

## **Bijlage I**

**Lijst met namen, farmaceutische vormen, sterkten van de diergeneesmiddelen, diersoorten, toedieningswegen, aanvrager/houders van de vergunning voor het in de handel brengen in de lidstaten**

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Oostenrijk	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Oostenrijk	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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Oostenrijk	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Lincomycine en spectinomycine	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Poeder voor toediening met het voer	Varkens	Oraal
België	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
België	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
België	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Poeder voor toediening met het voer	Varkens	Oraal
België	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, pluimvee	Oraal
België	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Lincomycine en spectinomycine	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens	Oraal
Bulgarije	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Lincomycine en spectinomycine	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Bulgarije	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Bulgarije	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens, kippen	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Bulgarije	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Lincomycine en spectinomycine	222 mg 444 mg	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Kroatië	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycine en spectinomycine	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Kroatië	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Kroatië	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Lincomycine en spectinomycine	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens	Oraal

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Cyprus	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	Lincomycine en spectinomycine	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Kippen	Oraal
Cyprus	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Tsjechië	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Tsjechië	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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Tsjechië	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Lincomycine en spectinomycine	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Denemarken	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Poeder voor toediening met het voer	Varkens	Oraal
Denemarken	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycine en spectinomycine	220 mg/g 440 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, pluimvee	Oraal
Estland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Estland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Frankrijk	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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Frankrijk	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycine en spectinomycine	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Frankrijk	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycine en spectinomycine	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Frankrijk	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Lincomycine en spectinomycine	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Duitsland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Poeder voor toediening met het voer	Varkens	Oraal
Duitsland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 445 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Duitsland	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Lincomycine en spectinomycine	227 mg/g 455 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Duitsland	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Lincomycine en spectinomycine	227 mg/g 455 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Duitsland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Premix voor geneesmiddelen voer	Varkens	Oraal
Griekenland	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor geneesmiddelen voer	Varkens	Oraal
Griekenland	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Lincomycine en spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Kippen (vleeskuikens)	Oraal
Griekenland	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor geneesmiddelen voer	Varkens	Oraal



<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Griekenland	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycine en spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Kippen (vleeskuikens)	Oraal
Griekenland	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Lincomycine en spectinomycine	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen (vleeskuikens)	Oraal
Hongarije	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	LincoSpectin SolPO 222/444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és háziyúkok számára A.U.V.	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Hongarije	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Ierland	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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Ierland	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Italië	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Lincomycine en spectinomycine	222 mg 444,7 mg	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Italië	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Italië	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.	Lincomycine en spectinomycine	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater of melk	Kalveren, biggen, kippen	Oraal
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Letland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Litouwen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premiksas	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg,	Premix voor geneesmiddelen voer	Varkens	Oraal
Litouwen	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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, pluimvee	Oraal
Litouwen	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Lincomycine en spectinomycine	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, pluimvee (vleeskuikens, jonge hennen) en kalkoenen	Oraal
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, pluimvee	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Poeder voor toediening met het voer	Varkens	Oraal
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Lincomycine en spectinomycine	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Biggen, kalveren, kippen	Oraal
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Lincomycine en spectinomycine	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens	Oraal
Nederland	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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Nederland	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Lincomycine en spectinomycine	22 mg/g 22 mg/g	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Lincomycine en spectinomycine	222 g/kg 444 g/kg	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, leghennen duiven, eenden, kalkoenen	Oraal
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor geneesmiddelen voer	Varkens	Oraal
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor geneesmiddelen voer	Varkens	Oraal
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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Portugal	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Lincomycine en spectinomycine	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix voor geneesmiddelen voer	Varkens	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Roemenië	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Roemenië	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Lincomycine en spectinomycine	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Roemenië	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomycine en spectinomycine	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen, kalkoenen	Oraal
Slowakije	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Slowakije	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Lincomycine en spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, pluimvee	Oraal

<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Slowakije	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Lincomycine en spectinomycine	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Biggen, kippen	Oraal
Slovenië	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycine en spectinomycine	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, pluimvee	Oraal
Slovenië	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravlilno krmno mešanico za prašiče	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal

Lidstaat EU/EER	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Naam	INN	Sterkte	Farmaceutische vorm	Dier-soorten	Wijze van toediening
Spanje	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Lincomycine en spectinomycine	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	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>	Lincomycine en spectinomycine	22 g/kg 22 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Spanje	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444,7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Spanje	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Lincomycine en spectinomycine	11 g/kg 11 g/kg	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal



<b>Lidstaat EU/EER</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Naam</b>	<b>INN</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Dier-soorten</b>	<b>Wijze van toediening</b>
Verenigd Koninkrijk	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	Lincomycine en spectinomycine	222 mg/g 444.7 mg/g	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal
Verenigd Koninkrijk	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Lincomycine en spectinomycine	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premix voor gemedicineerd voer	Varkens	Oraal
Verenigd Koninkrijk	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	Lincomycine en spectinomycine	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Poeder voor gebruik in drinkwater	Varkens, kippen	Oraal

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

# Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen voor diergeneeskundig gebruik die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten voor orale toediening aan varkens en/of pluimvee (zie bijlage I)

## 1. Inleiding

Lincomycine is een lincosamide-antibioticum afgeleid van *Streptomyces lincolnensis* dat de eiwitsynthese remt. De lincosamiden worden als bacteriostatische stoffen beschouwd. Lincomycine is werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën, enkele anaerobe Gram-negatieve bacteriën en *Mycoplasma* spp.

Spectinomycine is een aminocyclitol-antibioticum dat is afgeleid van *Streptomyces spectabilis*; het heeft bacteriostatische activiteit en is werkzaam tegen enkele aerobe Gram-negatieve bacteriën, Gram-positieve kokken en *Mycoplasma* spp.

Voor varkens en pluimvee bestaan er drie farmaceutische vormen voor orale toediening met een combinatie van lincomycine en spectinomycine - premixen voor gemedicineerd voer, poeders voor toediening met het voer en poeders voor gebruik in drinkwater.

Na een verwijzingsprocedure (EMA/V/A/088)<sup>1</sup> uit hoofde van artikel 34 van Richtlijn 2001/82/EG werd de productinformatie geharmoniseerd voor Linco-Spectin 100, poeder voor gebruik in drinkwater voor varkens en kippen dat 222 mg lincomycine/g en 444,7 mg spectinomycine/g bevat. Het Besluit C(2014)5053 van de Commissie werd op 11 juli 2014 gepubliceerd.

Na de uitkomst van de bovengenoemde verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 34 voor Linco-Spectin 100 achtte België het in het belang van de Europese Unie effectief en rationeel gebruik van de lincomycinespectinomycinecombinatie in oraal toegediende diergeneesmiddelen te bevorderen, en daardoor het risico op de ontwikkeling van resistentie te beperken. Daarom zette België op 5 mei 2015 uit hoofde van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG een procedure in gang voor diergeneesmiddelen die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten voor orale toediening aan varkens en/of pluimvee.

## 2. Bespreking van beschikbare gegevens

### Indicaties, doseringen en gegevens over residuen bij varkens

Er zijn uitgebreide gegevens beschikbaar met betrekking tot de behandeling van varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* en verwante darmpathogenen en voor de behandeling van proliferatieve enteropathie bij varkens veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis*.

Uit de verstrekte gegevens blijkt dat in de lincomycine-spectinomycinecombinatie alleen lincomycine werkzaam is tegen de hoofdveroorzaker van varkensdysenterie, de anaerobe spirocheet *B. hyodysenteriae*, die intrinsiek resistent is tegen spectinomycine. Over het geheel genomen zijn er geen belangrijke aanwijzingen voor een synergistische interactie *in vitro* tussen lincomycine en spectinomycine bij *B. hyodysenteriae*, en de meeste auteurs zijn van oordeel dat het voordeel van de combinatie met spectinomycine bij de behandeling van varkensdysenterie eerder ligt in de uitbreiding van het spectrum tot een breder scala van organismen. Hiermee wordt bedoeld dat spectinomycine zou werken tegen gelijktijdig voorkomende pathogenen of op darmbacteriën die omstandigheden in de darm creëren die gunstig zijn voor de ontwikkeling van varkensdysenterie.

<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)

Wanneer wordt gekeken naar in-vitrogevoeligheidsgegevens van lincomycine tegen *B. hyodysenteriae*, zelfs als er sprake is van verschillen tussen geografische gebieden, en variabiliteit ontstaat door het ontbreken van gestandaardiseerde testmethodologie, blijkt duidelijk dat het bereik van de minimale remmende concentratie (MIC) breed is en dat de meeste isolaten een verhoogde MIC vertonen in een bacteriepopulatie waar het wildtype verminderd is (of zelfs ontbreekt). Uit de beschikbare gegevens kan geen duidelijk tijds patroon voor de ontwikkeling van MIC's worden vastgesteld. Er zijn echter enige pogingen ondernomen om verbanden tussen MIC-waarden en de klinische uitkomst vast te stellen met behulp van beperkte klinische en/of PK (coloninhoudconcentratie) gegevens. Die gegevens duiden erop dat stammen met enige MIC-toename toch effectief kunnen worden behandeld, met een gunstige klinische uitkomst tot gevolg. Het blijkt echter dat dit voor een minderheid van stammen geldt. Bovendien is dit gebaseerd op summier gegevens en op verschillende schattingen, en tot nu toe is er geen solide klinisch breekpunt vastgesteld.

Verschillende varkensdarmpathogenen kunnen *B. hyodysenteriae*-infecties doen ontstaan en vormen mogelijke doelwitten voor spectinomycine. Het gaat hierbij met name om *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* en *Campylobacter spp.* Bij *E. coli* en *Salmonella* kunnen op basis van in-vitrogegevens spectinomycineresistentiepercentages van ongeveer 30-50% worden verwacht. Sommige stammen kunnen van nature resistent zijn. Bij *Campylobacter* werden variabele maar mogelijk hoge resistentiepercentages tegen lincomycine vertoond. Het kan echter ingewikkelder liggen omdat deze bacteriën ook als gevoelig voor spectinomycine worden beschouwd, waarover weinig gegevens beschikbaar zijn.

Uit de beschikbare klinische gegevens blijkt dat de combinatie, toegediend in het drinkwater in een dosis van 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen (d.w.z. de geharmoniseerde dosis voor Linco-Spectin 100), klinisch werkzaam is wat betreft het behandelen van gemengde infecties met *B. hyodysenteriae* en andere darmpathogenen waar spectinomycine gericht op inwerkt, en dat de combinatie in die gevallen superieur is aan de afzonderlijke stoffen. De bijbehorende etiologie van *B. hyodysenteriae* en de rol ervan in de pathogenese is echter niet helemaal duidelijk en in deze onderzoeken is geen bacteriologische follow-up uitgevoerd. Het belangrijkste is wel dat deze onderzoeken erg oud zijn (ze zijn meer dan 40 jaar geleden uitgevoerd in het kader van de ontwikkeling en het in de handel brengen van de combinatie) en dat de in-vitrogevoeligheid van de *B. hyodysenteriae*-stammen onbekend is. De meeste beschikbare klinische gegevens nemen daarom niet de huidige status van in-vitrogevoeligheid/resistentie van de betrokken bacteriesoorten in aanmerking.

Er werd slechts één onderzoek met premixen voor gemedicineerd voer die de combinatie lincomycine-spectinomycine tegen varkensdysenterie bevatten ingediend. De resultaten zijn gunstig maar de behandeling was metafylactisch. Enkele summier literatuurgegevens over toediening via het voer van lincomycine alleen laten voor het merendeel behandelingsfalen of relapsen zien. De behandelingsduur was onduidelijk, maar het ging waarschijnlijk om een aantal weken. Meer in het algemeen stelt behandeling met premixen voor gemedicineerd voer en orale poeders voor toediening met het voer aan varkens die de combinatie lincomycine-spectinomycine bevatten, zoals momenteel aanbevolen, de doelpathogenen en andere bacteriën gedurende langere perioden bloot aan lage doses, wat het risico op resistentieselectie verhoogt.

Gezien het hoge in-vitroresistentiepercentage bij *B. hyodysenteriae* en in mindere mate bij mogelijke verwante pathogenen, samen met de beperkingen van de beschikbare klinische gegevens, lijkt het er daarom op dat in de huidige situatie de combinatie alleen effectief kan blijven in een minderheid van de veldsituaties, en er bestaat geen gevestigd interpretatiecriterium of gestandaardiseerde testmethode waarmee de gebruiker de werkzaamheid tegen *B. hyodysenteriae* kan voorspellen. Deze belangrijke onzekerheid kan niet worden weggenomen tot er nieuwe klinische onderzoeken zijn

uitgevoerd onder goed gecontroleerde omstandigheden, zoals de juiste diagnoses en follow-up van de betrokken bacteriële pathogenen en de bepaling van de in-vitrogevoeligheid ervan.

Om soortgelijke redenen, d.w.z. vanwege de hoge in-vitroresistentiepercentages, heeft het CVMP in 2014 in het kader van een verwijzingsprocedure (EMA/V/A/100)<sup>2</sup> uit hoofde van artikel 35 van Richtlijn 2001/82/EG voor tylosine-bevattende diergeneesmiddelen voor orale toediening via het voer of het drinkwater aan varkens, de aanbeveling gedaan de indicatie 'varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae*' uit de productinformatie te verwijderen. Het macrolide tylosine is nauw verwant aan lincosamiden en bindt aan een overlappende ribosomale plaats. Er werd geconcludeerd dat de meeste *Brachyspira*-isolaten in-vitroresistentie vertoonden en dat niet kon worden verwacht dat oraal tylosine voldoende werkzaam zou zijn voor de behandeling van varkensdysenterie. Er wordt algemeen aangenomen dat de resistentiestatus tegen tylosine nauwgezet die voor lincomycine volgt vanwege kruisresistentie (zie bijv. de discussienota van het CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))<sup>3</sup>, hoewel de twee situaties niet direct vergelijkbaar zijn aangezien de MIC-waarden voor tylosine over het algemeen hoger zijn en de gebruikte doses en de farmacokinetiek ook kunnen verschillen. Dit besluit van het CVMP dient ook in de onderhavige verwijzingsprocedure in aanmerking te worden genomen.

Het lijkt erop dat momenteel pleuromutilinen nog steeds een effectief alternatief voor de behandeling van de ziekte vormen, hoewel in verschillende onderzoeken MIC-toenamen zijn geconstateerd, wat als alarmerend wordt beschouwd (zie de discussienota van het CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))<sup>4</sup>. Pleuromutilinen delen ook met lincosamiden overlappende bindingsplaatsen in het ribosomale peptidyltransferasecentrum, en er zijn multiresistente stammen (tegen pleuromutilinen, macroliden en lincosamiden) ontstaan. Daarnaast kunnen sommige mutaties in dat gebied leiden tot verhoogde MIC's voor zowel pleuromutilinen als lincosamiden. Hieruit volgt dat, hoewel het aanleiding tot bezorgdheid kan geven als pleuromutilinen de enige antimicrobiële klasse zouden blijven die geïndiceerd is bij varkensdysenterie, het gebruik van lincomycine tegen stammen met tussenliggende gevoeligheid daarentegen mogelijk kan bijdragen aan de ontwikkeling van pleuromutilineresistentie door co-selectie.

Het CVMP is van oordeel dat de duidelijke toename in MIC-waarden bij Europese *B. hyodysenteriae*-isolaten met betrekking tot stammen van het wildtype van invloed is op de baten-risicobeoordeling voor de groep van producten die worden beoordeeld aangezien dit niet is meegenomen in de meeste beschikbare klinische werkzaamheidsonderzoeken die op het moment van productontwikkeling werden uitgevoerd. Er kon geen solide klinisch brekpunt worden voorgesteld op basis waarvan de klinische werkzaamheid in aanwezigheid van onvoldoende gevoelige isolaten, die momenteel het merendeel van de isolaten vormen, kon worden voorspeld. Geoordeeld wordt dat indicaties met betrekking tot varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae*, en verwante pathogenen, niet voldoende worden ondersteund en dat het gebruik van de producten in dergelijke omstandigheden een risico op behandelingsfalen inhoudt, wat weer is verbonden met een risico op verdere resistentieselectie en co-selectie.

Ondanks de slechte in-vitroactiviteit van de werkzame stoffen tegen *L. intracellularis*, zoals blijkt uit de summierende gegevens die beschikbaar zijn, ondersteunen de resultaten van een relatief recent multicentrisch veldonderzoek de werkzaamheid van de lincomycine-spectinomycinecombinatie in een

---

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

<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)

dosis van 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen in drinkwater. Er is alleen zwak bewijs dat het effect op *L. intracellularis*-infectie superieur is aan de enkele substraten, en de respectievelijke rollen van lincomycine en spectinomycine in de context van ileïtis bij varkens zijn niet goed vastgesteld. Het is mogelijk dat de stoffen synergistisch zijn, op verschillende plaatsen werken (intra- en extracellulair) of werken door beïnvloeding van de heersende darmflora-omstandigheden. Gegevens van een proef-immuniteitsonderzoek wijzen op werkzaamheid in geval van proliferatieve enteropathie gepaard gaande met een uitbraak van colibacillose, hoewel het onderzoek niet formeel was opgezet voor het onderzoeken van de werkzaamheid tegen *E. coli*.

Daarom wordt op basis van het activiteitsspectrum van de combinatie, op algemene overwegingen van de pathogenese van proliferatieve enteropathie bij varkens en op de beschikbare klinische gegevens geoordeeld dat de indicatie voor de behandeling en preventie van proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door *L. intracellularis* en verwante darmpathogenen (*E. coli*) in een dosis van 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen in drinkwater, goedgekeurd tijdens de verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 34 (EMEA/V/A/088) voor Linco-Spectin 100, gerechtvaardigd is.

Er is één monocentrisch onderzoek betreffende gebruik via het voer overgelegd, en dit laat een gunstig effect zien bij proliferatieve enteropathie bij varkens, maar hierin wordt lincomycine op zichzelf gebruikt in een hoge dosis in vergelijking met de doses die in de combinatie worden gebruikt.

Met betrekking tot de andere indicaties die momenteel zijn goedgekeurd voor de groep producten die worden beoordeeld zijn geen passende werkzaamheidsgegevens of helemaal geen gegevens overgelegd.

De meeste beschikbare klinische werkzaamheidsgegevens hebben betrekking op toediening van de combinatie als poeder voor gebruik in drinkwater; deze vormen de basis voor het geharmoniseerde doseringsschema van 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen voor Linco-Spectin 100, zoals goedgekeurd tijdens de verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 34 (EMEA/V/A/088).

Er werden zeer beperkte gegevens of geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van premixen voor gemediceerd voer en orale poeders voor toediening met het voer die lincomycine en spectinomycine bevatten. De toediening van de lincomycine- en spectinomycinecombinatie met het diervoer wordt momenteel aanbevolen in relatief lage doses en gedurende langere perioden (ongeveer 1 tot 2,5 mg gecombineerde werkzame stoffen per kg lichaamsgewicht (wat tussen 10% en 25% is van de dagdosis voor poeders voor gebruik in drinkwater) gedurende een relatief lange periode van 21 dagen). Deze lage dosis gedurende lange tijd brengt een hoog risico op antimicrobiële resistentieselectie met zich mee bij pathogene en commensale bacteriën en behandelingsfalen.

De overgelegde gegevens over residuen voor poeders voor gebruik in drinkwater trekken de wachtermijnen niet in twijfel die zijn goedgekeurd voor elk product afzonderlijk bij de dosis van 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen. Bovendien wijzen gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking niet op een risico op overschrijding van de MRL's. Daarom is het Comité van oordeel dat de momenteel goedgekeurde wachtermijnen voor (orgaan)vlees van varkens niet hoeven te worden gewijzigd voor de producten waarop de procedure betrekking heeft.

### **Indicaties, doseringen en gegevens over residuen bij kippen**

De beschikbare in-vitrogevoeligheidsgegevens duiden erop dat spectinomycine en lincomycine synergistisch kunnen werken bij aviaire mycoplasma's zoals *M. gallisepticum*. Bij die bacteriesoorten zijn er geen aanwijzingen voor een belangrijke resistente populatie of voor een zich ontwikkelende

resistentiestatus. Spectinomycine is werkzaam tegen aviaire *E. coli*, met waargenomen percentages van in-vitroresistentie van minder dan 20%. Spectinomycine is ook werkzaam tegen *Salmonella* spp., en beide verbindingen zijn werkzaam tegen *Campylobacter* spp.

Een reeks oude onderzoeken met immuniteitsmodellen laat werkzaamheid van de combinatie zien bij toediening in het drinkwater bij kippen die zijn geïnfecteerd met *M. gallisepticum* en/of *E. coli*, of met *M. synoviae*. Hoewel de doses alleen zijn uitgedrukt als concentraties in water, kan worden bepaald dat de optimale doses variëren van

75 tot 300 mg gecombineerde werkzame stoffen/kg lichaamsgewicht. In deze onderzoeken is de superioriteit van de combinatie ten opzichte van spectinomycine alleen niet duidelijk vastgesteld.

Ook wordt een reeks oude veldonderzoeken naar het effect van een systematische behandeling op de zoötechnische prestaties van groepen ten opzichte van een positieve controle overgelegd. In deze onderzoeken lijkt het erop dat de behandeling wordt gebruikt voor preventie op niet-specifieke wijze, misschien zelfs als groeibevorderende stof. Het kenmerkende doseringsschema in deze onderzoeken omvat een eerste fase met ongeveer 150 mg gecombineerde werkzame stoffen/kg lichaamsgewicht/dag en een tweede fase met ongeveer 50 mg gecombineerde werkzame stoffen/kg lichaamsgewicht/dag. Het is waarschijnlijk dat het product in het begin werd ontwikkeld en gebruikt op dezelfde wijze als een groeibevorderende stof en ter voorkoming van sterfte en prestatievermindering.

In een gerandomiseerd, geblindeerd en negatief gecontroleerd immuniteitsonderzoek dat voldeed aan de GCP-richtsnoeren werden kippen behandeld met poeder voor gebruik in drinkwater dat een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatte tegen geïnduceerde infectie met *E. coli*, *M. gallisepticum* en combinatie van *E. coli* plus *M. gallisepticum*. Uit dit onderzoek bleek dat in het algemeen de lincomycine-spectinomycinecombinatie de geteste klinische, pathologische en bacteriologische eindpunten in belangrijke mate verbeterde in een experimenteel model van aerosolinfectie in een dosis van 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht (50 mg gecombineerde werkzame stoffen/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 7 dagen. Bacteriën werden vaak opnieuw geïsoleerd bij de behandelde dieren en in het geval van *E. coli* is de afname in het percentage positieve dieren niet statistisch significant. Dit is echter moeilijk te interpreteren in termen van werkzaamheid in het veld aangezien dit onderzoek was gebaseerd op een experimenteel infectiemodel. Bovendien kunnen in het onderzoek de geïnduceerde klinische verschijnselen alleen als matig worden beschouwd, aangezien er geen sprake was van sterfte en de klinische scores vrij laag waren.

Hoofdzakelijk op grond van het laatstgenoemde experimentele onderzoek wordt geoordeeld dat de indicatie met betrekking tot chronische aandoening van de luchtwegen (CRD) bij kippen veroorzaakt door *M. gallisepticum* en *E. coli* en gepaard gaande met een laag sterftecijfer, en het bijbehorende doseringsschema van 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht (50 mg gecombineerde werkzame stoffen/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 7 dagen, zoals goedgekeurd tijdens de verwijzingsprocedure uit hoofde van artikel 34 (EMEA/V/A/088) voor Linco-Spectin 100, gerechtvaardigd zijn als de enige gevalideerde indicatie en dosering bij kippen. Uit de beschikbare informatie blijkt dat de resistentiepercentages bij de doelbacteriën relatief laag zijn, en er is geen aanwijzing voor een zich ontwikkelende status. Het schrappen van de doeldiersoort kippen voor de betrokken producten zou het gebruik van antimicrobiële stoffen kunnen verhogen die momenteel worden beschouwd als nog kritieker wat betreft de gevolgen van resistentieselectie en relevantie voor de volksgezondheid, zoals fluorochinolonen.

Het is van de farmacokinetische eigenschappen van spectinomycine bekend dat slechts verwaarloosbare hoeveelheden worden geabsorbeerd vanuit de darm en dat het gehalte in het bloed in elk geval geen MIC-concentraties bereikt. Bovendien is spectinomycine polair en passeert het niet snel membranen en verspreidt het zich ook niet snel naar de intracellulaire ruimte. Desalniettemin zijn er

aanwijzingen (uit klinisch laboratoriumonderzoek) van klinische werkzaamheid tegen *E. coli* aanwezig in en verworven via de luchtwegen, en tegen mycoplasma's, die intracellulaire infecties zijn. Op basis van in-vitrotesten hebben sommigen verondersteld dat in de darm een metabool of afbraakproduct van spectinomycine werd geproduceerd dat in staat was de infectieplaats te bereiken en de *E. coli*-hechting aan de slijmvliezen van de luchtwegen te verstoren. Dit is echter niet gevalideerd en er is niet aangetoond dat spectinomycine in een soort metabolisatie ondergaat en het blijkt uit PK-gegevens dat de therapeutische dosis grotendeels kan worden teruggevonden in feces en urine. Een mogelijke verklaring voor het werkingsmechanisme van spectinomycine tegen respiratoir *E. coli* is eerder een indirect effect op de darmflora, resulterend in vermindering van de verspreiding in de omgeving. Hoewel in het algemeen de combinatie van lincomycine en spectinomycine klinisch werkzaam bleek te zijn tegen *E. coli* bij kippen, dient daarom een passende zin in rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen van de SPC te worden opgenomen waarin het gebrek van absorptie van spectinomycine in de darm wordt vermeld.

Alle indicaties en doseringsinstructies voor systematische preventie bij gezonde dieren of voor vaste antimicrobiële gehalten in het drinkwater zijn verbonden met variabele en ongecontroleerde antimicrobiële blootstellingen, en dienen te worden geschrapt uit de productliteratuur.

Er werden geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van het gebruik van een premix voor gemedicineerd voer bij kippen.

De overgelegde gegevens over residuen voor poeders voor gebruik in drinkwater trekken de wachtttermijnen niet in twijfel die zijn goedgekeurd voor elk product afzonderlijk bij de dosis van 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag gedurende 7 dagen. Bovendien wijzen gegevens afkomstig van geneesmiddelenbewaking niet op een risico op overschrijding van de MRL's. Daarom hoeven de momenteel goedgekeurde wachtttermijnen voor de producten die worden beoordeeld niet te worden veranderd.

### **Indicaties, doseringen en gegevens over residuen bij pluimveesoorten anders dan kippen**

Tijdens de verwijzingsprocedure (EMA/V/A/088) uit hoofde van artikel 34 voor Linco-Spectin 100 leidden de beperkte werkzaamheidsgegevens die werden verstrekt en het gebrek aan gegevens over residuen niet tot de goedkeuring van geharmoniseerde indicaties bij pluimveesoorten anders dan kippen. Er zijn geen verdere gegevens overgelegd in het kader van deze verwijzing ter ondersteuning van indicaties bij pluimveesoorten anders dan kippen.

## **3. Baten-risicobeoordeling**

In het licht van de beschikbare in-vitrogevoeligheidsgegevens en klinische gegevens bij varkens lijkt het erop dat de combinatie gerechtvaardigd is op theoretische gronden door het uitgebreide activiteitsspectrum ervan, in het geval van varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* en verwante darmpathogenen die gevoelig zijn voor spectinomycine. De toegevoegde waarde ervan boven de enkele stoffen in deze context is aangetoond in oude klinische onderzoeken, hoewel met beperkingen op het vlak van bacteriologische inclusiecriteria en bacteriologische follow-up. Niettemin wijzen de beschikbare in-vitrogevoeligheidsgegevens erop dat het verwachte voordeel nu aanzienlijk verminderd is vanwege een snelle en wijdverspreide MIC-toename bij *B. hyodysenteriae*. Ondanks dat sommige ziekte-uitbraken toch met voldoende werkzaamheid worden behandeld in de huidige veldsituatie, worden de risico's op behandelingsfalen en vertraging van effectieve therapie door pleuromutilinen, vanwege de hoge in-vitroresistentiepercentages en hoge onzekerheid met betrekking tot de ermee verbonden klinische uitkomst, groter geacht dan het klinische voordeel in een minderheid van de velduitbraken. Bovendien gaat gebruik van de producten in dergelijke omstandigheden gepaard met een risico op verdere resistentieselectie of co-selectie. Waarschuwingen in de SPC die de gebruiker



informereren over die resistentiestatus worden onvoldoende geacht om dat risico te beperken, met name vanwege de afwezigheid van interpretatiecriteria en gestandaardiseerde methoden voor gevoeligheidstests. Daarom wordt de baten-risicoverhouding met betrekking tot het gebruik van de betrokken klasse van producten tegen varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* als negatief beschouwd vanwege de ontwikkeling van verworven resistentie en hoge onzekerheid over het effect ervan wat betreft in-vivowerkzaamheid. De indicatie tegen varkensdysenterie veroorzaakt door *B. hyodysenteriae* kan niet langer worden gehandhaafd en dient te worden geschrapt.

De betreffende poeders voor gebruik in drinkwater die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten voor orale toediening aan varkens in een dosis van 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht (10 mg gecombineerde werkzame stoffen/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 7 dagen worden als effectief beschouwd in gevallen van proliferatieve enteropathie bij varkens veroorzaakt door *L. intracellularis* en mogelijke verwante pathogenen waaronder *E. coli*. Het risico op mogelijke in-vitroresistente stammen dient in de productinformatie te worden opgenomen.

Bij kippen worden poeders voor gebruik in drinkwater die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten in een dosis van 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht (50 mg gecombineerde werkzame stoffen/kg lichaamsgewicht) per dag gedurende 7 dagen als effectief beschouwd in gevallen van CRD veroorzaakt door *M. gallisepticum* en *E. coli* en gepaard gaande met een laag sterftecijfer. Het schrappen van de doeldiersoort kippen voor de betrokken producten zou het gebruik van antimicrobiële stoffen kunnen verhogen die momenteel worden beschouwd als nog kritieker wat betreft de gevolgen van resistentieselectie en relevantie voor de volksgezondheid, zoals fluorchinolonen.

Het gebruik van premixen voor gemedicineerd voer of poeders voor toediening met het voer die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten wordt momenteel aanbevolen in relatief lage doses en gedurende langere perioden, wat gebruik voor groeibevordering inhoudt. Een dergelijke vorm van gebruik is niet in verband gebracht met substantieel bewijs voor werkzaamheid van behandeling of geassocieerde metafylaxe, waardoor dit ook een hoog risico op resistentieselectie en behandelingsfalen met zich mee brengt. Aangezien formuleringen voor toediening in het drinkwater beschikbaar zijn, die worden aanbevolen voor kortere behandelingen gebaseerd op voldoende werkzaamheidsgegevens, wordt geoordeeld dat de algehele baten-risicoverhouding voor premixen voor gemedicineerd voer en poeders voor toediening met het voer die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten negatief is en dientengevolge dienen de vergunningen voor het in de handel brengen van deze producten te worden ingetrokken.

Een ander gebruik van de producten dan poeders voor gebruik in drinkwater brengt een risico op behandelingsfalen en ontwikkeling van resistentie bij pathogene en commensale bacteriën met zich mee door onnodige of inadequate blootstelling aan de antimicrobiële middelen, en dit wordt niet gecompenseerd door een aangetoond voordeel.

Daarom blijft de algehele baten-risicoverhouding voor diergeneesmiddelen die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten als poeders voor gebruik in drinkwater positief en dient de productinformatie te worden gewijzigd overeenkomstig de aanbevolen veranderingen in bijlage III.

## **Redenen voor de intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van premixen voor gemedicineerd voer en poeders voor toediening met het voer die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten en wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van poeders voor gebruik in drinkwater die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten.**

Overwegende dat

- het CVMP van oordeel was dat het gebruik van premixen voor gemedicineerd voer die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten wordt ondersteund door ontoereikende klinische gegevens en de momenteel aanbevolen doseringsschema's een hoger risico op selectie en ontwikkeling van resistentie met zich meebrengen door blootstelling aan lage antimicrobiële gehalten gedurende langere perioden. De algehele baten-risicoverhouding voor dergelijke productformuleringen wordt daarom als negatief beschouwd;
- het CVMP van oordeel was dat het gebruik van poeders voor toediening met het voer die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten niet wordt ondersteund door gegevens en de momenteel aanbevolen doseringsschema's een hoger risico op selectie en ontwikkeling van resistentie met zich meebrengen door blootstelling aan lage antimicrobiële gehalten gedurende langere perioden. De algehele baten-risicoverhouding voor dergelijke productformuleringen wordt daarom als negatief beschouwd;
- het CVMP van oordeel was dat op basis van de beschikbare gegevens voor poeders voor gebruik in drinkwater die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten de algehele baten-risicoverhouding positief is en de productinformatie dient te worden gewijzigd zoals vermeld in bijlage III;

heeft het CVMP geadviseerd tot intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen van premixen voor gemedicineerd voer en poeders voor toediening met het voer aan varkens en/of kippen die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten als bedoeld in bijlage I.

Voorts adviseerde het CVMP wijzigingen van de vergunningen voor het in de handel brengen van poeders voor gebruik in drinkwater die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten voor orale toediening aan varkens en/of kippen (zie bijlage I), teneinde de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiters te wijzigen overeenkomstig de aanbevolen veranderingen in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III.

## **Bijlage III**

**Wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter voor alle poeders voor gebruik in drinkwater die een combinatie van lincomycine en spectinomycine bevatten voor orale toediening aan varkens en/of kippen**

# Samenvatting van de productkenmerken

## 4.1 Doeldiersoort(en)

Verwijder waar van toepassing elke verwijzing naar pluimveesoorten anders dan kippen.

Waar de volgende doeldiersoorten al zijn goedgekeurd, dient de onderstaande formulering met betrekking tot de relevante soorten te worden gebruikt:

## 4.2 Indicaties voor gebruik met specificatie van de doeldiersoorten

### Varkens

Voor de behandeling en metafylaxe van proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* en verwante darmpathogenen (*Escherichia coli*) die gevoelig zijn voor lincomycine en spectinomycine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

### Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische aandoening van de luchtwegen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *Escherichia coli* die gevoelig zijn voor lincomycine en spectinomycine en gepaard gaande met een laag sterftcijfer.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

Toevoegen aan alle geneesmiddelen:

## 4.4 Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Bij *E. coli* vertoont een belangrijk deel van de stammen hoge MIC-waarden (minimale remmende concentraties) tegen de lincomycine-spectinomycinecombinatie en deze kunnen klinisch resistent zijn, hoewel er geen breekpunt is bepaald.

Wegens technische beperkingen is de gevoeligheid van *L. intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen en gegevens over de resistentiestatus van de lincomycine-spectinomycinecombinatie voor deze soort ontbreken.

Waar de volgende doeldiersoorten al zijn goedgekeurd, dient de onderstaande formulering met betrekking tot de relevante soorten te worden gebruikt:

## 4.9 Dosering en toedieningsweg

Verwijder waar van toepassing elke verwijzing naar systematisch/profylactisch gebruik.

Voor gebruik in drinkwater.

De aanbevolen doseringen zijn:

Varkens: 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende zeven dagen.

Kippen: 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende zeven dagen.

Waar de volgende doeldiersoorten al zijn goedgekeurd zijn de volgende wachttermijnen van toepassing:

#### 4.11 Wachttermijn(en)

Varkens: Nationaal te implementeren.

Kippen: Nationaal te implementeren.

Niet voor gebruik bij vogels die eieren voor menselijke consumptie produceren, waaronder vervangende kippen die zijn bedoeld voor de productie van eieren voor menselijke consumptie.

Tijdens de behandeling mogen de dieren niet worden geslacht voor menselijke consumptie.

Toevoegen aan alle geneesmiddelen en bestaande tekst verwijderen:

#### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Verwijder waar van toepassing elke verwijzing naar varkensdysenterie veroorzaakt door *Brachyspira hyodysenteriae* en naar andere bacteriesoorten dan die welke in de indicaties worden genoemd.

Lincomycine is werkzaam tegen Gram-positieve bacteriën, enkele anaerobe Gram-negatieve bacteriën en mycoplasma's. Het middel heeft weinig of geen werking tegen Gram-negatieve bacteriën zoals *Escherichia coli*.

Spectinomycine is een aminocyclitol-antibioticum dat is afgeleid van *Streptomyces spectabilis*; het heeft bacteriostatische activiteit en is werkzaam tegen *Mycoplasma* spp. en tegen enkele Gram-negatieve bacteriën zoals *E. coli*.

Het mechanisme waarmee oraal toegediend spectinomycine inwerkt op pathogenen op systemisch niveau ondanks een slechte absorptie is nog niet helemaal duidelijk en kan deels berusten op indirecte effecten op de darmflora.

Bij *E. coli* lijkt de MIC-verdeling bimodaal te zijn, met een belangrijk aantal stammen dat hoge MIC-waarden vertoont. Dit zou deels overeen kunnen komen met natuurlijke (intrinsieke) resistentie.

Uit in-vitro-onderzoeken en klinische werkzaamheidsgegevens blijkt dat de lincomycine-spectinomycinecombinatie werkzaam is tegen *Lawsonia intracellularis*.

Wegens technische beperkingen is de gevoeligheid van *Lawsonia intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen en gegevens over de resistentiestatus voor deze soort ontbreken.

## Etikettering:

<b>5. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS</b>
--

Verwijder waar van toepassing elke verwijzing naar pluimveesoorten anders dan kippen.

## Bijsluiter

Waar de volgende doeldiersoorten al zijn goedgekeurd, dient de onderstaande formulering met betrekking tot de relevante soorten te worden gebruikt:

### 4. INDICATIE(S)

#### Varkens

Voor de behandeling en metafylaxe van proliferatieve enteropathie bij varkens (ileïtis) veroorzaakt door *Lawsonia intracellularis* en verwante darmpathogenen (*Escherichia coli*) die gevoelig zijn voor lincomycine en spectinomycine.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

#### Kippen

Voor de behandeling en metafylaxe van chronische aandoening van de luchtwegen (CRD) veroorzaakt door *Mycoplasma gallisepticum* en *Escherichia coli* die gevoelig zijn voor lincomycine en spectinomycine en gepaard gaande met een laag sterftcijfer.

De aanwezigheid van de ziekte in de groep moet worden vastgesteld voordat het product wordt gebruikt.

### 7. DIERSOORTEN WAARVOOR HET DIERGENEESMIDDEL BESTEMD IS

Verwijder waar van toepassing elke verwijzing naar pluimveesoorten anders dan kippen.

Waar de volgende doeldiersoorten al zijn goedgekeurd, dient de onderstaande formulering met betrekking tot de relevante soorten te worden gebruikt:

### 8. DOSERING VOOR ELKE DOELDIERSOORT, WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Verwijder waar van toepassing elke verwijzing naar systematisch/profylactisch gebruik.

Voor gebruik in drinkwater.

De aanbevolen doseringen zijn:

Varkens: 3,33 mg lincomycine en 6,67 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende zeven dagen.

Kippen: 16,65 mg lincomycine en 33,35 mg spectinomycine/kg lichaamsgewicht/dag, gedurende zeven dagen.

Waar de volgende doeldiersoorten al zijn goedgekeurd zijn de volgende wachtermijnen van toepassing:

### 10. WACHTTERMIJN

Varkens: Nationaal te implementeren.

Kippen: Nationaal te implementeren.

Niet voor gebruik bij vogels die eieren voor menselijke consumptie produceren, waaronder vervangende kippen die zijn bedoeld voor de productie van eieren voor menselijke consumptie.

Tijdens de behandeling mogen de dieren niet worden geslacht voor menselijke consumptie.

Toevoegen aan alle geneesmiddelen:

## **12. SPECIALE WAARSCHUWING(EN)**

### Speciale waarschuwingen voor elke diersoort waarvoor het diergeneesmiddel bestemd is

Bij *E. coli* vertoont een belangrijk deel van de stammen hoge MIC-waarden (minimale remmende concentraties) tegen de lincomycine-spectinomycinecombinatie en deze kunnen klinisch resistent zijn, hoewel er geen breekpunt is bepaald.

Wegens technische beperkingen is de gevoeligheid van *L. intracellularis* moeilijk *in vitro* te testen en gegevens over de resistentiestatus van de lincomycine-spectinomycinecombinatie voor deze soort ontbreken.

...