

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos veterinários, espécies-alvo, vias de administração e titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Áustria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Áustria	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 espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Áustria	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Lincomicina e espectinomicina	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Pó para administração com a ração	Suínos	Oral
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bélgica	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pó para administração com a ração	Suínos	Oral
Bélgica	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, aves de capoeira	Oral
Bélgica	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos	Oral
Bulgária	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas, perus	Oral
Bulgária	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Bulgária	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos, galinhas	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Bulgária	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Lincomicina e espectinomicina	222 mg 444 mg	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Croácia	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Croácia	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Croácia	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Chipre	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	Linco-Spectin 100 SP 66.7g Spectinomycin, 33.3g Lincomycin Σκόνη για χορήγηση μέσω διαλύματος από το στόμα για ορνίθια	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Galinhas	Oral
Chipre	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
República Checa	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
República Checa	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-spectin 222/444,7 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
República Checa	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Lincomicina e espectinomicina	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Dinamarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pó para administração com a ração	Suínos	Oral
Dinamarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomicina e espectinomicina	220 mg/g 440 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, aves de capoeira	Oral
Estónia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Estónia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
França	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 espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
França	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomicina e espectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
França	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomicina e espectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
França	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Lincomicina e espectinomicina	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Alemanha	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pó para administração com a ração	Suínos	Oral
Alemanha	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 445 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Alemanha	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Lincomicina e espectinomicina	227 mg/g 455 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Alemanha	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Lincomicina e espectinomicina	227 mg/g 455 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Alemanha	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Grécia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Grécia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Galinhas (frangos de carne)	Oral
Grécia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Grécia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Galinhas (frangos de carne)	Oral
Grécia	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Lincomicina e espectinomicina	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas (frangos de carne)	Oral
Hungria	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 espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Hungria	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Irlanda	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin 100, 222/444.7 mg/g Powder for use in drinking water for pigs and chickens	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Irlanda	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Itália	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Lincomicina e espectinomicina	222 mg 444,7 mg	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Itália	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Itália	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 espectinomicina	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pó para administração na água de bebida ou no leite	Vitelos, leitões, galinhas	Oral
Letónia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Letónia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Lituânia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg,	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Lituânia	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 espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, aves de capoeira	Oral
Lituânia	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, aves de capoeira (frangos de carne, frangas) e perus	Oral
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, aves de capoeira	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Luxemburgo	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pó para administração com a ração	Suínos	Oral
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Lincomicina e espectinomicina	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Leitões, vitelos, galinhas	Oral
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos	Oral
Países Baixos	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 espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Países Baixos	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Lincomicina e espectinomicina	22 mg/g 22 mg/g	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Polónia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Lincomicina e espectinomicina	222 g/kg 444 g/kg	Pó para administração na água de bebida	Suíños, galinhas adultas, pombos, patos, perus	Oral
Polónia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Linco-Spectin 100, 222 + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suíños, galinhas	Oral
Portugal	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Lincomicina e espectinomicina	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Roméia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Roméia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Lincomicina e espectinomicina	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Roméia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas, perus	Oral
Eslováquia	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 espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Eslováquia	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Lincomicina e espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, aves de capoeira	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Eslováquia	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 espectinomicina	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Leitões, galinhas	Oral
Eslovénia	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 espectinomicina	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pó para administração na água de bebida	Suíños, aves de capoeira	Oral
Eslovénia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravlilno krmno mešanico za prašiče	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
Espanha	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
Espanha	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Lincomicina e espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Espanha	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Lincomicina e espectinomicina	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Espanha	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 espectinomicina	22 g/kg 22 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral
Espanha	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444,7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suínos, galinhas	Oral
Espanha	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Lincomicina e espectinomicina	11 g/kg 11 g/kg	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suínos	Oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome	DCI	Dosagem	Forma farmacêutica	Espécies-alvo	Via de administração
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin 100, 222/444.7 mg/g Powder for Use in Drinking Water for Pigs and Chickens	Lincomicina e espectinomicina	222 mg/g 444.7 mg/g	Pó para administração na água de bebida	Suíños, galinhas	Oral
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Lincomicina e espectinomicina	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Pré-mistura para alimento medicamentoso	Suíños	Oral
Reino Unido	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin SP 222 mg/g + 444.7 mg/g powder for use in drinking water for pigs and chickens	Lincomicina e espectinomicina	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Pó para administração na água de bebida	Suíños, galinhas	Oral

Anexo II

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica dos medicamentos veterinários que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina para administração por via oral a suínos e/ou aves de capoeira (ver Anexo I)

1. Introdução

A lincomicina é um antibiótico lincosamida derivado da bactéria *Streptomyces lincolnensis* que inibe a síntese proteica. As lincosamidas são consideradas agentes bacteriostáticos. A lincomicina é ativa contra bactérias Gram-positivas, algumas bactérias anaeróbicas Gram-negativas e *Mycoplasma* spp.

A espectinomicina é um antibiótico aminociclitol derivado da bactéria *Streptomyces spectabilis*; possui atividade bacteriostática e é ativa contra algumas bactérias aeróbicas Gram-negativas, cocos Gram-positivos e *Mycoplasma* spp.

Para suínos e aves de capoeira, existem três formas farmacêuticas para administração oral com uma associação de lincomicina e espectinomicina: pré-misturas para alimento medicamentoso, pós para administração com a ração e pós para administração na água de bebida.

Na sequência de um procedimento de consulta (EMA/V/A/088)¹ nos termos do artigo 34.º da Diretiva 2001/82/CE, a informação do medicamento foi harmonizada para Linco-Spectin 100, pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas, contendo 222 mg de lincomicina/g e 444,7 mg de espectinomicina/g. A Decisão da Comissão C(2014)5053 foi emitida em 11 de julho de 2014.

Na sequência do resultado do procedimento de consulta nos termos do artigo 34.º supracitado para Linco-Spectin 100, a Bélgica considerou que é do interesse da União promover um uso eficaz e racional da associação lincomicina-espectinomicina em medicamentos veterinários para administração por via oral, limitando assim o risco de desenvolvimento de resistência. Por conseguinte, em 5 de maio de 2015, a Bélgica iniciou um procedimento nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para os medicamentos veterinários que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina para administração por via oral a suínos e/ou aves de capoeira.

2. Discussão dos dados disponíveis

Indicações, dosagens e dados de resíduos em suínos

Estão disponíveis numerosos dados relacionados com o tratamento da disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* e agentes patogénicos entéricos associados e para o tratamento da enteropatia proliferativa porcina causada por *Lawsonia intracellularis*.

A partir dos dados fornecidos, afigura-se que, na associação lincomicina-espectinomicina, apenas a lincomicina é ativa contra o agente causador primário da disenteria suína, a espiroqueta anaeróbica *B. hyodysenteriae*, que é intrinsecamente resistente à espectinomicina. Globalmente, não existem provas significativas de uma interação sinérgica *in vitro* entre a lincomicina e a espectinomicina contra a *B. hyodysenteriae* e a maioria dos autores considera que o benefício da associação com espectinomicina no tratamento da disenteria suína baseia-se na extensão do espetro para uma gama mais vasta de organismos, ou seja, a espectinomicina atua contra agentes patogénicos concomitantes ou contra bactérias entéricas que criam condições favoráveis nos intestinos ao desenvolvimento de disenteria suína.

¹ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Linco-Spectin_100_and_associated_names/vet_referral_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170

Quando se consideram os dados de suscetibilidade *in vitro* da lincomicina contra *B. hyodysenteriae*, ainda que haja diferenças entre áreas geográficas e variabilidade devido à ausência de uma metodologia de ensaio normalizada, parece claro que o intervalo de concentrações inibitórias mínimas (CIM) é amplo e que a maioria dos isolados revela uma CIM aumentada numa população bacteriana onde a estirpe selvagem é reduzida (ou mesmo ausente). Os dados disponíveis não permitem o estabelecimento de um padrão temporal claro para a evolução das CIM. Contudo, foram feitas algumas tentativas para estabelecer relações entre os valores das CIM e o resultado clínico, utilizando dados clínicos e/ou farmacocinéticos (concentração do conteúdo do cólon) limitados. Esses dados indicam que as estirpes que apresentam um certo nível de aumento da CIM podem, apesar disso, ser eficazmente tratadas, levando a um resultado clínico favorável. No entanto, parece que isto representa uma minoria das estirpes; além disso, isto baseia-se em dados escassos e em várias estimativas, não tendo sido estabelecida até ao momento nenhuma concentração crítica consistente.

Vários agentes patogénicos entéricos suínos podem estar associados a infeções por *B. hyodysenteriae* e constituir possíveis alvos para a espectinomicina. Estes incluem, nomeadamente, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* e *Campylobacter spp.* Com *E. coli* e *Salmonella*, com base em dados *in vitro*, podem esperar-se taxas de resistência à espectinomicina de cerca de 30-50 %. Algumas das estirpes podem ser naturalmente resistentes. Com *Campylobacter* foram demonstradas taxas de resistência variáveis, mas possivelmente elevadas, contra a lincomicina; contudo, a situação poderá ser mais complexa, pois estas bactérias são também consideradas suscetíveis à espectinomicina, relativamente à qual estão disponíveis poucos dados.

Os dados clínicos disponíveis mostram que a associação, administrada na água de bebida numa dose de 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia durante 7 dias (ou seja, a dose harmonizada para Linco-Spectin 100), é clinicamente eficaz no tratamento de infeções mistas que envolvem *B. hyodysenteriae* e outros agentes patogénicos entéricos visados pela espectinomicina, e que nessas situações é superior às substâncias individualmente. Contudo, a etiologia associada de *B. hyodysenteriae* e o seu papel na patogénese não são completamente claros e não foi efetuado qualquer seguimento bacteriológico nesses estudos. Mais importante ainda, estes estudos são muito antigos (foram realizados no contexto do desenvolvimento e da comercialização da associação há mais de 40 anos) e a suscetibilidade *in vitro* das estirpes de *B. hyodysenteriae* é desconhecida. Por conseguinte, a maioria dos dados clínicos disponíveis não tem em consideração o estado atual da suscetibilidade/resistência *in vitro* das espécies bacterianas em causa.

Apenas foi apresentado um estudo com pré-misturas para alimento medicamentoso contendo a associação lincomicina-espectinomicina contra a disenteria suína. Os resultados são favoráveis, mas o tratamento foi metafilático. Alguns dados dispersos da literatura relacionados com a administração isolada de lincomicina nas rações mostram uma maioria de falhas do tratamento ou de recidivas. As durações do tratamento não eram claras, mas foram provavelmente de várias semanas. De um modo mais geral, o tratamento com pré-misturas para alimento medicamentoso e pós orais para administração com a ração a suínos, contendo a associação lincomicina-espectinomicina como atualmente recomendado, expõe os agentes patogénicos alvo e outras bactérias a doses baixas durante períodos prolongados, o que aumenta o risco de seleção da resistência.

Por conseguinte, quando se considera a elevada taxa de resistência *in vitro* em *B. hyodysenteriae* e, em menor grau, em agentes patogénicos possivelmente associados, conjuntamente com as limitações dos dados clínicos disponíveis, parece que, na situação atual, a associação poderá permanecer eficaz apenas numa minoria das situações no terreno e não existe nenhum critério interpretativo ou um método de ensaio normalizado que permita aos utilizadores prever a eficácia contra *B. hyodysenteriae*. Não é possível resolver esta grande incerteza até que sejam realizados novos estudos clínicos sob condições bem controladas, incluindo diagnósticos e seguimento adequados dos agentes patogénicos bacterianos envolvidos e determinação da sua suscetibilidade *in vitro*.

Por motivos semelhantes, ou seja, devido às elevadas taxas de resistência *in vitro*, em 2014, no contexto de um procedimento de consulta (EMA/V/A/100)² nos termos do artigo 35.º da Diretiva 2001/82/CE para medicamentos veterinários contendo tilosina para administração por via oral na ração ou na água de beber destinada a suínos, o CVMP recomendou a retirada da indicação «disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*» da informação do medicamento. O macrólido tilosina está estreitamente relacionado com as lincosamidas e liga-se a um local ribossómico sobreponível. Foi concluído que a maioria dos isolados de *Brachyspira* demonstrou resistência *in vitro* e que não se pode esperar que a tilosina oral seja suficientemente eficaz no tratamento da disenteria suína. De um modo geral, considera-se que o estatuto de resistência à tilosina segue de perto o da lincomicina devido à resistência cruzada [ver, p. ex., o artigo de reflexão do CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)]³, embora as duas situações não sejam diretamente comparáveis pois os valores da CIM para a tilosina são, de modo geral, superiores e as doses utilizadas e a farmacocinética também podem diferir. Esta decisão do CVMP deve também ser tida em consideração no presente procedimento de consulta.

Afigura-se que, atualmente, as pleuromutilinas ainda constituem uma alternativa eficaz para o tratamento da doença, apesar de terem sido detetados aumentos da CIM, considerados alarmantes, em vários estudos [ver artigo de reflexão do CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012)]⁴. As pleuromutilinas também partilham com as lincosamidas locais de ligação sobreponíveis no centro peptidil transferase ribossómico e surgiram estirpes multirresistentes (às pleuromutilinas, aos macrólidos e às lincosamidas). Além disso, algumas mutações nessa área podem conferir CIM aumentadas às pleuromutilinas e às lincosamidas. Daí resulta que, apesar de poderem ser expressas preocupações relativas a se as pleuromutilinas permanecerão a única classe antimicrobiana indicada na disenteria suína, por outro lado, o uso de lincomicina contra estirpes de suscetibilidade intermédia poderá eventualmente contribuir para o desenvolvimento de resistência às pleuromutilinas através de co-seleção.

O CVMP considera que o óbvio aumento dos valores da CIM em isolados europeus de *B. hyodysenteriae* em relação às estirpes de tipo selvagem afeta a avaliação benefício-risco para o grupo de medicamentos sob avaliação, na medida em que isto não é tido em consideração na maioria dos estudos de eficácia clínica disponíveis que foram realizados na altura do desenvolvimento do medicamento. Não foi possível propor uma concentração crítica consistente que permitisse a previsão da eficácia clínica na presença de isolados pouco suscetíveis, que atualmente representam a maioria dos isolados. Considera-se que as indicações relativas à disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae*, e agentes patogénicos associados, não estão suficientemente sustentadas e que o uso dos medicamentos nessas condições acarreta um risco de falha do tratamento que, adicionalmente, está associado a um risco de maior seleção e co-seleção de resistência.

Apesar da fraca atividade *in vitro* das substâncias ativas contra *L. intracellularis*, de acordo com os escassos dados disponíveis, os resultados de um estudo de campo multicêntrico relativamente recente corroboram a eficácia da associação lincomicina-espectinomicina numa dose de 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia durante 7 dias na água de bebida. Existem pouca provas de que o efeito na infeção por *L. intracellularis* seja superior ao das substâncias separadamente e os papéis respetivos da lincomicina e da espectinomicina no contexto de ileíte suína não foram bem estabelecidos. É possível que as substâncias sejam sinérgicas, atuem em diferentes locais (intracelularmente e extracelularmente) ou que atuem influenciando as condições concomitantes

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

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

⁴ CVMP reflection paper on use of pleuromutilins in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (EMA/CVMP/AWP/119489/2012) - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500154734.pdf

da flora intestinal. Os dados de um estudo-piloto de provocação sugerem eficácia no caso de enteropatia proliferativa associada a um surto de colibacilose, embora o estudo não tenha sido formalmente concebido para investigar a eficácia contra *E. coli*.

Por conseguinte, com base no espectro de atividade da associação, em considerações gerais sobre a patogénese da enteropatia proliferativa porcina e nos dados clínicos disponíveis, considera-se que a indicação para o tratamento e a prevenção da enteropatia proliferativa porcina (ileíte) causada por *L. intracellularis*, e agentes patogénicos entéricos associados (*E. coli*), numa dose de 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia durante 7 dias na água de bebida, aprovada durante o procedimento de consulta nos termos do artigo 34.º (EMEA/V/A/088) para Linco-Spectin 100, é justificada.

Foi apresentado um estudo monocêntrico relativo ao uso na ração, que mostra um efeito benéfico em caso de enteropatia proliferativa porcina, mas que usa a lincomicina isoladamente numa dose alta em comparação com as utilizadas na associação.

Não foram apresentados dados de eficácia adequados ou mesmo nenhuns dados relativos às outras indicações atualmente aprovadas para o grupo de medicamentos sob avaliação.

A maioria dos dados de eficácia clínica disponíveis é relativa à administração da associação como pó para administração na água de bebida; estes constituem a base para o regime posológico harmonizado de 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia durante 7 dias para Linco-Spectin 100, como aprovado durante o procedimento de consulta nos termos do artigo 34.º (EMEA/V/A/088).

Foram fornecidos dados muito limitados ou nenhuns dados para sustentar o uso das pré-misturas para alimento medicamentoso e dos pós orais para administração com a ração que contêm lincomicina e espectinomicina. A administração da associação de lincomicina e espectinomicina com a ração dos animais é atualmente recomendada em doses relativamente baixas e durante períodos prolongados [aproximadamente 1 a 2,5 mg das substâncias ativas combinadas por kg de peso corporal (o que corresponde a 10-25 % da dose diária para pós para administração na água de bebida) durante um período relativamente longo de 21 dias]. Esta dose baixa durante um período prolongado acarreta um elevado risco de seleção de resistência antimicrobiana em bactérias patogénicas e comensais e de falha do tratamento.

Os dados relativos a resíduos apresentados para os pós para administração na água de bebida não põem em causa os intervalos de segurança aprovados para cada medicamento individualmente na dose de 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia, durante 7 dias. Além disso, os dados de farmacovigilância não indicam um risco de incumprimento do LMR. Por conseguinte, o Comité considera que não existe necessidade de alterar os intervalos de segurança atualmente aprovados para a carne e as vísceras de suínos para os medicamentos abrangidos pelo procedimento.

Indicações, dosagens e dados de resíduos em galinhas

Os dados de suscetibilidade *in vitro* disponíveis indicam que a espectinomicina e a lincomicina podem atuar sinergicamente em micoplasmas aviários, como *M. gallisepticum*. Nessas espécies bacterianas não existem indícios de uma população resistente significativa ou de evolução do grau de resistência. A espectinomicina é ativa contra *E. coli* aviária, com taxas observadas de resistência *in vitro* inferiores a 20 %. A espectinomicina também é ativa contra *Salmonella* spp. e ambos os compostos são ativos contra *Campylobacter* spp.

Uma série de estudos antigos que utilizaram modelos de provocação revela eficácia da associação, administrada na água de bebida, em galinhas infetadas por *M. gallisepticum* e/ou *E. coli*, ou por *M. synoviae*. Embora as doses sejam apenas expressas como níveis de diluição na água, é possível

estimar que as doses ótimas variam entre 75 a 300 mg das substâncias ativas combinadas/kg de peso corporal. Nesses estudos, a superioridade da associação em relação à espectinomicina isoladamente não foi claramente estabelecida.

Foi também apresentada uma série de estudos de campo antigos, que investigaram o impacto de um tratamento sistemático nos desempenhos zootécnicos de bandos em comparação com um controlo positivo. Nesses ensaios, parece que o tratamento é utilizado para prevenção de um modo não específico, talvez mesmo como um promotor do crescimento. O regime posológico típico nesses estudos compreende uma primeira fase com cerca de 150 mg das substâncias ativas combinadas/kg de peso corporal/dia e uma segunda fase com cerca de 50 mg das substâncias ativas combinadas/kg de peso corporal/dia. É provável que, inicialmente, o medicamento tenha sido desenvolvido e utilizado do mesmo modo que um promotor do crescimento e para prevenção da mortalidade e da perda de desempenho.

Num estudo de provocação negativamente controlado, com distribuição aleatória, com ocultação e em conformidade com as BPC, procedeu-se ao tratamento de galinhas com pó para administração na água de bebida contendo uma associação de lincomicina e espectinomicina contra infeções por *E. coli*, *M. gallisepticum* e *E. coli* mais *M. gallisepticum* combinadas induzidas. Esse estudo demonstrou que, globalmente, a associação lincomicina-espectinomicina melhorou significativamente os parâmetros de avaliação final clínicos, patológicos e bacteriológicos testados num modelo experimental de infeção por aerossóis, numa dose de 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg de espectinomicina/kg de peso corporal (50 mg das substâncias ativas combinadas/kg de peso corporal) por dia durante 7 dias. As bactérias foram frequentemente re-isoladas nos animais tratados e, no caso de *E. coli*, a redução da percentagem de animais positivos não é estatisticamente significativa. No entanto, estes resultados são difíceis de interpretar em termos da eficácia no terreno, pois este estudo foi baseado num modelo de infeção experimental. Além disso, no estudo, os sinais clínicos induzidos podem apenas ser considerados moderados, pois não ocorreu mortalidade e as pontuações clínicas foram bastante baixas.

Com base principalmente no último estudo experimental, considera-se que a indicação relativa à doença respiratória crónica (DRC) das galinhas causada por *M. gallisepticum* e *E. coli*, associada a uma baixa taxa de mortalidade, e o regime posológico associado de 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg de espectinomicina/kg de peso corporal (50 mg das substâncias ativas combinadas/kg de peso corporal) por dia durante 7 dias, tal como aprovado durante o procedimento de consulta nos termos do artigo 34.º (EMA/V/A/088) para Linco-Spectin 100, são justificados como a única indicação e posologia validadas em galinhas. A partir da informação disponível, depreende-se que as taxas de resistência nas bactérias-alvo são relativamente baixas e que não existe nenhuma indicação de uma evolução desse estatuto. A eliminação da espécie-alvo galinhas dos medicamentos em questão poderá aumentar o uso de substâncias antimicrobianas atualmente consideradas ainda mais críticas em termos das consequências de seleção de resistência e relevância para a saúde pública, tais como as fluoroquinolonas.

Sabe-se, com base nas propriedades farmacocinéticas da espectinomicina, que apenas quantidades insignificantes são absorvidas a partir dos intestinos e que, em qualquer caso, os níveis sanguíneos não atingem os níveis da CIM. Além disso, a espectinomicina é polar e não atravessa prontamente as membranas para se distribuir no compartimento intracelular. Contudo, há indicações (de estudos clínicos laboratoriais) de eficácia clínica contra *E. coli* localizada no, e adquirida através do, trato respiratório e contra micoplasmas, que são infeções intracelulares. Com base nos ensaios *in vitro*, foi aventada a hipótese de um metabolito ou produto de degradação da espectinomicina ter sido produzido nos intestinos e ter sido capaz de alcançar o local da infeção e interferir com a aderência da *E. coli* à mucosa respiratória. Contudo, isto não foi validado e não foi demonstrado que a espectinomicina sofra alguma metabolização em qualquer espécie. Além disso, com base nos dados de

FC, parece que a maioria da dose terapêutica pode ser recuperada a partir das fezes e da urina. Uma explicação provável para o mecanismo de ação da espectinomicina contra a *E. coli* respiratória é um efeito indireto na flora intestinal, levando a uma redução da libertação para o ambiente. Por conseguinte, embora globalmente a associação de lincomicina e espectinomicina tenha demonstrado ser clinicamente eficaz contra *E. coli* em galinhas, deve ser incluída uma frase apropriada na secção 5.1 «Propriedades farmacodinâmicas» do RCM para refletir a falta de absorção da espectinomicina nos intestinos.

Todas as indicações e instruções posológicas correspondentes à prevenção sistemática em animais saudáveis ou a níveis fixos de agentes antimicrobianos na água de bebida estão relacionadas com exposições variáveis e não controladas aos agentes antimicrobianos e devem ser eliminadas da literatura do medicamento.

Não foram fornecidos dados para sustentar o uso de uma pré-mistura para alimento medicamentoso em galinhas.

Os dados relativos a resíduos apresentados para os pós para administração na água de bebida não põem em causa os intervalos de segurança aprovados para cada medicamento individualmente na dose de 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg de espectinomicina/kg peso corporal/dia, durante 7 dias. Além disso, os dados de farmacovigilância não indicam um risco de incumprimento do LMR. Por conseguinte, não existe necessidade de alterar os intervalos de segurança atualmente aprovados para os medicamentos sob avaliação.

Indicações, dosagens e dados de resíduos em espécies de aves de capoeira que não galinhas

Durante o procedimento de consulta nos termos do artigo 34.º (EMA/V/A/088) para Linco-Spectin 100, os dados de eficácia limitados que foram fornecidos e a falta de dados relativos a resíduos não conduziram à aprovação de quaisquer indicações harmonizadas em espécies de aves de capoeira que não as galinhas. Não foram apresentados mais dados no âmbito desta consulta para sustentar quaisquer indicações em espécies de aves de capoeira que não galinhas.

3. Avaliação benefício-risco

Face aos dados de suscetibilidade *in vitro* e clínicos disponíveis em suínos, depreende-se que a associação é justificada com base em fundamentos teóricos pelo seu alargado espetro de atividade, no caso da disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* e agentes patogénicos entéricos associados suscetíveis à espectinomicina. Nesse contexto, o seu valor acrescentado em relação às substâncias isoladas foi demonstrado em estudos clínicos antigos, embora com limitações ao nível dos critérios de inclusão bacteriológicos e do seguimento bacteriológico. Contudo, os dados de suscetibilidade *in vitro* disponíveis sugerem que o benefício esperado se encontra agora consideravelmente reduzido devido a um rápido e disseminado aumento da CIM em *B. hyodysenteriae*. Embora alguns surtos da doença ainda possam ser tratados com eficácia suficiente na atual situação no terreno, considera-se que os riscos de falha do tratamento e de atraso da terapia eficaz com pleuromutilinas, devido às elevadas taxas de resistência *in vitro* e à elevada incerteza relativamente ao resultado clínico associado, são superiores ao benefício clínico numa minoria de surtos em explorações. Além disso, o uso do medicamento nessas condições está associado a um risco de mais seleção ou co-seleção de resistência. As advertências no RCM que informam os utilizadores acerca desse estatuto de resistência não são consideradas suficientes para mitigar o risco, nomeadamente devido à ausência de critérios interpretativos e de métodos normalizados para testar a suscetibilidade. Por conseguinte, a relação benefício-risco associada ao uso da classe de medicamentos em causa contra a disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* é considerada negativa devido ao desenvolvimento de resistência

adquirida e à elevada incerteza acerca do seu impacto em termos de eficácia *in vivo*. A indicação contra a disenteria suína causada por *B. hyodysenteriae* não pode ser mantida e deve ser retirada.

Relativamente aos pós para administração na água de bebida que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina para administração por via oral a suínos numa dose de 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal (10 mg das substâncias ativas combinadas/kg de peso corporal) por dia durante 7 dias, os mesmos são considerados eficazes em casos de enteropatia proliferativa porcina causada por *L. intracellularis* e possíveis agentes patogénicos associados, entre os quais está a *E. coli*. O risco de possíveis estirpes resistentes *in vitro* deve ser incluído na informação do medicamento.

Em galinhas, os pós para administração na água de bebida que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina numa dose de 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg de espectinomicina/kg de peso corporal (50 mg das substâncias ativas combinadas/kg de peso corporal) por dia durante 7 dias são considerados eficazes em casos de DRC causada por *M. gallisepticum* e *E. coli*, e associados a uma baixa taxa de mortalidade. A supressão da espécie-alvo galinhas dos medicamentos em questão poderá aumentar o uso de substâncias antimicrobianas atualmente consideradas ainda mais críticas em termos das consequências de seleção de resistência e relevância para a saúde pública, tais como as fluoroquinolonas.

O uso de pré-misturas para alimento medicamentoso ou de pós para administração com a ração que contenham uma associação de lincomicina e espectinomicina é atualmente recomendado em doses relativamente baixas e durante períodos prolongados, o que permite inferir um uso para promoção do crescimento. Esse uso não foi associado a provas substanciais de eficácia do tratamento ou de metafilaxia associada; por conseguinte, isto também acarreta um elevado risco de seleção de resistência e de falha do tratamento. Tendo em conta que estão disponíveis formulações para administração na água de bebida, as quais são recomendadas para cursos de tratamento mais curtos com base em dados de eficácia suficientes, considera-se que a relação benefício-risco global para as pré-misturas para alimento medicamentoso e para os pós para administração com a ração que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina é negativa e, conseqüentemente, as autorizações de introdução no mercado para estes medicamentos devem ser retiradas.

Qualquer outro uso do medicamento que não os pós para administração na água de bebida acarreta um risco de falha do tratamento e de desenvolvimento de resistência em bactérias patogénicas e comensais através da exposição desnecessária ou inadequada aos agentes antimicrobianos e não é compensado por um benefício demonstrado.

Por conseguinte, a relação benefício-risco global dos medicamentos veterinários que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina na forma de pós para administração na água de bebida permanece positiva e a informação do medicamento deve ser alterada de acordo com as alterações recomendadas no Anexo III.

Fundamentos da retirada das autorizações de introdução no mercado de pré-misturas para alimento medicamentoso e pós para administração com a ração que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina e alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de pós para administração na água de bebida que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina

Considerando que:

- o CVMP considerou que o uso de pré-misturas para alimento medicamentoso que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina é sustentado por dados clínicos inadequados e que os regimes posológicos atualmente recomendados acarretam um maior risco de seleção e desenvolvimento de resistência devido à exposição a baixos níveis de agentes antimicrobianos durante períodos prolongados. Deste modo, a relação benefício-risco global para essas formulações dos medicamentos é considerada negativa,
- o CVMP considerou que o uso de pós para administração com a ração que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina não é sustentado pelos dados e que os regimes posológicos atualmente recomendados acarretam um maior risco de seleção e desenvolvimento de resistência devido à exposição a baixos níveis de agentes antimicrobianos durante períodos prolongados. Deste modo, a relação benefício-risco global para essas formulações dos medicamentos é considerada negativa,
- o CVMP considerou que, com base nos dados disponíveis para pós para administração na água de bebida que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina, a relação benefício-risco global é positiva e a informação do medicamento deve ser alterada como indicado no Anexo III,

o CVMP recomendou a retirada das autorizações de introdução no mercado de pré-misturas para alimento medicamentoso e pós para administração com a ração a suínos e/ou galinhas que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina, como referido no Anexo I.

Além disso, o CVMP recomendou alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado dos pós para administração na água de bebida que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina para administração por via oral a suínos e/ou galinhas (ver Anexo I), de forma a alterar os Resumos das Características dos Medicamentos, a Rotulagem e os Folhetos Informativos, em conformidade com as alterações recomendadas para a informação do medicamento, conforme estabelecido no Anexo III.

Anexo III

Alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo para todos os pós para administração na água de bebida que contêm uma associação de lincomicina e espectinomicina para administração por via oral a suínos e/ou galinhas

Resumo das Características do Medicamento

4.1 Espécie(s)-alvo

Suprimir, onde aplicável, quaisquer referências a qualquer espécie de ave de capoeira que não galinhas.

Nos casos em que as seguintes espécies-alvo já tenham sido aprovadas, deve ser utilizado o texto seguinte relativo às espécies relevantes:

4.2 Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo

Suíños

Para o tratamento e a metafilaxia da enteropatia proliferativa porcina (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* e agentes patogénicos entéricos associados (*Escherichia coli*) suscetíveis à lincomicina e à espectinomicina.

A presença da doença no grupo deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

Galinhas

Para o tratamento e a metafilaxia da doença respiratória crónica (DRC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* e *Escherichia coli* suscetíveis à lincomicina e à espectinomicina e associada a uma baixa taxa de mortalidade.

A presença da doença no bando deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

[Aditar, para todos os medicamentos:](#)

4.4 Advertências especiais para cada espécie-alvo

Em *E. coli*, uma parte significativa das estirpes apresenta elevados valores das CIM (concentrações inibitórias mínimas) contra a associação lincomicina-espectinomicina e poderá ser clinicamente resistente, apesar de não estar definida nenhuma concentração crítica.

Devido a limitações técnicas, a suscetibilidade de *L. intracellularis* é difícil de testar *in vitro* e faltam dados sobre o estatuto de resistência a lincomicina-espectinomicina nessa espécie.

Nos casos em que as seguintes espécies-alvo já tenham sido aprovadas, deve ser utilizado o texto seguinte relativo às espécies relevantes:

4.9 Posologia e via de administração

Suprimir, onde aplicável, quaisquer referências a uso sistemático/profilático.

Para administração na água de bebida.

As doses recomendadas são:

Suíños: 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia, durante 7 dias.

Galinhas: 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia, durante 7 dias.

Nos casos em que as seguintes espécies-alvo já tenham sido aprovadas, aplicam-se os seguintes intervalos de segurança:

4.11 Intervalo(s) de segurança

Suíños: A ser completado a nível nacional.

Galinhas: A ser completado a nível nacional.

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano, incluindo frangas de substituição destinadas à produção de ovos para consumo humano.

Os animais não podem ser abatidos para consumo humano durante o tratamento.

Aditar, para todos os medicamentos, e suprimir o texto existente:

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Suprimir, onde aplicável, quaisquer referências à disenteria suína causada por *Brachyspira hyodysenteriae* ou a outras espécies bacterianas que não as especificadas nas indicações.

A lincomicina é ativa contra bactérias Gram-positivas, algumas bactérias anaeróbicas Gram-negativas e micoplasmas. Possui pouca ou nenhuma atividade contra bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*.

A espectinomicina é um antibiótico aminociclitol derivado da bactéria *Streptomyces spectabilis*, possui atividade bacteriostática e é ativa contra *Mycoplasma* spp. e contra algumas bactérias Gram-negativas, como *E. coli*.

O mecanismo através do qual a espectinomicina administrada por via oral atua em agentes patogénicos ao nível sistémico apesar de uma fraca absorção não se encontra completamente elucidado e poderá basear-se parcialmente em efeitos indiretos na flora intestinal.

Em *E. coli*, a distribuição das CIM parece ser bimodal, com um número significativo de estirpes a apresentar elevados valores das CIM; isto poderá corresponder parcialmente a resistência natural (intrínseca).

Estudos *in vitro* e dados de eficácia clínica demonstram que a associação lincomicina-espectinomicina é ativa contra *Lawsonia intracellularis*.

Devido a limitações técnicas, a suscetibilidade de *Lawsonia intracellularis* é difícil de testar *in vitro* e faltam dados sobre o estatuto de resistência nessa espécie.

Rotulagem:

5. ESPÉCIES-ALVO

Suprimir, onde aplicável, quaisquer referências a qualquer espécie de ave de capoeira que não galinhas.

Folheto Informativo

Nos casos em que as seguintes espécies-alvo já tenham sido aprovadas, deve ser utilizado o texto seguinte relativo às espécies relevantes:

4. INDICAÇÃO (INDICAÇÕES)

Suínos

Para o tratamento e a metafilaxia da enteropatia proliferativa porcina (ileíte) causada por *Lawsonia intracellularis* e agentes patogénicos entéricos associados (*Escherichia coli*) suscetíveis à lincomicina e à espectinomicina.

A presença da doença no grupo deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

Galinhas

Para o tratamento e a metafilaxia da doença respiratória crónica (DRC) causada por *Mycoplasma gallisepticum* e *Escherichia coli* suscetíveis à lincomicina e à espectinomicina e associada a uma baixa taxa de mortalidade.

A presença da doença no bando deve ser estabelecida antes da utilização do medicamento.

7. ESPÉCIES-ALVO

Suprimir, onde aplicável, quaisquer referências a qualquer espécie de ave de capoeira que não galinhas.

Nos casos em que as seguintes espécies-alvo já tenham sido aprovadas, deve ser utilizado o texto seguinte relativo às espécies relevantes:

8. DOSAGEM EM FUNÇÃO DA ESPÉCIE, VIA(S) E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Suprimir, onde aplicável, quaisquer referências a uso sistemático/profilático.

Para administração na água de bebida.

As doses recomendadas são:

Suínos: 3,33 mg de lincomicina e 6,67 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia, durante 7 dias.

Galinhas: 16,65 mg de lincomicina e 33,35 mg de espectinomicina/kg de peso corporal/dia, durante 7 dias.

Nos casos em que as seguintes espécies-alvo já tenham sido aprovadas, aplicam-se os seguintes intervalos de segurança:

10. INTERVALO DE SEGURANÇA

Suínos: A ser completado a nível nacional.

Galinhas: A ser completado a nível nacional.

Não é autorizada a administração a aves produtoras de ovos para consumo humano, incluindo frangas de substituição destinadas à produção de ovos para consumo humano.

Os animais não podem ser abatidos para consumo humano durante o tratamento.

Aditar, para todos os medicamentos:

12. ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(AIS)

Advertências especiais para cada espécie-alvo:

Em *E. coli*, uma parte significativa das estirpes apresenta elevados valores das CIM (concentrações inibitórias mínimas) contra a associação lincomicina-espectinomicina e poderá ser clinicamente resistente, apesar de não estar definida nenhuma concentração crítica.

Devido a limitações técnicas, a suscetibilidade de *L. intracellularis* é difícil de testar *in vitro* e faltam dados sobre o estatuto de resistência a lincomicina-espectinomicina nessa espécie.

...