni dei medicinali veterinari, delle specie animali, della via di somministrazione e dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio negli Stati Membri**

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Lincomicina e spectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
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 e spectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Austria	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin- Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Lincomicina e spectinomicina	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Polvere per somministrazione nel mangime	Suini	Orale
Belgio	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Belgio	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Belgio	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Polvere per somministrazione nel mangime	Suini	Orale
Belgio	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 444 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, pollame	Orale
Belgio	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine- Spectinomycine VMD Pulvis	Lincomicina e spectinomicina	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini	Orale
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Lincomicina e spectinomicina	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli, tacchini	Orale
Bulgaria	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 444 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini, polli	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Bulgaria	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Lincomicina e spectinomicina	222 mg 444 mg	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Croazia	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina e spectinomicina	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Croazia	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Croazia	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Lincomicina e spectinomicina	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini	Orale
Cipro	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 e spectinomicina	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Polli	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Cipro	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Repubblica Ceca	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 e spectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Repubblica Ceca	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 e spectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Repubblica Ceca	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Lincomicina e spectinomicina	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Danimarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomicina e spectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Polvere per somministrazione nel mangime	Suini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Danimarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomicina e spectinomina	220 mg/g 440 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, pollame	Orale
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina e spectinomina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomicina e spectinomina	22 mg/g 22 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
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 e spectinomina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Francia	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomicina e spectinomina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Francia	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomicina e spectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Francia	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Lincomicina e spectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Lincomicina e spectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Polvere per somministrazione nel mangime	Suini	Orale
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 445 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Lincomicina e spectinomicina	227 mg/g 455 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Germania	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin- Spectinomycin Pulver	Lincomicina e spectinomicina	227 mg/g 455 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Germania	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Lincomicina e spectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Grecia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Grecia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Lincomicina e spectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Polli (polli da carne)	Orale
Grecia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Grecia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomicina e spectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Polli (polli da carne)	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Grecia	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Lincomicina e spectinomicina	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli (polli da carne)	Orale
Ungheria	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	LincoSpectin SolPO 222/444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és házityúkok számára A.U.V.	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Ungheria	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
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 e spectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Irlanda	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Lincomicina e spectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Premiscela per mangime medicato	Suini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Lincomicina e spectinomicina	222 mg 444,7 mg	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
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 e spectinomicina	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Polvere per somministrazione in acqua da bere o latte	Vitelli, suinetti, polli	Orale
Lettonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Lettonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Lituania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg,	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
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 vandeniui kiaulėms ir vištoms	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, pollame	Orale
Lituania	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Lincomicina e spectinomicina	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, pollame (polli da carne, pollastre) e tacchini	Orale
Lussemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina e spectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, pollame	Orale
Lussemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Lussemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Lincomicina e spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Polvere per somministrazione nel mangime	Suini	Orale
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Lincomicina e spectinomycin	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suinetti, vitelli, polli	Orale
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin- spectinomycin VMD Pulvis	Lincomicina e spectinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini	Orale
Paesi Bassi	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 e spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Paesi Bassi	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Lincomicina e spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Lincomicina e spectinomycin	222 g/kg 444 g/kg	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, galline piccioni, anatre, tacchini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Lincomicina e spectinomina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Portogallo	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré- mistura medicamentosa para Suínos	Lincomicina e spectinomina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Portogallo	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edificio 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 e spectinomina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Portogallo	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré- mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Lincomicina e spectinomina	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Lincomicina e spectinomina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Romania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Lincomicina e spectinomicina	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomicina e spectinomicina	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli, tacchini	Orale
Slovacchia	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Slovacchia	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Lincomicina e spectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, pollame	Orale
Slovacchia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Lincomicina e spectinomicina	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suinetti, polli	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Slovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomicina e spectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, pollame	Orale
Slovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Spagna	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Spagna	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Lincomicina e spectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Spagna	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Lincomicina e spectinomicina	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Spagna	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 e spectinomocina	22 g/kg 22 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Spagna	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina e spectinomocina	222 mg/g 444,7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale
Spagna	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Lincomicina e spectinomocina	11 g/kg 11 g/kg	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Regno Unito	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 e spectinomocina	222 mg/g 444.7 mg/g	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale

<b>Stato Membro UE/SEE</b>	<b>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</b>	<b>Nome</b>	<b>DCI</b>	<b>Concentrazione</b>	<b>Forma farmaceutica</b>	<b>Specie animale</b>	<b>Via di somministrazione</b>
Regno Unito	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Lincomicina e spectinomicina	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premiscela per alimenti medicati	Suini	Orale
Regno Unito	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 e spectinomicina	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Polvere per uso in acqua da bere	Suini, polli	Orale

## **Allegato II**

### **Conclusioni scientifiche**

# RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI VETERINARI CONTENENTI UN'ASSOCIAZIONE DI LINCOMICINA E SPECTINOMICINA PER SOMMINISTRAZIONE ORALE A SUINI E/O POLLAME (VEDERE ALLEGATO I)

## 1. INTRODUZIONE

La lincomicina è un antibiotico della classe dei lincosamidi prodotto dallo *Streptomyces lincolnensis* che inibisce la sintesi proteica. I lincosamidi sono considerati agenti batteriostatici. La lincomicina è attiva nei confronti dei batteri Gram-positivi, alcuni batteri Gram-negativi anaerobi e *Mycoplasma* spp.

La spectinomicina è un antibiotico del gruppo degli aminociclitoli prodotto dallo *Streptomyces spectabilis*; ha attività batteriostatica ed è attiva contro alcuni batteri Gram-negativi aerobi, cocchi Gram-positivi e *Mycoplasma* spp.

Per suini e pollame esistono tre forme farmaceutiche per somministrazione orale con un'associazione di lincomicina e spectinomicina: premiscele per alimenti medicati, polveri da somministrare con il mangime e polveri per l'uso in acqua da bere.

A seguito di una procedura di deferimento (EMA/V/A/088)<sup>1</sup> ai sensi dell'articolo 34 della direttiva 2001/82/CE, le informazioni sul prodotto per Linco-Spectin 100, polvere per l'uso in acqua da bere per suini e polli, contenente 222 mg di lincomicina/g e 444,7 mg di spectinomicina/g sono state armonizzate. La decisione della commissione C(2014)5053 è stata emessa l'11 luglio 2014.

Successivamente all'esito della suddetta procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 per Linco-Spectin 100, il Belgio ha ritenuto che sia nell'interesse dell'Unione promuovere un uso efficace e razionale dell'associazione lincomicina-spectinomicina nei medicinali veterinari per somministrazione orale e, in questo modo, limitare il rischio di sviluppare resistenza. Pertanto, il 5 maggio 2015 il Belgio ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari contenenti un'associazione di lincomicina e spectinomicina da somministrare per via orale a suini e/o pollame.

## 2. Discussione dei dati disponibili

### Indicazioni, dosaggi e dati sui residui nei suini

Sono disponibili dati esaurienti riguardanti il trattamento della dissenteria dei suini causata da *Brachyspira hyodysenteriae* e associata a patogeni enterici, e il trattamento dell'enteropatia proliferativa suina causata da *Lawsonia intracellularis*.

Dai dati forniti, sembra che nell'associazione lincomicina-spectinomicina solo la lincomicina sia attiva contro l'agente che è causa primaria della dissenteria dei suini, la spirocheta anaerobia *B. hyodysenteriae*, che è intrinsecamente resistente alla spectinomicina. In generale, non vi è evidenza significativa di un'interazione sinergica *in vitro* tra la lincomicina e la spectinomicina in *B. hyodysenteriae* e la maggioranza degli autori ritiene che il vantaggio dell'associazione con la spectinomicina nel trattamento della dissenteria dei suini risieda, piuttosto che nell'estensione dello spettro a una più ampia serie di organismi, nel fatto che la spectinomicina agirebbe contro patogeni concorrenti o sui batteri enterici responsabili di creare nell'intestino un ambiente favorevole allo sviluppo della dissenteria dei suini.

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

Se si considerano i dati relativi alla sensibilità *in vitro* alla lincomicina di *B. hyodysenteriae*, anche se esistono differenze tra le aree geografiche ed è presente una variabilità dovuta all'assenza di una metodologia di analisi standard, appare evidente che l'intervallo della concentrazione minima inibente (MIC) è ampio e che la maggior parte degli isolati presenta una MIC aumentata in una popolazione di batteri in cui il tipo selvaggio è ridotto (o perfino assente). I dati disponibili non consentono di stabilire una tempistica certa della progressione delle MIC. Tuttavia, si è cercato di definire il rapporto tra i valori di MIC e i risultati clinici con i limitati dati clinici e/o farmacocinetici (concentrazione del contenuto delle colonie) disponibili. Questi dati indicano che i ceppi con un certo grado di aumento di MIC potrebbero, comunque, essere trattati efficacemente, con esiti clinici favorevoli. Sembra, però, che tali ceppi siano una minoranza; inoltre, questa teoria si basa su dati scarsi e su varie considerazioni e finora non sono stati stabiliti valori soglia clinici certi.

Molti patogeni enterici suini possono essere associati a infezioni da *B. hyodysenteriae* e costituiscono possibili bersagli della spectinomina. Essi includono, principalmente, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* e *Campylobacter spp.* In *E. coli* e *Salmonella*, in base ai dati *in vitro*, ci si può attendere tassi di resistenza alla spectinomina di circa il 30-50%. Alcuni ceppi potrebbero essere naturalmente resistenti. I *Campylobacter* hanno dimostrato tassi di resistenza variabili ma possibilmente elevati alla lincomicina; tuttavia, la situazione potrebbe essere più complessa in quanto tali batteri sono considerati sensibili anche alla spectinomina, per la quale sono disponibili pochi dati.

I dati clinici disponibili mostrano che l'associazione, somministrata nell'acqua da bere a un dosaggio di 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomina per kg di peso corporeo al giorno per 7 giorni (la dose armonizzata per Linco-Spectin 100), è clinicamente efficace nel trattamento delle infezioni miste da *B. hyodysenteriae* e altri patogeni enterici bersaglio della spectinomina e, in tali situazioni, è superiore ai principi attivi individuali. L'eziologia associata di *B. hyodysenteriae* e il suo ruolo nella patogenesi non sono però del tutto chiari e non sono stati effettuati controlli batteriologici di follow-up in questi studi. Soprattutto, questi studi sono molto vecchi (sono stati condotti all'epoca dello sviluppo e della commercializzazione dell'associazione più di 40 anni fa) e non si conosce la sensibilità *in vitro* dei ceppi di *B. hyodysenteriae*. Pertanto, la maggior parte dei dati clinici disponibili non tiene in considerazione lo stato attuale della sensibilità/resistenza *in vitro* delle specie di batteri coinvolte.

È stato presentato solo uno studio con premiscele per alimenti medicati contenenti l'associazione lincomicina-spectinomina contro la dissenteria dei suini. I risultati sono positivi ma il trattamento era metafilattico. Alcuni dati limitati di letteratura relativi alla somministrazione nel mangime della lincomicina da sola indicano una maggioranza di insuccessi del trattamento o recidive. La durata dei trattamenti era poco chiara, probabilmente alcune settimane. Più in generale, il trattamento con premiscele per alimenti medicati e polveri orali da somministrare nel mangime ai suini contenenti l'associazione lincomicina-spectinomina secondo le attuali raccomandazioni espone i patogeni target e altri batteri a basse dosi per periodi prolungati, fatto che aumenta il rischio di una selezione della resistenza.

Pertanto, se si considera l'elevato tasso di resistenza *in vitro* in *B. hyodysenteriae* e, in misura minore, nei patogeni possibilmente associati, unitamente ai limiti dei dati clinici disponibili, sembra che, allo stato attuale, l'associazione possa rimanere efficace solo in una minoranza di situazioni sul campo e non esistono criteri interpretativi avallati o un metodo di test standardizzato che consentano all'utilizzatore di prevedere l'efficacia contro *B. hyodysenteriae*. Questo dubbio fondamentale non può essere risolto fino che non saranno condotti nuovi studi clinici, in condizioni ben controllate, che includano diagnosi adeguate, un follow-up dei patogeni batterici e la determinazione della loro sensibilità *in vitro*.

Per motivi analoghi, ossia a causa dei tassi elevati di resistenza *in vitro*, nel 2014, nell'ambito di una procedura di deferimento (EMA/V/A/100)<sup>2</sup> ai sensi dell'articolo 35 della direttiva 2001/82/CE per i medicinali veterinari contenenti tilosina da somministrare per via orale nel mangime o in acqua da bere ai suini, il CVMP ha raccomandato che l'indicazione "dissenteria dei suini causata da *B. hyodysenteriae*" fosse eliminata dalle informazioni sul prodotto. La tilosina macrolide è strettamente correlata ai lincosamidi e si lega a un sito ribosomiale sovrapposto. Si è giunti alla conclusione che la maggior parte degli isolati di *Brachyspira* ha dimostrato resistenza *in vitro* e che potrebbe non essere prevista un'efficacia sufficiente della tilosina per somministrazione orale nel trattamento della dissenteria dei suini. È opinione condivisa che lo stato della resistenza alla tilosina sia strettamente conseguente a quella alla lincomicina a causa di una resistenza crociata (vedere, per esempio, il reflection paper del CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))<sup>3</sup>, sebbene le due situazioni non siano direttamente paragonabili in quanto i valori di MIC per la tilosina sono, complessivamente, superiori e anche i dosaggi impiegati e le proprietà farmacocinetiche possono variare. Questa decisione del CVMP deve essere tenuta in considerazione anche nella presente procedura di deferimento.

Sembra che, attualmente, le pleuromutiline costituiscano ancora un'alternativa efficace per il trattamento della patologia, sebbene in molte indagini sia stato osservato un aumento della MIC, ritenuto allarmante (vedere il reflection paper del CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))<sup>4</sup>. Le pleuromutiline condividono con i lincosamidi anche siti di legame sovrapposti nel centro peptidil-transferasi ribosomiale, e sono comparsi ceppi multiresistenti (a pleuromutiline, macrolidi e lincosamidi). Inoltre, alcune mutazioni in quell'area possono conferire MIC aumentate sia alle pleuromutiline che ai lincosamidi. Ne consegue che, sebbene potrebbe essere preoccupante se le pleuromutiline rimanessero l'unica classe di antimicrobici indicata nella dissenteria dei suini, d'altro canto l'uso della lincomicina contro ceppi con sensibilità intermedia potrebbe contribuire allo sviluppo di una resistenza alle pleuromutiline attraverso un processo di co-selezione.

Il CVMP ritiene che l'evidente aumento dei valori di MIC negli isolati di *B. hyodysenteriae* europei di ceppi di tipo selvaggio abbia un impatto sulla valutazione rischio/beneficio per il gruppo di medicinali in oggetto poiché non è tenuto in considerazione nella maggior parte degli studi di efficacia clinica disponibili, che sono stati condotti all'epoca dello sviluppo del medicinale. Non è stato possibile proporre breakpoint clinici certi che consentirebbero di prevedere l'efficacia clinica in presenza di isolati con scarsa sensibilità, che attualmente rappresentano la maggioranza degli isolati. Si ritiene che le indicazioni relative alla dissenteria dei suini causata da *B. hyodysenteriae* e patogeni associati non siano sufficientemente corroborate e che l'uso dei medicinali in tali condizioni comporti un rischio di insuccesso del trattamento, che, inoltre, è legato a un rischio di un'ulteriore selezione e co-selezione della resistenza.

Nonostante la scarsa attività *in vitro* dei principi attivi nei confronti di *L. intracellularis*, che emerge dai limitati dati disponibili, i risultati di uno studio sul campo multicentrico relativamente recente corroborano l'efficacia dell'associazione lincomicina-spectinomomicina a un dosaggio di 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomomicina per kg di peso corporeo al giorno per 7 giorni nell'acqua da bere. Ci sono solo deboli evidenze che l'effetto sull'infezione da *L. intracellularis* sarebbe superiore ai singoli principi attivi, e i rispettivi ruoli della lincomicina e della spectinomomicina nella ileite dei suini non sono stati stabiliti. È possibile che i principi attivi siano sinergici, che agiscano a livelli differenti (intracellulare ed extracellulare) oppure influenzando le condizioni concomitanti della flora intestinale. I

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

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

<sup>4</sup> CVMP reflection paper on use of pleuromutilins in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/AWP/119489/2012) - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/11/WC500154734.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500154734.pdf)

dati ottenuti da uno studio pilota di provocazione indicano un'efficacia in caso di enteropatia proliferativa associata a epidemia di colibacillosi, sebbene lo studio non sia stato formalmente disegnato per analizzare l'efficacia nei confronti di *E. coli*.

Pertanto, in base allo spettro di attività dell'associazione, alle considerazioni generali sulla patogenesi dell'enteropatia proliferativa suina e ai dati clinici disponibili, l'indicazione per il trattamento e la prevenzione dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *L. intracellularis* e patogeni enterici associati (*E. coli*) a un dosaggio di 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo al giorno per 7 giorni in acqua da bere, approvato durante la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 (EMEA/V/A/088) per Linco-Spectin 100, è considerata giustificata.

È stato presentato uno studio monocentrico sull'uso nel mangime che dimostra un effetto benefico in caso di enteropatia proliferativa suina, ma utilizza la lincomicina da sola a un dosaggio elevato rispetto a quelli impiegati nell'associazione.

Non è stato presentato nessun dato, o dati adeguati, dell'efficacia per le altre indicazioni attualmente approvate per il gruppo di medicinali in corso di valutazione.

La maggioranza dei dati dell'efficacia clinica disponibili si riferisce alla somministrazione dell'associazione in forma di polvere per l'uso in acqua da bere; questi dati costituiscono la base per il regime posologico autorizzato di 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo al giorno per 7 giorni per Linco-Spectin 100, approvato durante la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 (EMEA/V/A/088).

Non sono stati forniti dati, o i dati erano molto limitati, a supporto dell'uso delle premiscele per alimenti medicati e delle polveri orali per somministrazione nel mangime contenenti lincomicina e spectinomicina. La somministrazione dell'associazione lincomicina-spectinomicina con il mangime è attualmente raccomandata a dosi relativamente basse e per periodi prolungati (approssimativamente da 1 a 2,5 mg di principi attivi combinati per kg di peso corporeo (che corrisponde al 10%-25% della dose giornaliera per le polveri per l'uso in acqua da bere) per un periodo relativamente lungo di 21 giorni. Questo basso dosaggio per un lungo periodo comporta un rischio elevato di selezione della resistenza antimicrobica nei patogeni e nei batteri commensali e un insuccesso del trattamento.

I dati sui residui presentati per le polveri per l'uso in acqua da bere non mettono in discussione i tempi di attesa approvati per ciascun medicinale singolarmente alla dose di 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo al giorno per 7 giorni. Anche i dati di farmacovigilanza non indicano un rischio di violazione dei limiti massimi di residui (MRL). Pertanto, il Comitato ritiene che non ci sia necessità di emendare i tempi di attesa attualmente approvati per la carne e le interiora suine per i medicinali oggetto di questa procedura.

### **Indicazioni, dosaggi e dati dei residui nei polli**

I dati sulla sensibilità *in vitro* disponibili indicano che la spectinomicina e la lincomicina possono avere un'azione sinergica nei micoplasmi aviari come *M. gallisepticum*. In quelle specie di batteri non c'è evidenza di un'importante popolazione resistente o di un'evoluzione della resistenza. La spectinomicina è attiva contro *E. coli* aviario, con tassi di resistenza *in vitro* osservati inferiori al 20%. La spectinomicina è attiva anche contro *Salmonella* spp. ed entrambi i componenti sono attivi contro *Campylobacter* spp.

Una serie di vecchi studi con modelli di challenge mostrano l'efficacia dell'associazione, somministrata in acqua da bere, nei polli infetti da *M. gallisepticum* e/o *E. coli*, o da *M. synoviae*. Anche se le dosi sono espresse solamente come concentrazioni in acqua, si può stimare che le dosi ottimali varino da 75 a 300 mg di principi attivi associati per kg di peso corporeo. In questi studi non è stata chiaramente stabilita la superiorità dell'associazione rispetto alla spectinomicina da sola.

È stata presentata anche una serie di studi sul campo di più vecchia data che hanno analizzato l'impatto di un trattamento sistematico sulle prestazioni zootecniche dei branchi rispetto a un controllo positivo. In queste sperimentazioni sembra che il trattamento sia utilizzato per la prevenzione in modo aspecifico, forse addirittura come un promotore della crescita. Il regime posologico tipico in questi studi comprende una prima fase a circa 150 mg di principi attivi combinati per kg di peso corporeo/die e una seconda fase a circa 50 mg di principi attivi combinati per kg di peso corporeo/die. È probabile che inizialmente il medicinale sia stato sviluppato e impiegato allo stesso modo sia come promotore della crescita che per prevenire la mortalità e la perdita di prestazione.

In uno studio di challenge randomizzato, in cieco, con controllo negativo, conforme alla BPC, i polli sono stati trattati con polvere per l'uso in acqua da bere contenente un'associazione di lincomicina e spectinomina contro l'infezione indotta da *E. coli*, *M. gallisepticum* ed *E. coli* combinati più *M. gallisepticum*. Questo studio ha dimostrato che, in generale, l'associazione lincomicina-spectinomina ha migliorato significativamente gli endpoint patologici e batteriologici clinici testati in un modello sperimentale di infezione da aerosol a una dose di 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg di spectinomina per kg di peso corporeo (50 mg di principi attivi combinati per kg di peso corporeo) al giorno per 7 giorni. I batteri sono stati re-isolati frequentemente negli animali trattati e, per *E. coli*, la riduzione della percentuale di animali positivi non è statisticamente significativa. Tuttavia, questo risultato è di difficile interpretazione in termini di efficacia sul campo perché lo studio era basato su un modello di infezione sperimentale. Inoltre, nello studio i segni clinici indotti possono essere considerati di entità solo moderata in quanto non si è verificato nessun caso di mortalità e i punteggi clinici erano piuttosto bassi.

In base soprattutto all'ultimo studio sperimentale, l'indicazione per malattia respiratoria cronica (CRD) causata da *M. gallisepticum* ed *E. coli* e associata a un basso tasso di mortalità, e il regime posologico associato di 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg di spectinomina per kg di peso corporeo (50 mg di principi attivi combinati per kg di peso corporeo) al giorno per 7 giorni, approvato durante la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 (EMEA/V/A/088) per Linco-Spectin 100, sono stati ritenuti giustificati come unica indicazione e dosaggio validati nei polli. Dalle informazioni disponibili sembra che i tassi di resistenza nei batteri target siano relativamente bassi e non c'è indicazione di un'evoluzione dello stato. L'eliminazione dei polli come specie destinazione dai medicinali interessati potrebbe aumentare l'uso di antimicrobici attualmente ritenuti anche più critici in termini di conseguenze sulla selezione della resistenza e di rilevanza per la salute pubblica, come i fluroochinoloni.

È noto, sulla base delle proprietà farmacocinetiche della spectinomina, che solo quantità trascurabili vengono assorbite dall'intestino e che, in ogni caso, i livelli nel sangue non raggiungono quelli della MIC. inoltre, la spectinomina è polare e non attraversa facilmente le membrane né si distribuisce nel compartimento intracellulare. Ciononostante, non ci sono indicazioni (in base agli studi clinici in laboratorio) di un'efficacia clinica contro *E. coli* localizzato e acquisito attraverso le vie respiratorie e contro i micoplasmi, che sono infezioni intracellulari. Sulla base di test *in vitro*, si è ipotizzata la produzione nell'intestino di un metabolita o prodotto di degradazione della spectinomina, in grado di raggiungere la sede dell'infezione e di interferire con l'adesione di *E. coli* alla mucosa respiratoria. Tuttavia, ciò non è stato convalidato e non è stato dimostrato che la spectinomina sia soggetta ad alcun metabolismo in nessuna specie e, sulla base dei dati farmacocinetici, sembra che la maggior parte della dose terapeutica sia recuperabile nelle feci e nelle urine. Una probabile spiegazione del meccanismo d'azione della spectinomina contro *E. coli* localizzato nelle vie respiratorie è, piuttosto, un effetto indiretto sulla flora intestinale, che causa una riduzione del rilascio nell'ambiente. Pertanto, anche se complessivamente l'associazione di lincomicina e spectinomina ha dimostrato di essere clinicamente efficace contro *E. coli* nei polli, nel paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche del RCP

deve essere aggiunta una dicitura appropriata che riporti la mancanza di assorbimento della spectinomicina nell'intestino.

Tutte le indicazioni e le istruzioni sul dosaggio corrispondenti alla profilassi sistematica in animali sani o a livelli antimicrobici fissi nell'acqua da bere si riferiscono a esposizioni antimicrobiche variabili e non controllate e dovrebbero essere eliminate dalla letteratura sul medicinale.

Non sono stati forniti dati a supporto dell'uso di una premiscela per alimenti medicati nei polli.

I dati sui residui presentati per le polveri per l'uso in acqua da bere non mettono in discussione i tempi di attesa approvati per ciascun medicinale singolarmente alla dose di 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo/die per 7 giorni. Inoltre, i dati di farmacovigilanza non indicano un rischio di violazione di MRL. Pertanto, non è necessario modificare i tempi di attesa attualmente approvati per i medicinali in oggetto.

### **Indicazioni, dosaggi e dati dei residui nelle specie di pollame diverse dai polli**

Durante la procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 34 (EMA/V/A/088) per Linco-Pectina 100, la scarsità dei dati sull'efficacia forniti e la mancanza di dati sui residui hanno impedito l'approvazione di un'indicazione armonizzata nelle specie di pollame diverse dai polli. Nell'ambito di questo deferimento, non sono stati presentati altri dati a supporto di una qualche indicazione nelle specie di pollame diverse dai polli.

## **3. Valutazione rischio/beneficio**

In base ai dati clinici sulla sensibilità *in vitro* disponibili nei suini, l'associazione appare ipoteticamente giustificata dal suo spettro di attività esteso nella dissenteria dei suini causata da *B. hyodysenteriae* e patogeni enterici associati sensibili alla spectinomicina. Il suo valore aggiunto rispetto ai singoli principi attivi in quel contesto è stato dimostrato in vecchi studi clinici, sebbene con limiti per quanto riguarda i criteri batteriologici di inclusione e il follow-up batteriologico. Nonostante ciò, i dati sulla sensibilità *in vitro* disponibili suggeriscono che il vantaggio atteso adesso sia considerevolmente ridotto a causa di un rapido e diffuso aumento della MIC in *B. hyodysenteriae*. Anche se alcuni focolai di malattia sarebbero ancora trattati con sufficiente efficacia nell'attuale situazione sul campo, i rischi di un insuccesso terapeutico e il ritardo di una terapia efficace con pleuromutiline, dovuto agli alti tassi di resistenza *in vitro* e all'elevata incertezza relativa agli esiti clinici associati, sono considerati superiori al beneficio clinico in una minoranza di focolai su campo. Inoltre, l'uso del medicinale in tali condizioni è associato a un rischio di un'ulteriore selezione o co-selezione della resistenza. Le avvertenze contenute nel RPC che informano l'utilizzatore dello stato della resistenza non sono considerate sufficienti a mitigare il rischio, soprattutto per l'assenza di criteri interpretativi e metodi standardizzati per i test di sensibilità. Pertanto, il rapporto rischi/benefici in relazione all'utilizzo della classe di medicinali interessata contro la dissenteria nei suini causata da *B. hyodysenteriae* è considerato negativo a causa dello sviluppo di resistenza acquisita e all'elevata incertezza sull'impatto in termini di efficacia *in vivo*. L'indicazione contro la dissenteria nei suini causata da *B. hyodysenteriae* non può più essere mantenuta e deve essere rimossa.

Per quanto riguarda le polveri per l'uso in acqua da bere contenenti un'associazione di lincomicina e spectinomicina per somministrazione orale ai suini a una dose di 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo (10 mg di principi attivi combinati per kg di peso corporeo) al giorno per 7 giorni, è considerata efficace nei casi di enteropatia proliferativa suina causata da *L. intracellularis* e patogeni potenzialmente associati tra cui *E. coli*. Il rischio di possibili ceppi resistenti *in vitro* deve essere aggiunto alle informazioni sul prodotto.

Nei polli, le polveri per l'uso in acqua da bere contenenti un'associazione di lincomicina e spectinomicina per somministrazione orale ai suini a una dose di 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg

di spectinomycin per kg di peso corporeo (50 mg di principi attivi combinati per kg di peso corporeo) al giorno per 7 giorni, è considerata efficace nei casi di CRD causata da *M. gallisepticum* ed *E. coli* e associata a un basso tasso di mortalità. L'eliminazione dei polli come specie destinatari dai medicinali interessati potrebbe aumentare l'uso di antimicrobici attualmente ritenuti anche più critici in termini di conseguenze sulla selezione della resistenza e di rilevanza per la salute pubblica, come i fluroochinoloni.

L'uso di premiscele per alimenti medicati o polveri per somministrazione nel mangime contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomycin è attualmente raccomandato a dosi relativamente basse e per periodi prolungati, che presuppone l'uso per la promozione della crescita. Tale impiego non è stato associato a una sostanziale evidenza di efficacia del trattamento o a metafilassi associata; pertanto, questo implica anche un elevato rischio di selezione della resistenza e insuccesso del trattamento. Considerando che sono disponibili formulazioni per somministrazione nell'acqua da bere, che sono raccomandate per trattamenti più brevi in base a dati di efficacia sufficiente, il rapporto rischi/benefici complessivo per le premiscele per mangimi medicati e polveri per somministrazione nel mangime contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomycin è stato ritenuto negativo e, di conseguenza, le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali devono essere ritirate.

Ogni altro medicinale, eccetto le polveri per uso in acqua da bere, comporta un rischio di insuccesso terapeutico e di sviluppo della resistenza nei batteri patogeni e commensali a causa di un'esposizione non necessaria o inadeguata agli agenti antimicrobici, e non è controbilanciato da un beneficio dimostrato.

Pertanto, il rapporto rischio/beneficio complessivo per i medicinali veterinari contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomycin in forma di polveri per l'uso in acqua da bere rimane positivo e le informazioni sul prodotto devono essere emendate in linea con le modifiche raccomandate nell'Allegato III.

## **Motivi del ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le premiscele per alimenti medicati e le polveri per somministrazione nel mangime contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomycin e della variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le polveri per l'uso in acqua da bere contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomycin**

Considerato che:

- il CVMP ha ritenuto che l'uso di premiscele per alimenti medicati contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomycin è supportato da dati clinici adeguati e i regimi posologici attualmente raccomandati comportano un rischio più alto di selezione e sviluppo della resistenza dovuto all'esposizione a bassi livelli antimicrobici per periodi prolungati. Pertanto, il rapporto rischio/beneficio complessivo per tali formulazioni del medicinale è considerato negativo;
- il CVMP ha ritenuto che l'uso di polveri per somministrazione nel mangime contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomycin non è supportato da dati e i regimi posologici attualmente raccomandati comportano un rischio più elevato di selezione e sviluppo della resistenza dovuto all'esposizione a bassi livelli antimicrobici per periodi prolungati. Pertanto, il rapporto rischio/beneficio complessivo per tali formulazioni del medicinale è considerato negativo;

- il CVMP ha ritenuto che, sulla base dei dati disponibili per le i polveri per l'uso in acqua da bere contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomicina, il rapporto rischio/beneficio complessivo è positivo e che le informazioni sul prodotto devono essere emendate come approvato nell'Allegato III;

il CVMP ha raccomandato il ritiro delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le premiscele per alimenti medicati e le polveri per somministrazione nel mangime a suini e/o pollicontenentiuna combinazione di lincomicina e spectinomicina come indicato nell'Allegato I.

Inoltre, il CVMP ha raccomandato variazioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le polveri per l'uso in acqua da bere contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomicina da somministrare per via orale a suini e/o polli (vedere Allegato I) al fine di modificare i riassunti delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e i foglietti illustrativi in linea con le modifiche raccomandate nelle informazioni sul prodotto riportate nell'Allegato III.

## **Allegato III**

**Modifiche nei paragrafi pertinenti dei riassunti delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e dei foglietti illustrativi per tutte le polveri per l'uso in acqua da bere contenenti una combinazione di lincomicina e spectinomicina da somministrare per via orale a suini e/o polli**

# Riassunto delle caratteristiche del prodotto

## 4.1 Specie di destinazione

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento a qualsiasi specie di pollame diversa dai polli.

Se le seguenti specie di destinazione sono già state approvate, deve essere utilizzata la seguente dicitura in riferimento alle specie pertinenti:

## 4.2 Indicazioni per l'uso, precisando le specie cui si applicano

### Suini

Per il trattamento e la metafilassi dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis* e patogeni enterici associati (*Escherichia coli*) sensibili a lincomicina e spectinomicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

### Polli

Per il trattamento e la metafilassi della malattia respiratoria cronica (CRD) causata da *Mycoplasma gallisepticum* ed *Escherichia coli* sensibili a lincomicina e spectinomicina e associata ad un basso tasso di mortalità.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

Aggiungere a tutti i prodotti:

## 4.4 Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione

In *E. coli*, una parte significativa dei ceppi presenta elevati valori di MIC (concentrazione minima inibente) contro l'associazione lincomicina-spectinomicina e può essere clinicamente resistente, anche se i valori soglia non sono stati definiti.

A causa di impedimenti tecnici la suscettibilità di *L. intracellularis* è difficile da testare *in vitro* e i dati sullo stato della resistenza a lincomicina-spectinomicina nella specie di riferimento sono carenti.

Se le seguenti specie di destinazione sono già state approvate, deve essere utilizzata la seguente dicitura in riferimento alle specie pertinenti:

## 4.9 Quantità da somministrare e via di somministrazione

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sistematico/profilattico.

Per uso in acqua da bere.

I dosaggi raccomandati sono:

Suini: 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo/die per 7 giorni.

Polli: 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo/die per 7 giorni.

Se le seguenti specie di destinazione sono già state approvate, si applicano i seguenti tempi di attesa:

### 4.11 Tempo(i) di attesa

Suini: Da completare in fase nazionale.

Polli: Da completare in fase nazionale.

Uso non autorizzato in uccelli che producono uova destinate al consumo umano, compresi i pulcini da rimonta, destinati alla produzione di uova destinate al consumo umano.

Gli animali non devono essere macellati per consumo umano durante il trattamento.

[Aggiungere a tutti i prodotti ed eliminare il testo esistente:](#)

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento alla dissenteria dei suini causata da *Brachyspira hyodysenteriae* o ad altre specie batteriche diverse da quelle specificate nelle indicazioni.

La lincomicina è attiva contro i batteri Gram-positivi, alcuni batteri Gram-negativi anaerobi e i micoplasmi. Ha una leggera se non nessuna attività contro i batteri Gram-negativi come *Escherichia coli*.

La spectinomicina è un antibiotico del gruppo degli aminociclitoli prodotto dallo *Streptomyces spectabilis*; ha attività batteriostatica ed è attiva contro *Mycoplasma* spp. e contro alcuni batteri Gram-negativi come *E. coli*.

Il meccanismo con cui la spectinomicina somministrata per via orale agisce sui patogeni a livello sistemico malgrado uno scarso assorbimento non è pienamente chiarito, e potrebbe basarsi in parte sugli effetti indiretti della flora intestinale.

In *E. coli* la distribuzione delle MIC sembra essere bimodale, con un numero significativo di ceppi che mostrano valori elevati; questo potrebbe in parte corrispondere ad una naturale (intrinseca) resistenza.

Studi *in vitro* nonché dati di efficacia clinica dimostrano che la combinazione lincomicina-spectinomicina è attiva contro *Lawsonia intracellularis*.

A causa di impedimenti tecnici la suscettibilità di *Lawsonia intracellularis* è difficile da testare *in vitro*, e sono carenti i dati sullo stato della resistenza nella specie di riferimento.

## **Etichettatura:**

<b>5. SPECIE DI DESTINAZIONE</b>
----------------------------------

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento a qualsiasi specie di pollame diversa dai polli.

## Foglietto illustrativo

Se le seguenti specie di destinazione sono già state approvate, deve essere utilizzata la seguente dicitura in riferimento alle specie pertinenti:

### 4. INDICAZIONE(I)

#### Suini

Per il trattamento e la metafilassi dell'enteropatia proliferativa suina (ileite) causata da *Lawsonia intracellularis* e patogeni enterici associati (*Escherichia coli*) sensibili a lincomicina e spectinomicina. La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

#### Polli

Per il trattamento e la metafilassi della malattia respiratoria cronica (CRD) causata da *Mycoplasma gallisepticum* ed *Escherichia coli* sensibili a lincomicina e spectinomicina e associata ad un basso tasso di mortalità.

La presenza della malattia nel gruppo deve essere stabilita prima di utilizzare il prodotto.

### 7. SPECIE DI DESTINAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento a qualsiasi specie di pollame diversa dai polli.

Se le seguenti specie di destinazione sono già state approvate, deve essere utilizzata la seguente dicitura in riferimento alle specie pertinenti:

### 8. POSOLOGIA PER CIASCUNA SPECIE, VIA(E) E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Eliminare, laddove applicabile, ogni riferimento all'uso sistematico/profilattico.

Per uso in acqua da bere.

I dosaggi raccomandati sono:

Suini: 3,33 mg di lincomicina e 6,67 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo/die per 7 giorni.

Polli: 16,65 mg di lincomicina e 33,35 mg di spectinomicina per kg di peso corporeo/die per 7 giorni.

Se le seguenti specie di destinazione sono già state approvate, si applicano i seguenti tempi di attesa:

### 10. TEMPO DI ATTESA

Suini: Da completare in fase nazionale.

Polli: Da completare in fase nazionale.

Usò non autorizzato in uccelli che producono uova destinate al consumo umano, compresi i pulcini da rimonta, destinati alla produzione di uova destinate al consumo umano.

Gli animali non devono essere macellati per consumo umano durante il trattamento.

[Aggiungere a tutti i prodotti:](#)

## **12. AVVERTENZE SPECIALI**

Avvertenze speciali per ciascuna specie di destinazione:

In *E. coli*, una parte significativa dei ceppi presenta elevati valori di MIC (concentrazione minima inibente) contro l'associazione lincomicina-spectinomicina e può essere clinicamente resistente, anche se i valori soglia non sono stati definiti.

A causa di impedimenti tecnici la suscettibilità di *L. intracellularis* è difficile da testare *in vitro* e i dati sullo stato della resistenza a lincomicina-spectinomicina nella specie di riferimento sono carenti.

...