

Anexa I

Lista cu denumirile comerciale, formele farmaceutice, concentrațiile medicamentelor de uz veterinar, speciile de animale, calea de administrare și titularii autorizațiilor de punere pe piață din statele membre

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	lincomicină și spectinomycină	22 mg/g 22 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 222 mg/g + 444,7 mg/g - Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Austria	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	lincomicină și spectinomycină	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Pulbere pentru administrarea în furaje	Porci	Orală
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Pulbere pentru administrarea în furaje	Porci	Orală
Belgia	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, păsări de curte	Orală
Belgia	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	lincomicină și spectinomycină	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci	Orală
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	lincomicină și spectinomycină	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui, curcani	Orală
Bulgaria	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Bulgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci, pui	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Bulgaria	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	lincomicină și spectinomycină	222 mg 444 mg	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Croația	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	lincomicină și spectinomycină	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Croația	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Croația	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	lincomicină și spectinomycină	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci	Orală
Cipru	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	lincomicină și spectinomycină	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Pui	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Cipru	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Republica Cehă	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	lincomicină și spectinomycină	22 mg/g 22 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Republica Cehă	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	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Republica Cehă	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	lincomicină și spectinomycină	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Danemarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	lincomicină și spectinomycină	22 mg/g 22 mg/g	Pulbere pentru administrarea în furaje	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Danemarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	lincomicină și spectinomycină	220 mg/g 440 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, păsări de curte	Orală
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	lincomicină și spectinomycină	22 mg/g 22 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Franța	Zoetis France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	LINCO-SPECTIN 100, 222/444, 7 MG/G POUFRE POUR ADMINISTRATION DANS L'EAU DE BOISSON POUR PORCINS ET POULETS	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Franța	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	lincomicină și spectinomycină	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Franța	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	lincomicină și spectinomycină	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Franța	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	lincomicină și spectinomycină	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	lincomicină și spectinomycină	22 mg/g 22 mg/g	Pulbere pentru administrarea în furaje	Porci	Orală
Germania	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 445 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Germania	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	lincomicină și spectinomycină	227 mg/g 455 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Germania	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	lincomicină și spectinomicină	227 mg/g 455 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Germania	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	lincomicină și spectinomicină	22 mg/g 22 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Grecia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	lincomicină și spectinomicină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Grecia	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	lincomicină și spectinomicină	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Pui (pui de carne)	Orală
Grecia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	lincomicină și spectinomicină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Grecia	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	lincomicină și spectinomicină	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Pui (pui de carne)	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Grecia	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	lincomicină și spectinomycină	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui (pui de carne)	Orală
Ungaria	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	LincoSpectin SolPO 222/444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és háziatyúk számára A.U.V.	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Ungaria	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
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	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Irlanda	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	lincomicină și spectinomycină	22 mg/g 22 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	lincomicină și spectinomycină	222 mg 444,7 mg	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Italia	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaaje medicamentate	Porci	Orală
Italia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg/g + 333,5 mg/g polvere per soluzione orale per vitelli, suinetti e polli.	lincomicină și spectinomycină	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut sau în lapte	Viței, porcei, pui	Orală
Letonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaaje medicamentate	Porci	Orală
Letonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Lituania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premiksas	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg,	Premix pentru furaaje medicamentate	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Lituania	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, 222/444,7 mg/g milteliai, skirti naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms ir vištoms	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, păsări de curte	Orală
Lituania	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	lincomicină și spectinomycină	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, păsări de curte (pui de carne, puici) și curcani	Orală
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, păsări de curte	Orală
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Pulbere pentru administrarea în furaje	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	lincomicină și spectinomycină	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Purcei, viței, pui	Orală
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	lincomicină și spectinomycină	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci	Orală
Țările de Jos	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	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Țările de Jos	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	lincomicină și spectinomycină	22 mg/g 22 mg/g	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	lincomicină și spectinomycină	222 g/kg 444 g/kg	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, găini porumbei, rațe, curcani	Orală
Polonia	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Portugalia	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Portugalia	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	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Portugalia	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	lincomicină și spectinomycină	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
România	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
România	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	lincomicină și spectinomycină	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
România	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	lincomicină și spectinomycină	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui, curcani	Orală
Slovacia	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Slovacia	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	lincomicină și spectinomycină	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, păsări de curte	Orală
Slovacia	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	lincomicină și spectinomycină	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Purcei, pui	Orală
Slovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	lincomicină și spectinomycină	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, păsări de curte	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Slovenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravlilno krmno mešanico za prašiče	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Spania	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Spania	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Spania	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	lincomicină și spectinomycină	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Spania	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>	lincomicină și spectinomycină	22 g/kg 22 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală

Statul membru al UE/SEE	Titularul autorizației de punere pe piață	Denumirea	DCI	Concentrația	Forma farmaceutică	Speciile de animale	Calea de administrare
Spania	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Spania	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	lincomicină și spectinomycină	11 g/kg 11 g/kg	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Regatul Unit	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	lincomicină și spectinomycină	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală
Regatul Unit	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	lincomicină și spectinomycină	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premix pentru furaje medicamentate	Porci	Orală
Regatul Unit	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	lincomicină și spectinomycină	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Pulbere pentru utilizare în apa de băut	Porci, pui	Orală

Anexa II

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice a medicamentelor de uz veterinar care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină pentru administrare orală la porci și/sau păsări de curte (vezi anexa I)

1. Introducere

Lincomicina este un antibiotic lincosamicid obținut din *Streptomyces lincolnensis* care inhibă sinteza proteinelor. Lincosamidele sunt considerate agenți bacteriostatici. Lincomicina este activă împotriva bacteriilor gram-pozitive, a unor bacterii anaerobe gram-negative și a *Mycoplasma* spp.

Spectinomycină este un antibiotic aminociclitol obținut din *Streptomyces spectabilis*; el are activitate bacteriostatică și este activ împotriva unor bacterii gram-negative aerobe, a unor coci gram-pozitivi și a *Mycoplasma* spp.

Pentru porci și păsări de curte există trei forme farmaceutice pentru administrare orală cu o combinație de lincomicină și spectinomycină - premixuri pentru furaje medicamentate, pulberi pentru administrare în furaje și pulberi pentru utilizare în apa de băut.

În urma unei proceduri de sesizare (EMA/V/A/088)¹ în temeiul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE, informațiile referitoare la produs au fost armonizate pentru Linco-Spectin 100, pulbere pentru utilizare în apa de băut pentru porci și pui, care conține 222 mg lincomicină/g și 444,7 mg spectinomycină/g. La 11 iulie 2014 a fost emisă Decizia Comisiei C(2014)5053.

În urma rezultatului procedurii de sesizare în temeiul articolului 34 menționate anterior pentru Linco-Spectin 100, Belgia a considerat că este în interesul Uniunii să promoveze utilizarea eficace și rațională a combinației lincomicină-spectinomycină în medicamentele de uz veterinar, limitând astfel riscul de apariție a rezistenței. Prin urmare, la 5 mai 2015, Belgia a inițiat o procedură în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentele de uz veterinar care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină pentru administrare orală la porci și/sau păsări de curte.

2. Discutarea datelor disponibile

Indicații, doze și date privind reziduurile la porci

Sunt disponibile date ample privind tratamentul dizenteriei porcine cauzate de *Brachyspira hyodysenteriae* și patogeni enterici asociați și pentru tratamentul enteropatiei porcine proliferative cauzate de *Lawsonia intracellularis*.

Din datele furnizate, rezultă că în combinația lincomicină-spectinomycină doar lincomicina este activă împotriva agentului cauzal primar al dizenteriei porcine, spirochetul anaerob *B. hyodysenteriae*, care este intrinsec rezistent la spectinomycină. În general, nu există nicio dovadă semnificativă a unei interacțiuni sinergice *in vitro* între lincomicină și spectinomycină la *B. hyodysenteriae*, iar majoritatea autorilor consideră că beneficiul asocierii cu spectinomycină în tratamentul dizenteriei porcine constă mai curând în extinderea spectrului la o gamă mai largă de organisme, adică spectinomycină ar acționa împotriva unor patogeni concurenți sau a bacteriilor enterice care creează în intestin condiții favorabile dezvoltării dizenteriei porcine.

Când se iau în considerare datele privind susceptibilitatea lincomicinei *in vitro* împotriva *B. hyodysenteriae*, chiar dacă pot apărea diferențe între zonele geografice, iar variabilitatea rezultă din absența metodologiei standardizate de testare, apare clar că domeniul concentrației minime inhibitorii

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

(CMI) este larg și că majoritatea izolațiilor prezintă o CMI crescută într-o populație bacteriană în care tipul sălbatic este redus (sau chiar absent). Datele disponibile nu permit stabilirea unui model clar pentru evoluția în timp a concentrațiilor minime inhibitorii. Cu toate acestea, s-au făcut încercări de a stabili relații între valorile CMI și rezultatul clinic, folosind datele clinice și/sau farmacocinetica limitate (concentrația conținutului colonic). Acele date indică faptul că tulpinile care prezintă un anumit nivel de creștere a CMI ar putea fi totuși tratate eficient, conducând la un rezultat clinic favorabil. Se pare însă că aceasta reprezintă un număr redus de tulpini. De asemenea, se bazează pe date puține și pe mai multe estimări, nefiind stabilită până acum vreo valoare clinică de referință clară.

Mai mulți agenți patogeni enterici porcini pot fi asociați cu infecțiile cu *B. hyodysenteriae* și constituie posibile ținte pentru spectinomycină. Printre aceștia se numără în mod special *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* și *Campylobacter spp.* La *E. coli* și *Salmonella*, pe baza datelor *in vitro*, se pot anticipa rate de rezistență la spectinomycină de aproximativ 30-50%. Unele dintre tulpini pot fi în rezistențe mod natural. La *Campylobacter*, au fost demonstrate rate variabile, dar posibil ridicate ale rezistenței împotriva lincomicinei. Totuși, situația ar putea fi mai complexă deoarece aceste bacterii sunt considerate susceptibile și la spectinomycină, pentru care sunt disponibile puține date.

Datele clinice disponibile arată că această combinație, administrată în apa de băut la o doză de 3,33 mg lincomicină și 6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi timp de 7 zile (adică doza armonizată pentru Linco-Spectin 100), este efecace din punct de vedere clinic pentru tratarea unor infecții mixte care implică *B. hyodysenteriae* și alți agenți patogeni enterici vizați de spectinomycină și că în aceste situații este superioară substanțelor individuale. Etiologia asociată a *B. hyodysenteriae* și rolul său în patogeneză nu sunt însă deplin clarificate și în aceste studii nu s-au efectuat monitorizări bacteriologice. Cel mai important fapt este că aceste studii sunt foarte vechi (ele au fost efectuate în contextul dezvoltării și comercializării combinației în urmă cu peste 40 de ani) și susceptibilitatea *in vitro* a tulpinilor de *B. hyodysenteriae* este necunoscută. Prin urmare, majoritatea datelor clinice valabile nu țin cont de starea actuală a susceptibilității/rezistenței *in vitro* a speciilor de bacterii vizate.

A fost prezentat un singur studiu cu premixuri pentru furaje medicamentate care conțineau combinația lincomicină-spectinomycină împotriva dizenteriei porcine. Rezultatele sunt favorabile, dar tratamentul a fost metafilactic. O serie de date reduse din literatura de specialitate privind administrarea în furaje doar a lincomicinei indică un număr mare de eșecuri ale tratamentului sau de recidive. Duratele tratamentului nu sunt clare, dar probabil că au fost de câteva săptămâni. În termeni mai generali, tratamentul cu premixuri pentru furaje medicamentate și pulberi orale pentru administrare în furaje la porci, care conțin combinația lincomicină-spectinomycină conform recomandării actuale, expune agenții patogeni-țintă și alte bacterii la doze mici pentru perioade îndelungate, ceea ce crește riscul de selecție a rezistenței.

Prin urmare, dacă se ia în considerare rata ridicată de rezistență *in vitro* a *B. hyodysenteriae* și, într-o măsură mai mică, a agenților patogeni posibil asociați, împreună cu limitările datelor clinice disponibile, rezultă că în situația curentă, combinația poate rămâne efecace doar într-un număr redus de situații pe teren și nu există un criteriu de interpretare bine stabilit sau o metodă de testare standardizată care să permită utilizatorului să prognozeze efeciența împotriva *B. hyodysenteriae*. Această incertitudine majoră nu poate fi abordată până când nu se vor efectua noi studii clinice, în condiții bine controlate, care să includă diagnostice și monitorizări corecte ale agenților patogeni bacterieni implicați și determinarea susceptibilității lor *in vitro*.

Din motive similare, adică din cauza ratelor ridicate de rezistență *in vitro*, în 2014, în contextul unei proceduri de sesizare (EMA/V/A/100)² în temeiul articolului 35 din Directiva 2001/82/CE pentru medicamentele de uz veterinar care conțin tilozină pentru administrare orală în furaje sau în apa de

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

băut la porci, CVMP a recomandat ca indicația „dizenterie porcină cauzată de *B. hyodysenteriae*” să fie ștearsă din informațiile referitoare la produs. Macrolida tilozină este strâns înrudită cu lincosamidele și se leagă la un situs ribozomal suprapus. S-a ajuns la concluzia că majoritatea izolatelor de *Brachyspira* au demonstrat rezistență *in vitro* și că nu se poate anticipa că tilozina ar fi suficient de eficace pentru tratarea dizenteriei porcine. Se consideră în general că starea de rezistență la tilozină o urmează îndeaproape pe cea pentru lincomicină din cauza rezistenței încrucișate [vezi, de exemplu documentul de dezbatere CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009)]³, deși cele două situații nu sunt direct comparabile întrucât valorile CMI pentru tilozină sunt, în general, mult mai ridicate, iar dozele folosite și farmacocinetica pot, de asemenea, să difere. Această decizie a CVMP trebuie, de asemenea, luată în considerare în prezenta procedură de sesizare.

Se pare că în prezent pleuromutilinele constituie încă o alternativă eficace pentru tratamentul bolii, deși creșteri ale CMI, considerate ca fiind alarmante, au fost detectate în mai multe anchete [vezi documentul de dezbatere CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012)]⁴. Pleuromutilinele împărtășesc cu lincosamidele și situsurile de legare suprapuse la nivelul centrului peptidil transferazei din ribozom și au apărut tulpini multirezistente (la pleuromutiline, macrolide și lincosamide). În plus, unele mutații din acea zonă pot duce la valori crescute ale CMI atât pentru pleuromutiline, cât și pentru lincosamide. Rezultă că, deși se pot exprima motive de îngrijorare legate de faptul că pleuromutilinele ar rămâne singura clasă de antimicrobieni indicată în dizenteria porcină, pe de altă parte utilizarea lincomicinei împotriva tulpinilor cu susceptibilitate intermediară ar putea contribui la apariția rezistenței la pleuromutilină prin co-selecție.

CVMP consideră că creșterea evidentă a valorilor CMI la izolatele europene de *B. hyodysenteriae* comparativ cu tulpinile sălbatice afectează evaluarea beneficiu-risc pentru grupa de produse evaluate deoarece aceasta nu este luată în considerare în majoritatea studiilor clinice de eficacitate disponibile care au fost efectuate la momentul dezvoltării produsului. Nu poate fi propusă nicio valoare clinică de referință clară care să permită prevederea eficacității clinice în prezența unor izolate cu susceptibilitate scăzută, care reprezintă în prezent majoritatea izolatelor. Se consideră că indicațiile privind dizenteria porcină cauzată de *B. hyodysenteriae* și agenții patogeni asociați nu sunt susținute suficient și că utilizarea produselor în asemenea condiții implică riscul de eșec al tratamentului care, în plus, este corelat cu un risc de selecție și co-selecție a rezistenței suplimentare.

În pofida slabei activități *in vitro* a substanțelor active împotriva *L. intracellularis*, care rezultă din puținele date disponibile, rezultatele unui studiu de teren multicentric relativ recent confirmă eficacitatea combinației lincomicină-spectinomycină la o doză de 3,33 mg lincomicină și 6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi timp de 7 zile în apa de băut. Există doar indicii reduse că efectul asupra infecției cu *L. intracellularis* ar fi superior față de cel al substanțelor individuale și rolurile aferente lincomicinei și spectinomicinei în contextul ileitei porcine nu au fost bine stabilite. Este posibil ca substanțele să fi sinergice, să acționeze în locuri diferite (intra- și extracelular) sau să acționeze prin influențarea condițiilor concurente ale florei intestinale. Datele unui studiu-pilot de provocare sugerează eficacitatea în cazul enteropatiei proliferative asociate cu un focar de colibaciloză, deși studiul nu a fost conceput în mod oficial pentru investigarea eficacității împotriva *E. coli*.

Prin urmare, pe baza spectrului de activitate al combinației, a considerentelor generale privind patogeniza enteropatiei proliferative porcine și a datelor clinice disponibile, se consideră că este justificată indicația pentru tratamentul și profilaxia enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzată de *L. intracellularis*, și de agenții patogeni enterici asociați (*E. coli*) la o doză de 3,33 mg lincomicină și

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

6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi timp de 7 zile în apa de băut, aprobată în cursul procedurii de sesizare în temeiul articolului 34 (EMEA/V/A/088) pentru Linco-Spectin 100.

A fost prezentat un studiu monocentric privind utilizarea în furaje, care indică un efect benefic în cazul enteropatiei proliferative porcine, dar acesta folosește lincomicina în monoterapie la o doză mare comparativ cu cele folosite în combinație.

Nu au fost prezentate date corespunzătoare privind eficacitatea sau nu au fost prezentate deloc date privind celelalte indicații aprobate în prezent pentru grupul de produse în curs de evaluare.

Majoritatea datelor disponibile privind eficacitatea clinică se referă la administrarea combinației ca pulbere pentru utilizare în apa de băut; cele din baza pentru regimul de dozare armonizat de 3,33 mg lincomicina și 6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi timp de 7 zile pentru Linco-Spectin 100, astfel cum a fost aprobat în cursul procedurii de sesizare în temeiul articolului 34 (EMEA/V/A/088).

S-au prezentat date foarte limitate sau nu au fost prezentate deloc date pentru a susține utilizarea premixurilor pentru furaje medicamentate și a pulberilor orale pentru administrare în furaje, care conțin lincomicina și spectinomicina. Administrarea combinației de lincomicina și spectinomicina în furajele pentru animale se recomandă în prezent la doze relativ mici și pentru perioade îndelungate [aproximativ 1 până la 2,5 mg substanțe active combinate pe kg greutate corporală (adică între 10% și 25% din doza zilnică pentru pulberi pentru utilizare în apa de băut) pe o perioadă relativ lungă de 21 de zile]. Această doză redusă administrată o perioadă îndelungată implică un risc ridicat de selecție a rezistenței antimicrobiene la bacterii patogene și comensale și de eșec al tratamentului.

Datele privind reziduurile prezentate pentru pulberile pentru utilizare în apa de băut nu pun în discuție perioadele de așteptare aprobate pentru fiecare produs individual la doza de 3,33 mg lincomicina și 6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi, timp de 7 zile. De asemenea, datele de farmacovigență nu indică un risc de nerespectare a LMR. Prin urmare, comitetul consideră că nu este necesar să se modifice perioadele de așteptare aprobate în prezent pentru carnea și organele de porc pentru produsele vizate de procedură.

Indicații, doze și date privind reziduurile la pui

Datele disponibile privind susceptibilitatea *in vitro* indică faptul că spectinomicina și lincomicina pot acționa sinergic la microplazmozele aviare, cum ar fi *M. gallisepticum*. La acele specii de bacterii nu există niciun indiciu privind o populație rezistentă importantă sau a unui stadiu evolutiv al rezistenței. Spectinomicina este activă împotriva *E. coli* aviar, cu rate de rezistență observate *in vitro* sub 20%. Spectinomicina este activă și împotriva *Salmonella* spp., iar ambii compuși sunt activi împotriva *Campylobacter* spp.

O serie de studii vechi care au folosit modele de provocare indică eficacitatea combinației administrate în apa de băut, la puii infectați cu *M. gallisepticum* și/sau *E. coli* sau cu *M. synoviae*. Deși dozele sunt exprimate doar ca niveluri în apă, se poate estima că dozele optime se situează în intervalul 75-300 mg de substanțe active combinate/kg greutate corporală. În acele studii nu s-a stabilit clar superioritatea combinației față de spectinomicina administrată în monoterapie.

De asemenea, sunt prezentate mai multe studii de teren vechi, care au estimat impactul unui tratament sistemic asupra performanțelor zootehnice a efectivelor comparativ cu un control pozitiv. În aceste studii se pare că tratamentul a fost folosit pentru prevenirea în mod nespecific, poate chiar ca promotor de creștere. Regimul tipic de dozare în aceste studii cuprinde o primă fază de aproximativ 150 mg substanțe active combinate/kg greutate corporală/zi și o a doua fază de 50 mg substanțe active combinate/kg greutate corporală/zi. Este probabil ca, la început, produsul să fi fost dezvoltat și folosit în același mod ca promotor de creștere și pentru prevenirea mortalității și a pierderii performanțelor.

În cadrul unui studiu de provocare conform cu BPC, randomizat, orb și cu control negativ, puii au fost tratați cu pulbere pentru utilizare în apa de băut care conținea o combinație de lincomicină și spectinomycină împotriva unei infecții induse cu *E. coli*, *M. gallisepticum* și combinate cu *E. coli* plus *M. gallisepticum*. Acest studiu a arătat că, în general, combinația lincomicină-spectinomycină a îmbunătățit semnificativ criteriile finale de evaluare clinice, patologice și bacteriologice testate într-un model experimental de infecție cu aerosoli, la o doză de 16,65 mg lincomicină și 33,35 mg spectinomycină/kg greutate corporală (50 mg substanțe active combinate/kg greutate corporală) pe zi timp de 7 zile. Bacteriile au fost reizolate frecvent la animalele tratate și, în cazul *E. coli*, reducerea procentajului de animale pozitive nu este semnificativă din punct de vedere statistic. Totuși, acest lucru este dificil de interpretat din punct de vedere al eficacității pe teren deoarece acest studiu s-a bazat pe un model de infecție experimental. În plus, în cadrul studiului, semnele clinice induse pot fi considerate ca fiind doar moderate deoarece nu a existat mortalitate, iar scorurile clinice au fost destul de reduse.

În principal, pe baza celui de al doilea studiu experimental, se consideră că indicația privind boala respiratorie cronică a puilor (BRC), cauzată de *M. gallisepticum* și *E. coli* și asociată cu o rată redusă a mortalității, și regimul de dozare asociat de 16,65 mg lincomicină și 33,35 mg spectinomycină/kg greutate corporală (50 mg substanțe active combinate/kg greutate corporală) pe zi timp de 7 zile, astfel cum a fost aprobat în cursul procedurii de sesizare în temeiul articolului 34 (EMA/V/A/088) pentru Linc-Spectin 100, sunt justificate ca singura indicație și doză validate la pui. Din informațiile disponibile rezultă că ratele de rezistență la bacteriile vizate sunt relativ reduse și nu există indicii privind o stare evolutivă. Eliminarea puilor ca specii-țintă din produsele vizate ar putea crește utilizarea substanțelor antimicrobiene considerate în prezent ca fiind și mai critice din punct de vedere al consecințelor selecției pentru rezistență și al relevanței pentru sănătatea publică, cum ar fi fluorochinolonele.

Din proprietățile farmacocinetice ale spectinomicinei se știe că doar cantități neglijabile de substanță se absorb din intestin și că, în orice caz, nivelurile din sânge nu ajung la concentrațiile CMI. În plus, spectinomicina este polară și nu traversează repede membranele celulare pentru a se distribui în compartimentul intracelular. Cu toate acestea, există indicații (din studii clinice de laborator) privind eficacitatea împotriva *E. coli*, localizată în și contractată prin intermediul tractului respirator, și împotriva micoplasmozelor, care sunt infecții intracelulare. Pe baza testelor *in vitro*, s-a emis ipoteza că un metabolit sau un produs de degradare al spectinomicinei a fost produs în intestin și că acesta a putut să ajungă la locul infecției și să influențeze aderența *E. coli* la mucoasa respiratorie. Totuși, această ipoteză nu a fost validată și nu s-a dovedit că spectinomicina suferă vreo metabolizare în vreuna dintre specii, iar din datele farmacocinetice rezultă că majoritatea dozei terapeutice se poate recupera din fecale și urină. O explicație probabilă a mecanismului de acțiune al spectinomicinei împotriva *E. coli* este mai curând efectul indirect asupra florei intestinale, care conduce la o reducere a difuzării în mediu. Prin urmare, deși în general combinația lincomicină și spectinomycină s-a dovedit eficace din punct de vedere clinic împotriva *E. coli* la pui, trebuie inclusă propoziția corespunzătoare la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice din RCP pentru a reflecta lipsa absorbției spectinomicinei în intestin.

Toate indicațiile și instrucțiunile de dozare care corespund prevenției sistematice la animale sănătoase sau nivelurilor fixe de antimicrobian în apa de băut care se referă la expuneri antimicrobiene variabile și necontrolate trebuie șterse din documentația produsului.

Nu s-au prezentat date pentru a susține utilizarea unui premix pentru furaje medicamentate la pui.

Datele privind reziduurile prezentate pentru pulberile pentru utilizare în apa de băut nu pun în discuție perioadele de așteptare aprobate pentru fiecare produs individual la doza de 16,65 mg lincomicină și 33,35 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi, timp de 7 zile. De asemenea, datele de

farmacovigilență nu indică un risc de nerespectare a LMR. Prin urmare, nu este necesară modificarea perioadelor de așteptare aprobate în prezent pentru produsele în curs de evaluare.

Indicatii, doze si date privind reziduurile la alte specii de păsări de curte în afară de pui

În cursul procedurii de sesizare în temeiul articolului 34 (EMA/V/A/088) pentru Linco-Spectin 100, datele foarte limitate prezentate și lipsa datelor privind reziduurile nu au condus la aprobarea unor indicații armonizate la alte specii de păsări de curte în afară de pui. Nu s-au prezentat alte date în cadrul acestei sesizări pentru a susține indicații la alte specii de păsări de curte în afară de pui.

3. Evaluarea beneficiu-risc

Luând în considerare susceptibilitatea *in vitro* și datele clinice pentru porci, rezultă că combinația este justificată pe baze teoretice datorită spectrului său extins de activitate în cazul dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* și de agenți patogeni enterici asociați susceptibili la spectinomycină. Valoarea sa adăugată față de substanțele individuale în acel context a fost demonstrată în cadrul unor studii clinice vechi, deși cu limitări la nivelul criteriilor de includere bacteriologică și a monitorizării bacteriologice. Cu toate acestea, datele disponibile privind susceptibilitatea *in vitro* sugerează că beneficiul anticipat este acum considerabil redus din cauza unei creșteri rapide și larg răspândite a CMI la *B. hyodysenteriae*. Deși unele focare de boală ar putea fi tratate în continuare cu o eficacitate suficientă în situația curentă de pe teren, se consideră că riscurile de eșec al tratamentului și de întârzierea terapiei eficiente cu pleuromutiline, din cauza ratelor mari de rezistență *in vitro* și a incertitudinii ridicate privind rezultatul clinic asociat, contrabalansează beneficiul clinic la un număr redus de focare pe teren. În plus, utilizarea produsului în asemenea condiții este asociată cu un risc de selecție sau co-selecție a rezistenței suplimentare. Avertizările din RCP care informează utilizatorul cu privire la starea de rezistență nu sunt considerate suficiente pentru reducerea aceluși risc, în special din cauza lipsei criteriilor de interpretare și a metodelor standardizate pentru testarea susceptibilității. Prin urmare, raportul beneficiu-risc în legătură cu utilizarea respectivei clase de produse împotriva dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* este considerat a fi negativ din cauza dezvoltării rezistenței dobândite și a incertitudinii ridicate privind impactul său din punct de vedere al eficacității *in vivo*. Indicația împotriva dizenteriei porcine cauzate de *B. hyodysenteriae* nu mai poate fi menținută și trebuie eliminată.

În legătură cu pulberile pentru utilizare în apa de băut, care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină pentru administrare pe cale orală la porci la o doză de 3,33 mg lincomicină și 6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală (10 mg substanțe active combinate/kg greutate corporală) pe zi timp de 7 zile, se consideră eficiente în cazurile de enteropatie porcine proliferativă cauzată de *L. intracellularis* și posibili agenți patogeni asociați, printre care și *E. coli*. Riscul privind posibile tulpini rezistente *in vitro* trebuie inclus în informațiile referitoare la produs.

La pui, pulberile pentru utilizare în apa de băut care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină la o doză de 16,65 mg lincomicină și 33,35 mg spectinomycină/kg greutate corporală (50 mg substanțe active combinate/kg greutate corporală) pe zi timp de 7 zile, se consideră eficiente în cazurile de BRC cauzată de *M. gallisepticum* și *E. coli*, și asociată cu o rată scăzută a mortalității. Eliminarea puilor ca specii-țintă din produsele vizate ar putea crește utilizarea substanțelor antimicrobiene considerate în prezent ca fiind și mai critice din punct de vedere al consecințelor selecției pentru rezistență și al relevanței pentru sănătatea publică, cum ar fi fluorochinolonele.

Utilizarea de premixuri pentru furaje medicamentate sau a pulberilor pentru administrare în furaje care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină este recomandată în prezent la doze relativ mici și pentru perioade îndelungate, ceea ce presupune utilizarea pentru stimularea creșterii. Această utilizare nu a fost asociată cu dovezi substanțiale privind eficacitatea tratamentului sau a metafilaxiei asociate.

Prin urmare, acest lucru presupune, de asemenea, un risc ridicat de selecție de rezistență și de eșec al tratamentului. Luând în considerare faptul că, pe baza unor date suficiente privind eficacitatea, sunt disponibile formulări pentru administrare în apa de băut care sunt recomandate pe perioade mai scurte de tratament, se consideră că raportul general beneficiu-risc pentru premixuri pentru furaje medicamentate și pulberi pentru administrare în furaje, care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină, este negativ și, în consecință, trebuie retrase autorizațiile de introducere pe piață pentru aceste produse.

Orice altă utilizare a produsului în afară de pulberi pentru utilizare în apa de băut implică un risc de eșec al tratamentului și de dezvoltare a rezistenței la bacteriile patogene și comensale prin expunerea inutilă sau inadecvată la agenți antimicrobieni și nu este contrabalansată de un beneficiu demonstrabil.

Prin urmare, raportul general beneficiu-risc pentru medicamentele de uz veterinar care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină sub formă de pulberi pentru administrarea în apa de băut rămâne pozitiv și informațiile referitoare la produs trebuie modificate în conformitate cu modificările recomandate în anexa III.

Motive pentru retragerea autorizațiilor de punere pe piață pentru premixuri pentru furaje medicamentate și pulberi pentru administrare în furaje, care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină, și de modificare a autorizațiilor de punere pe piață pentru pulberile utilizate în apa de băut care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină

Întrucât

- CVMP a considerat că utilizarea de premixuri pentru furaje medicamentate care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină este susținută prin date clinice inadecvate și regimurile de dozare recomandate în prezent implică un risc ridicat de selecție și dezvoltare a rezistenței din cauza expunerii la niveluri scăzute ale agenților antimicrobieni pe perioade îndelungate. Prin urmare, raportul general beneficiu-risc pentru aceste formulări de produse este considerat negativ.
- CVMP a considerat că utilizarea pulberilor pentru administrare în furaje care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină nu este susținută cu date, iar regimurile de dozare recomandate în prezent implică un risc ridicat de selecție și dezvoltare a rezistenței din cauza expunerii la niveluri scăzute ale agenților antimicrobieni pe perioade îndelungate. Prin urmare, raportul general beneficiu-risc pentru aceste formulări de produse este considerat negativ.
- pe baza datelor disponibile pentru pulberile pentru utilizarea în apa de băut care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină, CVMP a considerat că raportul general beneficiu-risc este pozitiv și informațiile referitoare la produs trebuie modificate astfel cum sunt prezentate în anexa III.

CVMP a recomandat retragerea autorizațiilor de punere pe piață pentru premixuri pentru furaje medicamentate și pentru pulberi pentru administrare în furaje la porci și/sau la pui, care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină, astfel cum se specifică în anexa I.

În plus, CVMP a recomandat modificări ale autorizațiilor de punere pe piață pentru pulberile utilizate în apa de băut care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină care se administrează oral la porci și/sau la pui (vezi anexa I) în scopul modificării rezumatelor caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului în conformitate cu modificările din informațiile referitoare la produs, astfel cum sunt stabilite în anexa III.

Anexa III

Modificări ale punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului, etichetare și prospect pentru toate pulberile pentru utilizare în apa de băut care conțin o combinație de lincomicină și spectinomycină care se administrează oral la porci și/sau la pui

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.1 Specii-țintă

Ștergeți, unde este cazul, orice trimitere la alte specii de păsări de curte în afara puilor.

În cazul în care următoarele specii-țintă au fost deja aprobate, trebuie utilizată formularea de mai jos în legătură cu speciile relevante:

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor-țintă

Porci

Pentru tratamentul și metafilaxia asociată a enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzată de *Lawsonia intracellularis* și de agenți patogeni enterici asociați (*Escherichia coli*) susceptibili la lincomicină și spectinomycină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

Pui

Pentru tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii cronice (BRC) cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și *Escherichia coli* susceptibile la lincomicină și la spectinomycină și asociată cu o rată scăzută a mortalității.

Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

Adăugați la toate produsele:

4.4 Atenționări speciale pentru fiecare specie-țintă

La *E. coli*, o parte semnificativă a tulpinilor prezintă valori CMI ridicate (concentrații minime inhibitorii) față de combinația lincomicină-spectinomycină și pot fi rezistente din punct de vedere clinic, deși nu este definită o valoare critică.

Din cauza limitărilor tehnice, susceptibilitatea *L. intracellularis* este dificil de testat *in vitro* și lipsesc datele privind starea de rezistență la lincomicină-spectinomycină a acestor specii.

În cazul în care următoarele specii-țintă au fost deja aprobate, trebuie utilizată formularea de mai jos în legătură cu speciile relevante:

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Ștergeți, unde este cazul, orice trimitere la utilizarea sistematică/profilactică.

Soluție pentru utilizare în apa de băut.

Dozele recomandate sunt:

Porci: 3,33 mg lincomicină și 6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi, timp de 7 zile.

Pui: 16,65 mg lincomicină și 33,35 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi, timp de 7 zile.

În cazul în care următoarele specii-țintă au fost deja aprobate, se aplică următoarele perioade de așteptare:

4.11 Timp de așteptare

Porci: A se completa la nivel național.

Pui: A se completa la nivel național.

Nu este autorizată utilizarea la păsări care produc ouă pentru consumul uman, inclusiv pui de înlocuire destinați să producă ouă pentru consumul uman.

Animalele nu trebuie sacrificate pentru consumul uman în timpul tratamentului.

Adăugați la toate produsele și ștergeți textul existent:

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Ștergeți, unde este cazul, orice trimiteri la dizenteria porcină cauzată de *Brachyspira hyodysenteriae*, sau de alte specii bacteriene în afara celor specificate în indicații.

Lincomicina este activă împotriva bacteriilor gram-pozitive, a unor bacterii anaerobe gram-negative și a micoplasmozelor. Ea acționează puțin sau deloc împotriva bacteriilor gram-negative cum este *Escherichia coli*.

Spectinomicina este un antibiotic aminociclitol obținut din *Streptomyces spectabilis*. El are activitate bacteriostatică și este activ împotriva *Mycoplasma* spp. și a unor bacterii gram-negative ca de exemplu *E. coli*.

Mecanismul prin care spectomicina administrată oral acționează asupra agenților patogeni la nivel sistemic în pofida unei absorbții reduse nu este pe deplin elucidat și se poate baza în parte pe efecte indirecte asupra florei intestinale.

Distribuția CMI la *E. coli* pare a fi bimodală, cu un număr semnificativ de tulpini care prezintă valori CMI mari. Acest lucru ar putea corespunde în parte rezistenței naturale (intrinseci).

Studiile *in vitro*, precum și datele privind eficacitatea clinică indică activitatea combinației lincomicină-spectinomicină împotriva *Lawsonia intracellularis*.

Din cauza limitărilor tehnice, susceptibilitatea *Lawsonia intracellularis* este dificil de testat *in vitro* și lipsesc datele privind starea de rezistență a acestor specii.

Etichetare:

5. SPECII-ȚINTĂ

Ștergeți, unde este cazul, orice trimitere la alte specii de păsări de curte în afara puilor.

Prospect

În cazul în care următoarele specii-țintă au fost deja aprobate, trebuie utilizată formularea de mai jos în legătură cu speciile relevante:

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Porci

Pentru tratamentul și metafilaxia asociată a enteropatiei proliferative porcine (ileită) cauzată de *Lawsonia intracellularis* și de agenți patogeni enterici asociați (*Escherichia coli*) susceptibili la lincomicină și spectinomycină.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

Pui

Pentru tratamentul și metafilaxia bolii respiratorii cronice (BRC) cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și *Escherichia coli* susceptibile la lincomicină și la spectinomycină și asociată cu o rată scăzută a mortalității.

Prezența bolii în efectiv trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.

7. SPECII-ȚINTĂ

Ștergeți, unde este cazul, orice trimitere la alte specii de păsări de curte în afara puilor.

În cazul în care următoarele specii-țintă au fost deja aprobate, trebuie utilizată formularea de mai jos în legătură cu speciile relevante:

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Ștergeți, unde este cazul, orice trimitere la utilizarea sistematică/profilactică.

Soluție pentru utilizare în apa de băut.

Dozele recomandate sunt:

Porci: 3,33 mg lincomicină și 6,67 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi, timp de 7 zile.

Pui: 16,65 mg lincomicină și 33,35 mg spectinomycină/kg greutate corporală/zi, timp de 7 zile.

În cazul în care următoarele specii-țintă au fost deja aprobate, se aplică următoarele perioade de așteptare:

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci: A se completa la nivel național.

Pui: A se completa la nivel național.

Nu este autorizată utilizarea la păsări care produc ouă pentru consumul uman, inclusiv pui de înlocuire destinați să producă ouă pentru consumul uman.

Animalele nu trebuie sacrificate pentru consumul uman în timpul tratamentului.

Adăugați la toate produsele:

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Atenționări speciale pentru fiecare specie-tintă:

La *E. coli*, o parte semnificativă a tulpinilor prezintă valori CMI ridicate (concentrații minime inhibitorii) față de combinația lincomicină-spectinomycină și pot fi rezistente din punct de vedere clinic, deși nu este definită o valoare critică.

Din cauza limitărilor tehnice, susceptibilitatea *L. intracellularis* este dificil de testat *in vitro* și lipsesc datele privind starea de rezistență la lincomicină-spectinomycină a acestor specii.

...