

Bilaga I

Förteckning över de veterinärmedicinska läkemedlens namn, läkemedelsform, styrka, samt djurslag, administreringsväg och innehavare av godkännande för försäljning i medlemsstaterna

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Österrike	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Österrike	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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Österrike	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Lincomycin och spectinomycin	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Pulver för administrering med fodret	Svin	Oral
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Belgien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Pulver för administrering med fodret	Svin	Oral
Belgien	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, fjäderfä	Oral
Belgien	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Lincomycin och spectinomycin	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin	Oral
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Lincomycin och spectinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral
Bulgarien	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Bulgarien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin, kycklingar	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Bulgarien	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Lincomycin och spectinomycin	222 mg 444 mg	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Kroatien	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin och spectinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Kroatien	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Kroatien	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Lincomycin och spectinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Cypern	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	Lincomycin och spectinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Kycklingar	Oral
Cypern	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Tjeckien	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Tjeckien	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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Tjeckien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Lincomycin och spectinomycin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Danmark	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Pulver för administrering med fodret	Svin	Oral
Danmark	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Lincomycin och spectinomycin	220 mg/g 440 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, fjäderfä	Oral
Estland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Estland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Frankrike	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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Frankrike	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycin och spectinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Frankrike	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Lincomycin och spectinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Frankrike	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Lincomycin och spectinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Pulver för administrering med fodret	Svin	Oral
Tyskland	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 445 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Tyskland	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Lincomycin och spectinomycin	227 mg/g 455 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Tyskland	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Lincomycin och spectinomycin	227 mg/g 455 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Tyskland	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Grekland	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Grekland	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Lincomycin och spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Kycklingar (slaktkycklingar)	Oral
Grekland	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Grekland	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Lincomycin och spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Kycklingar (slaktkycklingar)	Oral
Grekland	AVICO AE 2 Km Paiania- Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Lincomycin och spectinomycin	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar (slaktkycklingar)	Oral
Ungern	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.	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Ungern	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Irland	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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Irland	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Italien	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Lincomycin och spectinomycin	222 mg 444,7 mg	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Italien	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Italien	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.	Lincomycin och spectinomycin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten eller mjölk	Kalvar, smågrisar, kycklingar	Oral
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Lettland	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Litauen	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg,	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Litauen	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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, fjäderfä	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Litauen	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Lincomycin och spectinomycin	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, fjäderfä (slaktkycklingar, unghönor) och kalkoner	Oral
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, fjäderfä	Oral
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Pulver för administrering med fodret	Svin	Oral
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Lincomycin och spectinomycin	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Smågrisar, kalvar, kycklingar	Oral
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Lincomycin och spectinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Nederländerna	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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Nederländerna	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Lincomycin och spectinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Lincomycin och spectinomycin	222 g/kg 444 g/kg	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, höns, duvor, ankor, kalkoner	Oral
Polen	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edificio 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Portugal	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Lincomycin och spectinomycin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Rumänien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Rumänien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Lincomycin och spectinomycin	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Rumänien	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Lincomycin och spectinomycin	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar, kalkoner	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Slovakien	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Slovakien	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Lincomycin och spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, fjäderfä	Oral
Slovakien	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Lincomycin och spectinomycin	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Smågrisar, kycklingar	Oral
Slovenien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin och spectinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, fjäderfä	Oral
Slovenien	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Spanien	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Spanien	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Spanien	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Lincomycin och spectinomycin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Spanien	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>	Lincomycin och spectinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral

Medlemsstat EU/EES	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Internationellt generiskt namn (INN-namn)	Styrka	Läkemedelsform	Djurslag	Administreringsväg
Spanien	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Spanien	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Lincomycin och spectinomycin	11 g/kg 11 g/kg	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Storbritannien	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	Lincomycin och spectinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral
Storbritannien	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Lincomycin och spectinomycin	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premix till medicinfoder	Svin	Oral
Storbritannien	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	Lincomycin och spectinomycin	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Pulver för användning i dricksvatten	Svin, kycklingar	Oral

Bilaga II

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av veterinärmedicinska läkemedel innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin för oral administrering till svin och/eller fjäderfä (se bilaga I)

1. Inledning

Lincomycin är ett linkosamidantibiotikum som härstammar från *Streptomyces lincolnensis*, som hämmar proteinsyntesen. Linkosamiderna anses vara bakteriostatiska medel. Lincomycin är aktivt mot grampositiva bakterier, vissa anaeroba gramnegativa bakterier och *Mycoplasma* spp.

Spectinomycin är ett aminocyklitolantibiotikum som härstammar från *Streptomyces spectabilis*. Det har bakteriostatisk effekt och är aktivt mot vissa aeroba gramnegativa bakterier, grampositiva kocker och *Mycoplasma* spp.

För behandling av svin och fjäderfä finns det tre läkemedelsformer för oral administrering som består av en kombination av lincomycin och spectinomycin: premixer till medicinfoder, pulver för administrering med foder samt pulver för användning i dricksvatten.

Efter ett skiljedomsförfarande (EMA/V/A/088)¹ i enlighet med artikel 34 i direktiv 2001/82/EG harmoniserades produktinformationen för Linco-Spectin 100, pulver för användning i dricksvatten till svin och kycklingar, innehållande 222 mg lincomycin/g och 444,7 mg spectinomycin/g. Kommissionens beslut C(2014)5053 utfärdades den 11 juli 2014.

Efter att ha tagit del av resultatet av detta skiljedomsförfarande i enlighet med artikel 34 för Linco-Spectin 100, ansåg Belgien att det ligger i EU:s intresse att främja en effektiv och rationell användning av kombinationen lincomycin-spectinomycin i oralt administrerade veterinärmedicinska läkemedel och på så vis begränsa risken för resistensutveckling. Den 5 maj 2015 inledde Belgien därför ett förfarande i enlighet med artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel som innehåller en kombination av lincomycin och spectinomycin för oral administrering till svin och/eller fjäderfä.

2. Diskussion om tillgängliga data

Indikationer, doseringar och data om resthalter i svin

Det finns omfattande uppgifter om behandlingen av svindysenteri som orsakas av *Brachyspira hyodysenteriae* och associerade enteriska patogener och för behandlingen av porcint proliferativ enteropati som orsakas av *Lawsonia intracellularis*.

Av de inlämnade uppgifterna att döma verkar bara lincomycin i kombinationen lincomycin-spectinomycin vara aktivt mot det primära smittoämnet vid svindysenteri, den anaeroba spiroketen *B. hyodysenteriae* som har inneboende resistens mot spectinomycin. Totalt sett finns det inga signifikanta belägg för en synergistisk samverkan *in vitro* mellan lincomycin och spectinomycin i *B. hyodysenteriae*. De flesta författare anser att nyttan med kombinationen med spectinomycin vid behandling av svindysenteri snarare ligger i att spektrumet utökats till en bredare grupp av organismer, dvs. spectinomycin skulle verka mot samtidiga patogener eller på enteriska bakterier som skapar gynnsamma förhållanden i tarmen för utvecklingen av svindysenteri.

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

Trots skillnader mellan geografiska områden och variabilitet till följd av frånvaro av en standardiserad undersökningsmetod framgår det tydligt av *in vitro*-uppgifter om lincomycins känslighet mot *B. hyodysenteriae* att intervallet för minsta hämmande koncentration (MIC) är brett och att de flesta isolat uppvisar en förhöjd MIC i en bakteriepopulation där den vilda typen har minskat (eller till och med saknas). De tillgängliga uppgifterna kan inte användas till att fastställa ett tydligt tidsmönster för utvecklingen av MIC-värden. Vissa försök gjordes dock för att hitta kopplingarna mellan MIC-värden och det kliniska resultatet genom att använda begränsade kliniska och/eller farmakokinetiska (koncentration av koloninnehåll) data. Enligt dessa data kan stammar vid något förhöjd MIC-nivå ändå behandlas effektivt och leda till ett gynnsamt kliniskt resultat. Detta verkar dock endast gälla en mindre del av stammarna, samtidigt som det bygger på sparsamma data och på många uppskattningar, och ingen tydlig klinisk brytpunkt har ännu fastställts.

Flera enteriska patogener hos svin kan förknippas med infektioner med *B. hyodysenteriae* och utgör möjliga mål för spectinomycin. Till dessa räknas i synnerhet *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* och *Campylobacter spp.* Baserat på *in vitro*-data förväntas resistensfrekvenserna hos *E. coli* och *Salmonella* för spectinomycin ligga på omkring 30–50 procent. Vissa av stammarna kan vara naturligt resistent. Hos *Campylobacter* sågs varierande men möjligen höga resistensfrekvenser mot lincomycin; en situation som kan vara ännu mer komplicerad då bakterierna dessutom anses vara känsliga för spectinomycin, för vilket det finns få tillgängliga data.

De tillgängliga kliniska uppgifterna visar att kombinationen för administrering i dricksvatten vid en dos om 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar (dvs. den harmoniserade dosen för Linco-Spectin 100) är kliniskt effektiv vid behandling av blandade infektioner av *B. hyodysenteriae* och andra enteriska patogener som spectinomycin är avsett för, samt i dessa situationer överlägsen de enskilda substanserna. Den associerade etiologin för *B. hyodysenteriae* och dess roll i patogenesen har dock inte helt klarlagts och ingen bakteriologisk uppföljning har gjorts i dessa studier. Viktigast är att studierna är mycket gamla (de utfördes i samband med utvecklingen och marknadsföringen av kombinationen för över 40 år sedan) och *in vitro*-känsligheten för stammarna av *B. hyodysenteriae* är okänd. De flesta tillgängliga kliniska uppgifter beaktar därför inte den nuvarande statusen för de berörda bakteriearternas känslighet/resistens *in vitro*.

En enda studie lämnades in med premixer till medicinfoder som innehåller kombinationen lincomycin-spectinomycin mot svindysenteri. Resultaten är gynnsamma men behandlingen var metafylaktisk. Vissa sparsamma litteratordata där bara lincomycin administrerades i foder uppvisar ett övervägande antal behandlingssviker eller återfall. Behandlingstiderna var oklara men löpte troligtvis över flera veckor. Mer allmänt exponeras målpatogenerna och andra bakterier för låga doser under längre tider när de behandlas med premixer till medicinfoder och orala pulver för administrering med fodret till svin innehållande kombinationen lincomycin-spectinomycin enligt nuvarande rekommendationer, med ökad risk för resistensselektion som följd.

När den höga *in vitro*-resistensfrekvensen hos *B. hyodysenteriae* beaktas, och i mindre grad hos möjliga associerade patogener, tillsammans med begränsningarna av de tillgängliga kliniska uppgifterna, verkar kombinationen i detta fall därför bara kunna fortsätta vara effektiv i ett fåtal fältsituationer. Dessutom saknas väletablerade tolkningskriterier eller standardiserade testtekniker som låter användarna förutse effekten mot *B. hyodysenteriae*. Denna stora osäkerhet kan inte motverkas förrän nya kliniska studier har utförts, under välkontrollerade förhållanden såsom korrekta diagnoser och uppföljning av de inblandade bakteriella patogenerna och bestämning av deras känslighet *in vitro*.

Av samma anledning, dvs. på grund av höga *in vitro*-resistensfrekvenser, rekommenderade CVMP 2014, inom ramarna för ett skiljedomsförfarande (EMA/V/A/100)² enligt artikel 35 i direktiv 2001/82/EG för veterinärmedicinska läkemedel innehållande tylosin för oral administrering via foder eller dricksvattnet till svin, att indikationen "svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae*" stryks från produktinformationen. Makroliden tylosin är nära besläktad med linkosamider och binder till en överlappande ribosomplats. Slutsatsen drogs att de flesta *Brachyspira*-isolat uppvisade resistens *in vitro* och att det inte kunde förväntas att oral tylosin skulle vara tillräckligt effektiv för behandlingen av svindysenteri. I allmänhet anses resistensstatusen mot tylosin noga följa den för lincomycin till följd av korsresistens (se t.ex. CVMP:s diskussionsunderlag (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))³, även om de två situationerna inte är direkt jämförbara eftersom de totala MIC-värdena för tylosin är högre och de använda doserna och farmakokinetiken också kan skilja sig åt. Detta CVMP-beslut bör också beaktas i det aktuella skiljedomsförfarandet.

För tillfället förefaller pleuromutiliner fortsätta vara ett effektivt alternativ i behandlingen av sjukdomen, trots att förhöjda MIC-värden, som anses alarmerande, har upptäckts i flera undersökningar (se CVMP:s diskussionsunderlag (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))⁴. Linkosamider och pleuromutiliner delar också överlappande bindningsställen vid det ribosomala peptidyltransferascentret, och multiresistenta stammar (mot pleuromutiliner, makrolider och linkosamider) har uppstått. Dessutom kan vissa mutationer i detta område överföra förhöjda MIC-värden till både pleuromutiliner och linkosamider. Av detta följer att oro kan uttryckas om pleuromutiliner fortsätter att vara den enda indicerade antimikrobiella klassen vid svindysenteri, men att användningen av lincomycin mot stammar av intermediär känslighet å andra sidan skulle kunna bidra till resistensutveckling mot pleuromutilin genom samverkande selektion.

CVMP finner att den tydliga ökningen av MIC-värden i europeiska *B. hyodysenteriae*-isolat vad gäller vilda stamtyper påverkar nytta-riskförhållandet för den granskade produktgruppen eftersom detta inte beaktas i de flesta tillgängliga kliniska effektstudier som utfördes vid tiden för utvecklingen av produkten. Ingen tydlig klinisk brytpunkt kunde föreslås som skulle göra det möjligt att förutse klinisk effekt i närvaro av isolat med låg känslighet, som just nu utgör de flesta av isolaten. Indikationer på svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* och associerade patogener anses inte vara tillräckligt understödda och användningen av produkterna under dessa förhållanden anses innebära en risk för behandlingssvikt, som dessutom är kopplad till en risk för ytterligare resistensselektion och samverkande selektion.

Resultaten av en relativt ny multicenter fältstudie stöder effekten av kombinationen lincomycin-spectinomycin vid en dos om 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar i dricksvatten, trots de aktiva substansernas låga aktivitet *in vitro* mot *L. intracellularis*, vilket framgår av de sparsamma tillgängliga uppgifterna. Det finns bara svaga belegg för att effekten på infektion med *L. intracellularis* skulle vara överlägsen de enstaka substanserna, och lincomycins och spectinomycins respektive roller inom ramarna för ileit hos svin är inte väl fastställda. Det är möjligt att substanserna är synergistiska och verkar på olika ställen (intra- och extracellulärt), eller verkar genom att påverka de samtidiga förhållandena i tarmfloran. Enligt data från en pilotexponeringsstudie sågs effekt vid proliferativ enteropati i samband med kolibacillosutbrott, även om studien inte var formellt utformad för att undersöka effekt mot *E. coli*.

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

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

På grundval av kombinationens aktivitetsspektrum, allmänna överväganden av patogenesen för porcine proliferativ enteropati och de tillgängliga kliniska uppgifterna, anses därför indikationen vara motiverad för behandling och förebyggande av porcine proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *L. intracellularis* och associerade enteriska patogener (*E. coli*) vid en dos om 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar i dricksvatten, som godkänts under skiljedomsförfarandet enligt artikel 34 (EMA/V/A/088) för Linco-Spectin 100.

En monocentrisk studie om användning i foder har lagts fram, vilken visar på en gynnsam effekt vid porcine proliferativ enteropati, men i denna används lincomycin ensamt vid en hög dos jämfört med doserna som användes i kombinationen.

Inga lämpliga effektdata eller inga data överhuvudtaget har lagts fram för de övriga indikationer som för närvarande är godkända för den granskade produktgruppen.

De flesta tillgängliga kliniska effektdata gäller administrering av kombinationen som pulver för användning i dricksvatten; de från basen för den harmoniserade doseringskuren 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag under 7 dagar för Linco-Spectin 100, som har godkänts under skiljedomsförfarandet enligt artikel 34 (EMA/V/A/088).

Mycket få data eller inga data lämnades in till stöd för användningen av premixer till medicinfoder och orala pulver för administrering med fodret innehållande lincomycin och spectinomycin.

Administreringen av kombinationen lincomycin och spectinomycin med djurfodret rekommenderas för närvarande vid relativt låga doser och under längre tider (cirka 1 mg till 2,5 mg kombinerade aktiva substanser per kg kroppsvikt (dvs. mellan 10 och 25 procent av den dagliga dosen för pulver för användning i dricksvatten) under den relativt långa tidsperioden 21 dagar). Denna låga dos under en lång tidsperiod innebär en hög risk för antimikrobiell resistensselektion hos patogena och kommensala bakterier samt behandlingssvikt.

Data om resthalter som lagts fram för pulver för användning i dricksvatten ger ingen anledning att ompröva de karenstider som godkänts för varje enskild produkt vid dosen 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag, under 7 dagar. Dessutom visar inte säkerhetsövervakningsdata på någon risk för överträdelse av gränsvärdet för resthalter. Kommittén ser därför inget behov att ändra de för närvarande godkända karenstiderna för kött och slaktbiprodukter från svin för de produkter som berörs av förfarandet.

Indikationer, doseringar och data om resthalter i kycklingar

De tillgängliga *in vitro*-känslighetsuppgifterna visar att spectinomycin och lincomycin kan verka synergistiskt i aviär mykoplasma såsom *M. gallisepticum*. I dessa bakteriearter finns det inga belägg för en betydande resistent population eller för en resistensstatus under utveckling. Spectinomycin är aktivt mot aviära *E. coli*, med observerade resistensfrekvenser *in vitro* på under 20 procent. Spectinomycin är även aktivt mot *Salmonella* spp., och båda substanserna är aktiva mot *Campylobacter* spp.

En rad äldre studier som använde exponeringsmodeller visar att kombinationen, administrerad i dricksvattnet, har effekt på kycklingar som infekterats av *M. gallisepticum* och/eller *E. coli*, eller av *M. synoviae*. Även om doser bara uttrycks som halter i vatten kan de optimala doserna uppskattas variera mellan 75 mg och 300 mg kombinerade aktiva substanser/kg kroppsvikt. I dessa studier är inte kombinationens överlägsenhet över spectinomycin som enda läkemedel tydligt fastställt.

En rad äldre fältstudier, som undersökte effekten av en systematisk behandling på de zootekniska prestationerna av flockar i jämförelse med en positiv kontroll, presenteras även. I dessa prövningar verkar behandlingen användas för icke-specifik prevention, kanske till och med som ett tillväxtbefrämjande medel. Den normala doseringskuren i dessa studier består av en första fas på omkring 150 mg kombinerade aktiva substanser/kg kroppsvikt/dag och en andra fas på omkring

50 mg kombinerade aktiva substanser/kg kroppsvikt/dag. Det är troligt att produkten först utvecklades och användes på samma sätt som ett tillväxtbefrämjande medel och för att förhindra mortalitet och prestationsförlust.

I en randomiserad, blind och negativt kontrollerad exponeringsstudie som överensstämde med god klinisk sed behandlades kycklingar med pulver för användning i dricksvatten innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin mot inducerad *E. coli*-, *M. gallisepticum*- och kombinerad infektion med *E. coli* plus *M. gallisepticum*. Denna studie visade totalt sett att kombinationen av lincomycin och spectinomycin signifikant förbättrade de undersökta kliniska, patologiska och bakteriologiska effektmåtten i en experimentmodell av aerosolinfektion, vid en dos om 16,65 mg lincomycin och 33,35 mg spectinomycin/kg kroppsvikt (50 mg kombinerade aktiva substanser/kg kroppsvikt) per dag under 7 dagar. Bakterier återisolerades ofta från de behandlade djuren och i fallet *E. coli* är minskningen av andelen positiva djur inte statistiskt signifikant. Detta är dock svårtolkat i form av fälteffekt eftersom denna studie byggde på en experimentell infektionsmodell. I studien kan dessutom de inducerade kliniska tecknen bara anses vara måttliga, eftersom ingen mortalitet inträffade och de kliniska poängen var tämligen låga.

Främst på grundval av den senare experimentella studien anses indikationen gällande kronisk respiratorisk sjukdom hos kycklingar orsakad av *M. gallisepticum* och *E. coli* och associerad med ett lågt mortalitetstal, och den associerade doseringskuren 16,65 mg lincomycin och 33,35 mg spectinomycin/kg kroppsvikt (50 mg kombinerade aktiva substanser/kg kroppsvikt) per dag under 7 dagar, som godkännts under skiljedomsförfarandet enligt artikel 34 (EMA/V/A/088) för Linco-Spectin 100, vara motiverad som den enda godkända indikationen och dosen hos kycklingar. Av den tillgängliga informationen att döma verkar resistensfrekvenserna i målbakterierna vara relativt låga, och det finns ingen indikation på en status under utveckling. Att stryka djurslaget kycklingar från de berörda produkterna skulle öka användningen av antimikrobiella substanser som för närvarande ses som ännu mer kritiska vad gäller följderna av resistensselektion och relevans för folkhälsan, såsom fluorokinoloner.

Från spectinomycins farmakokinetiska egenskaper är det känt att endast försumbara mängder tas upp från tarmen och att halterna i blodet i vilket fall inte uppnår MIC-koncentrationer. Dessutom är spectinomycin polärt och tar sig inte lätt över membran för att fördelas in i det intracellulära vätskeutrymmet. Trots detta finns det indikationer (från kliniska laboriestudier) på klinisk effekt mot *E. coli* som finns inuti och förvärvats via luftvägarna, och mot mykoplasma, som är intracellulära infektioner. På grundval av tester *in vitro* har det antagits att en metabolit eller nedbrytningsprodukt av spectinomycin producerades i tarmen och kunde nå platsen för infektionen och störa vidhäftningen av *E. coli* till andningsvägarnas slemhinnor. Detta har dock inte validerats och det har inte påvisats att spectinomycin genomgår metabolism hos någon art och att döma av farmakologiska data verkar den största terapeutiska dosen återfinnas i faeces och urinen. En trolig förklaring för spectinomycins verkningsmekanism mot respiratoriska *E. coli* är snarare en indirekt effekt på tarmfloran, vilket leder till en minskning av utsöndringen till omgivningen. Även om kombinationen av lincomycin och spectinomycin totalt sett visades vara kliniskt effektiv mot *E. coli* hos kycklingar, bör därför en lämplig mening läggas in i produktresumén under avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper för att återspegla att spectinomycin inte tas upp i tarmen.

Alla indikationer och doseringsanvisningar gällande systematiskt förebyggande hos friska djur eller fastställda antimikrobiella halter i dricksvattnet avser varierande och okontrollerade antimikrobiella exponeringar och bör strykas från produktlitteraturen.

Inga data tillhandahölls till stöd för användningen av en premix till medicinfoder för kycklingar.

Data om resthalter som lagts fram för pulver för användning i dricksvatten ger ingen anledning att ompröva de karenstider som godkännts för varje enskild produkt vid dosen 16,65 mg lincomycin och

33,35 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag, under 7 dagar. Dessutom visar inte säkerhetsövervakningsdata på någon risk för överträdelse av gränsvärdet för resthalter. Det finns därför inget behov att ändra de för närvarande godkända karenstiderna för de granskade produkterna.

Indikationer, doseringar och data om resthalter i andra fjäderfäarter än kycklingar

Under skiljedomsförfarandet enligt artikel 34 (EMA/V/A/088) för Linco-Spectin 100 medförde inte de begränsade tillhandahållna effektuppgifterna och bristen på data om resthalter till att harmoniserade indikationer godkändes för andra fjäderfäarter än kycklingar. Inga ytterligare data har lämnats in för denna hänskjutning till stöd för indikationer hos andra fjäderfäarter än kycklingar.

3. Bedömning av nytta-riskförhållandet

Med tanke på de tillgängliga *in vitro*-känslighetsuppgifterna och de kliniska uppgifterna hos svin verkar kombinationen vara motiverad på teoretiska grunder genom dess utökade aktivitetsspektrum, i fallet svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* och associerade enteriska patogener som är känsliga för spectinomycin. Dess mervärde över de enstaka substanserna i detta sammanhang har påvisats i äldre kliniska studier, dock med begränsningar i nivån bakteriologiska inklusionskriterier och bakteriologisk uppföljning. Emellertid tyder de tillgängliga *in vitro*-känslighetsuppgifterna på att den förväntade nyttan nu är avsevärt mindre till följd av en snabb och utbredd MIC-ökning hos *B. hyodysenteriae*. Trots att vissa sjukdomsutbrott ändå skulle behandlas med tillräcklig effekt i den aktuella fältsituationen, anses riskerna för behandlingssvikt och försenad effektiv behandling med pleuromutiliner, genom de höga *in vitro*-resistenstalen och den höga osäkerheten kring det förknippade kliniska resultatet, vara större än den kliniska nyttan i en mindre mängd fältutbrott. Vidare förknippas användningen av produkten med en risk för ytterligare resistensselektion eller samverkande selektion under dessa förhållanden. Varningar i produktresumén som informerar användaren om denna resistensstatus anses inte tillräckliga för att minska denna risk, särskilt till följd av bristen på tolkningskriterier och standardtekniker för känslighetstester. Nyttariskförhållandet i relation till användningen av den berörda klassen av produkter mot svindysenteri som orsakas av *B. hyodysenteriae* anses därför vara negativt till följd av utvecklingen av förvärvad resistens och den höga osäkerheten kring dess effekt vad gäller *in vivo*-effekt. Indikationen mot svindysenteri orsakad av *B. hyodysenteriae* kan inte längre kvarstå och bör tas bort.

Pulver för användning i dricksvatten innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin för oral administrering till svin vid en dos om 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt (10 mg kombinerade aktiva substanser/kg kroppsvikt) per dag under 7 dagar anses effektiv i fall av porcin proliferativ enteropati orsakad av *L. intracellularis*, och möjliga associerade patogener såsom *E. coli*. Risken för möjliga resistenta stammar *in vitro* bör inkluderas i produktinformationen.

Pulver för användning i dricksvatten innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin vid en dos om 16,65 mg lincomycin och 33,35 mg spectinomycin/kg kroppsvikt (50 mg kombinerade aktiva substanser/kg kroppsvikt) per dag under 7 dagar anses vara effektiv hos kycklingar i fall av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *M. gallisepticum* och *E. coli*, och förknippas med låga mortalitetstal. Att stryka djurslaget kycklingar från de berörda produkterna skulle öka användningen av antimikrobiella substanser som just nu ses som ännu mer kritiska vad gäller följderna av resistensselektion och relevans för folkhälsan, såsom fluorokinoloner.

Användningen av premixer till medicinfoder eller pulver för administrering med fodret innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin rekommenderas för närvarande vid relativt låga doser och under längre tider, dvs. användning för tillväxtbefrämjande. Denna användning har inte förknippats med betydande belägg för effekt av behandling eller associerad metafylax, och innebär därför också en hög risk för resistensselektion och behandlingssvikt. Med tanke på att det finns

tillgängliga beredningar för administrering i dricksvattnet, vilka rekommenderas för kortare behandlingskuror på grundval av tillräckliga effektdata, görs bedömningen att det totala nytta-riskförhållandet för premixer till medicinfoder och orala pulver för administrering med fodret innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin är negativt och att godkännandena för försäljning av dessa läkemedel därför bör återkallas.

All annan produktanvändning än pulver för användning i dricksvatten innebär en risk för behandlingssvikt och resistensutveckling i patogena och kommensala bakterier genom onödig eller otillräcklig exponering för de antimikrobiella medlen, och balanseras inte av påvisad nytta.

Det totala nytta-riskförhållandet för veterinärmedicinska läkemedel innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin som pulver för oral administrering i dricksvatten förblir därför positivt och produktinformationen bör ändras i linje med de rekommenderade ändringarna i bilaga III.

Skäl till återkallande av godkännandena för försäljning av premixer till medicinfoder och pulver för administrering med fodret innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin och ändring av godkännandena för försäljning av pulver för användning i dricksvatten innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin

Skälen är följande:

- CVMP ansåg att användningen av premixer till medicinfoder innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin inte stöds av tillräckliga kliniska data och att de för tillfället rekommenderade doseringskurorna innebär en högre risk för selektion och resistensutveckling till följd av en längre tids exponering för låga antimikrobiella nivåer. Det totala nytta-riskförhållandet för sådana produktberedningar anses därför vara negativt.
- CVMP ansåg att användningen av pulver för administrering med fodret innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin inte stöds av data och att de för tillfället rekommenderade doseringskurorna innebär en högre risk för selektion och resistensutveckling till följd av en längre tids exponering för låga antimikrobiella nivåer. Det totala nytta-riskförhållandet för sådana produktberedningar anses därför vara negativt.
- CVMP ansåg att med beaktande av tillgängliga data för pulver för användning i dricksvatten innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin är det totala nytta-riskförhållandet positivt och produktinformationen bör ändras i linje med de rekommenderade ändringarna i bilaga III.

CVMP har rekommenderat återkallande av godkännandena för försäljning av premixer till medicinfoder och pulver för administrering med fodret till svin och/eller kycklingar innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin i enlighet med bilaga I.

Vidare rekommenderar CVMP ändringar av godkännandena för försäljning av pulver för användning i dricksvatten innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin för oral administrering till svin och/eller kycklingar (se bilaga I) för att ändra produktresuméer, märkning och bipacksedlar i linje med de rekommenderade ändringarna i produktinformationen enligt bilaga III.

Bilaga III

Ändringar i de relevanta avsnitten av produktresumé, märkning och bipacksedel till alla pulver för användning i dricksvatten innehållande en kombination av lincomycin och spectinomycin för oral administrering till svin och/eller kycklingar

Produktresumé

4.1 Djurslag

Stryk i tillämpliga fall alla hänvisningar till andra fjäderfäarter än kycklingar.

Där följande djurslag redan har godkänts ska nedanstående formulering användas för de relevanta arterna:

4.2 Indikationer, specificera djurslag

Svin

För behandling och förebyggande av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *Lawsonia intracellularis*, och associerade enteriska patogener (*Escherichia coli*) som är känsliga för lincomycin och spectinomycin.

Närvaron av sjukdomen i gruppen måste vara fastställd innan läkemedlet används.

Kycklingar

För behandling och förebyggande av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *Mycoplasma gallisepticum* och *Escherichia coli* som är känslig för lincomycin och spectinomycin, och förknippad med låga mortalitetstal.

Närvaron av sjukdomen i flocken måste vara fastställd innan läkemedlet används.

Lägg till för alla läkemedel:

4.4 Särskilda varningar för respektive djurslag

Hos *E. coli* uppvisar en betydande andel stammar höga MIC-värden (minsta hämmande koncentration) mot kombinationen lincomycin-spectinomycin och kan vara kliniskt resistent, även om ingen brytpunkt har definierats.

Till följd av tekniska begränsningar är känsligheten av *L. intracellularis* svår att testa *in vitro*, och data om resistensstatus för lincomycin-spectinomycin saknas i denna art.

Där följande djurslag redan har godkänts ska nedanstående formulering användas för de relevanta arterna:

4.9 Dos och administreringsätt

Stryk i tillämpliga fall alla hänvisningar till systematisk/profylaktisk användning.

För användning i dricksvatten.

De rekommenderade doseringarna är:

Svin: 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag, under 7 dagar.

Kycklingar: 16,65 mg lincomycin och 33,35 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag, under 7 dagar.

Där följande djurslag redan har godkänts ska följande karenstider gälla:

4.11 Karenstider

Svin: Kompletteras på nationell nivå.

Kycklingar: Kompletteras på nationell nivå.

Ej tillåtet för användning till fåglar som producerar ägg för humankonsumtion, inräknat unghöner som är avsedda att producera ägg för humankonsumtion.

Djur får ej slaktas för humankonsumtion under behandlingen.

[Lägg till för alla läkemedel och stryk den befintliga texten:](#)

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Stryk i tillämpliga fall alla hänvisningar till svindysenteri som orsakas av *Brachyspira hyodysenteriae*, eller till andra bakteriearter än de som anges i indikationerna.

Lincomycin är aktivt mot grampositiva bakterier, vissa anaeroba gramnegativa bakterier och mykoplasmer. Det har liten eller ingen effekt mot gramnegativa bakterier såsom *Escherichia coli*.

Spectinomycin är ett aminocyklitolantibiotikum som härstammar från *Streptomyces spectabilis*, det har bakteriostatisk effekt och är aktivt mot *Mycoplasma* spp. och mot vissa gramnegativa bakterier såsom *E. coli*.

Den mekanism genom vilken oralt administrerat spectinomycin verkar på patogener på systemisk nivå trots en låg absorption är inte helt klarlagd, och kan delvis bero på indirekta effekter på tarmfloran.

Hos *E. coli* verkar MIC-distributionen vara bimodal, med ett stort antal stammar som uppvisar höga MIC-värden; detta kan delvis motsvara naturlig (inneboende) resistens.

Enligt studier *in vitro* liksom kliniska effektdata är kombinationen lincomycin-spectinomycin aktiv mot *Lawsonia intracellularis*.

Till följd av tekniska begränsningar är känsligheten av *Lawsonia intracellularis* svår att testa *in vitro*, och data om resistensstatus saknas i denna art.

Märkning

5. DJURSLAG

Stryk i tillämpliga fall alla hänvisningar till andra fjäderfäarter än kycklingar.

Bipacksedel

Där följande djurslag redan har godkänts ska nedanstående formulering användas för de relevanta arterna:

4. INDIKATION(ER)

Svin

För behandling och förebyggande av porcin proliferativ enteropati (ileit) orsakad av *Lawsonia intracellularis*, och associerade enteriska patogener (*Escherichia coli*) som är känsliga för lincomycin och spectinomycin.

Närvaron av sjukdomen i gruppen måste vara fastställd innan läkemedlet används.

Kycklingar

För behandling och förebyggande av kronisk respiratorisk sjukdom orsakad av *Mycoplasma gallisepticum* och *Escherichia coli* som är känslig för lincomycin och spectinomycin, och förknippad med låga mortalitetstal.

Närvaron av sjukdomen i flocken måste vara fastställd innan läkemedlet används.

7. DJURSLAG

Stryk i tillämpliga fall alla hänvisningar till andra fjäderfäarter än kycklingar.

Där följande djurslag redan har godkänts ska nedanstående formulering användas för de relevanta arterna:

8. DOSERING FÖR VARJE DJURSLAG, ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Stryk i tillämpliga fall alla hänvisningar till systematisk/profylaktisk användning.

För användning i dricksvatten.

De rekommenderade doseringarna är:

Svin: 3,33 mg lincomycin och 6,67 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag, under 7 dagar.

Kycklingar: 16,65 mg lincomycin och 33,35 mg spectinomycin/kg kroppsvikt/dag, under 7 dagar.

Där följande djurslag redan har godkänts ska följande karenstider gälla:

10. KARENSTID

Svin: Kompletteras på nationell nivå.

Kycklingar: Kompletteras på nationell nivå.

Ej tillåtet för användning till fåglar som producerar ägg för humankonsumtion, inräknat unghönor som är avsedda att producera ägg för humankonsumtion.

Djur får ej slaktas för humankonsumtion under behandlingen.

Lägg till för alla läkemedel:

12. SÄRSKILD(A) VARNING(AR)

Särskilda varningar för varje djurslag

Hos *E. coli* uppvisar en betydande andel stammar höga MIC-värden (minsta hämmande koncentration) mot kombinationen lincomycin-spectinomycin och kan vara kliniskt resistent, även om ingen brytpunkt har definierats.

Till följd av tekniska begränsningar är känsligheten av *L. intracellularis* svår att testa *in vitro*, och data om resistensstatus för lincomycin-spectinomycin saknas i denna art.

...