

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil veterinárních léčivých přípravků, druhů zvířat, cest podání a držitelů rozhodnutí o registraci v členských státech

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Rakousko	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Rakousko	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Rakousko	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Linkomycin a spektinomycin	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Prášek pro podání v krmivu	Prasata	Perorální
Belgie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Belgie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Belgie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Prášek pro podání v krmivu	Prasata	Perorální
Belgie	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, drůbež	Perorální
Belgie	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Linkomycin a spektinomycin	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata	Perorální
Bulharsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Linkomycin a spektinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí, krůty	Perorální
Bulharsko	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Bulharsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata, kur domácí	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Bulharsko	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Linkomycin a spektinomycin	222 mg 444 mg	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Chorvatsko	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Linkomycin a spektinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, Kur domácí	Perorální
Chorvatsko	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Chorvatsko	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Linkomycin a spektinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata	Perorální
Kypr	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	Linkomycin a spektinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Kur domácí	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Kypr	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμικγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Česká republika	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Česká republika	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Česká republika	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Linkomycin a spektinomycin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Dánsko	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Prášek pro podání v krmivu	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Dánsko	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Linkomycin a spektinomycin	220 mg/g 440 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, drůbež	Perorální
Estonsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Estonsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Francie	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Francie	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Linkomycin a spektinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Francie	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Linkomycin a spektinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Francie	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Linkomycin a spektinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Německo	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Prášek pro podání v krmivu	Prasata	Perorální
Německo	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 445 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Německo	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Linkomycin a spektinomycin	227 mg/g 455 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Německo	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Linkomycin a spektinomycin	227 mg/g 455 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Německo	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Řecko	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Řecko	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Linkomycin a spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Kur domácí (brojleři)	Perorální
Řecko	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Řecko	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Linkomycin a spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Kur domácí (brojleři)	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Řecko	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Linkomycin a spektinomycin	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí (brojleři)	Perorální
Maďarsko	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.	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Maďarsko	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógyipremix A.U.V.	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Irsko	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Irsko	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix k medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Itálie	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Linkomycin a spektinomycin	222 mg 444,7 mg	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Itálie	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Itálie	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.	Linkomycin a spektinomycin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě/mléce	Telata, selata, kur domácí	Perorální
Lotyšsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Lotyšsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Litva	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg,	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Litva	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, drůbež	Perorální
Litva	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Linkomycin a spektinomycin	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, drůbež (brojeři, kuřice) a krůty	Perorální
Lucembursko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, Drůbež	Perorální
Lucembursko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Lucembursko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Prášek pro podání v krmivu	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Linkomycin a spektinomycin	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Selata, telata, kur domácí	Perorální
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Linkomycin a spektinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata	Perorální
Nizozemsko	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Nizozemsko	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Linkomycin a spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Polsko	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Linkomycin a spektinomycin	222 g/kg 444 g/kg	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, slepice holubi, kachny, krůty	Perorální
Polsko	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Portugalsko	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 prémistura medicamentosa para Suínos	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Portugalsko	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Portugalsko	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Prémistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Linkomycin a spektinomycin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Rumunsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Rumunsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Linkomycin a spektinomycin	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Rumunsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Linkomycin a spektinomycin	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí, krůty	Perorální
Slovensko	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Slovensko	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášek na perorální roztok	Linkomycin a spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, drůbež	Perorální
Slovensko	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášek na perorální roztok	Linkomycin a spektinomycin	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Selata, kur domácí	Perorální
Slovinsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prášek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Linkomycin a spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, drůbež	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Slovinsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Španělsko	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Španělsko	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Španělsko	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Linkomycin a spektinomycin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Španělsko	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>	Linkomycin a spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální

Členský stát EU/EHP	Držitel rozhodnutí o registraci	Název	INN	Síla	Léková forma	Druhy zvířat	Cesta podání
Španělsko	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Španělsko	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Linkomycin a spektinomycin	11 g/kg 11 g/kg	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Velká Británie	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	Linkomycin a spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální
Velká Británie	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Linkomycin a spektinomycin	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premix pro medikaci krmiva	Prasata	Perorální
Velká Británie	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	Linkomycin a spektinomycin	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Prášek pro podání v pitné vodě	Prasata, kur domácí	Perorální

Příloha II

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení veterinárních léčivých přípravků obsahujících kombinaci linkomycinu a spektinomycinu určených k perorálnímu podání prasatům a/nebo drůbeži (viz příloha I)

1. Úvod

Linkomycin je linkosamidové antibiotikum produkované bakterií *Streptomyces lincolnensis*, které inhibuje proteosyntézu. Linkosamidy se považují za bakteriostatika. Linkomycin působí na grampozitivní bakterie, některé anaerobní gramnegativní bakterie a *Mycoplasma* spp.

Spektinomycin je aminocyklitolové antibiotikum produkované bakterií *Streptomyces spectabilis* s bakteriostatickou aktivitou, které působí proti některým aerobním gramnegativním bakteriím, grampozitivním kokům a *Mycoplasma* spp.

Existují tři lékové formy pro prasata a drůbež pro perorální podání, které obsahují kombinaci linkomycinu a spektinomycinu – premix pro medikaci krmiva, prášek pro podání v krmivu a prášek pro podání v pitné vodě.

Po postupu přezkoumání (EMA/V/A/088)¹ podle článku 34 směrnice 2001/82/ES byly sjednoceny informace o přípravku pro přípravek Linco-Spectin 100, prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího, obsahující 222 mg linkomycinu/g a 444,7 mg spektinomycinu/g. Dne 11. července 2014 bylo vydáno rozhodnutí Komise C(2014)5053.

Po výsledku výše zmiňovaného postupu přezkoumání podle článku 34 pro přípravek Linco-Spectin 100 Belgie usoudila, že je v zájmu Unie podporovat efektivní a racionální používání kombinace linkomycin-spektinomycin v perorálně podávaných veterinárních léčivých přípravcích, a omezit tak riziko rozvoje rezistence. Proto Belgie dne 5. května 2015 zahájila postup podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro veterinární léčivé přípravky obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu určené k perorálnímu podání prasatům a/nebo drůbeži.

2. Diskuze týkající se dostupných údajů

Indikace, dávkování a údaje o reziduích u prasat

K dispozici jsou rozsáhlé údaje o léčbě dyzentérie prasat způsobené bakterií *Brachyspira hyodysenteriae* a souvisejícími střevními patogeny a o léčbě prasečí proliferativní enteropatie způsobené bakterií *Lawsonia intracellularis*.

Z předložených údajů vyplývá, že v rámci kombinace linkomycin-spektinomycin pouze linkomycin působí proti primárnímu původci dyzentérie prasat, anaerobní spirochétě *B. hyodysenteriae*, která je přirozeně rezistentní vůči spektinomycinu. Celkově neexistuje žádný významný důkaz synergistické interakce *in vitro* mezi linkomycinem a spektinomycinem u *B. hyodysenteriae* a většina autorů se domnívá, že přínos kombinace se spektinomycinem při léčbě dyzentérie prasat spočívá spíše v rozšíření spektra na širší škálu organismů, tzn. spektinomycin působí spíše proti souběžným patogenům nebo na střevní bakterie, které ve střevě nastolují podmínky příznivé pro rozvoj dyzentérie prasat.

Posoudíme-li údaje *in vitro* o citlivosti linkomycinu vůči *B. hyodysenteriae*, tak z nich i přes rozdíly mezi geografickými oblastmi a variabilitu kvůli chybějící standardizované testovací metodice jasně vyplývá, že rozmezí minimální inhibiční koncentrace (MIC) je široké a že většina izolátů vykazuje zvýšenou MIC v bakteriální populaci se sníženým výskytem divokého typu (nebo dokonce chybějícím). Dostupné

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

údaje neumožňují stanovit jasný časový vzorec vývoje MIC. Nicméně byly učiněny určité pokusy o stanovení vztahů mezi hodnotami MIC a klinickým výsledkem pomocí omezených klinických a/nebo farmakokinetických (koncentrace v obsahu tlustého střeva) údajů. Tyto údaje naznačují, že kmeny s určitou mírou zvýšení MIC mohou být i přesto účinně léčeny s příznivým klinickým výsledkem. Zdá se však, že tyto kmeny představují menšinu. Tato domněnka je navíc založena na omezených údajích a několika odhadech a dosud nebyla stanovena žádná pevná klinická hraniční koncentrace (breakpoint).

Několik prasečích střevních patogenů lze dát do souvislosti s infekcemi *B. hyodysenteriae*, a představují tak možné cíle pro spektinomycin. Patří mezi ně zejména *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* a *Campylobacter spp.* U *E. coli* a rodu *Salmonella* lze na základě údajů *in vitro* očekávat míru rezistence vůči spektinomycinu přibližně 30–50 %. Některé kmeny mohou být přirozeně rezistentní. U rodu *Campylobacter* byly prokázány variabilní, avšak potenciálně vysoké míry rezistence vůči linkomycinu. Situace však může být mnohem složitější, neboť tyto bakterie se rovněž považují za citlivé vůči spektinomycinu, pro který je k dispozici jen málo údajů.

Dostupné klinické údaje ukazují, že kombinace podávaná v pitné vodě v dávce 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů (tj. sjednocená dávka pro přípravek Linco-Spectin 100) je klinicky účinná při léčbě smíšených infekcí zahrnujících *B. hyodysenteriae* a jiné střevní patogeny, jež jsou cílem spektinomycinu, a že je v těchto situacích účinnější než každá z obou léčivých látek samostatně. Související etiologie *B. hyodysenteriae* a její role v patogenezi však není zcela jasná a v těchto studiích se neprovádělo žádné následné bakteriologické sledování. Je však třeba zdůraznit, že tyto studie jsou velmi staré (byly provedeny v rámci vývoje a marketingu této kombinace před více než 40 lety) a citlivost *in vitro* kmenů *B. hyodysenteriae* není známa. Většina dostupných klinických údajů proto nebere v úvahu stávající status citlivosti/rezistence *in vitro* dotčených bakteriálních druhů.

Byla předložena pouze jedna studie provedená s premixy pro medikaci krmiva obsahujícími kombinaci linkomycin-spektinomycin proti dyzentérii prasat. Výsledky jsou příznivé, avšak léčba byla metafylaktická. Některé ojedinělé údaje z literatury týkající se podávání samotného linkomycinu v krmivu ukazují převahu selhání léčby nebo relapsů. Délka léčby není z těchto údajů jasná, ale pravděpodobně se jednalo o několik týdnů. Z obecnějšího hlediska léčba premixy pro medikaci krmiva a perorálním prášky pro podání v krmivu pro prasata, které obsahují kombinaci linkomycin-spektinomycin, jak je v současnosti doporučováno, vystavuje cílové patogeny a další bakterie nízkým dávkám po dlouhou dobu, což zvyšuje riziko selekce rezistentních kmenů.

Když proto vezmeme v úvahu vysokou míru rezistence *in vitro* u *B. hyodysenteriae* a v menší míře u možných souvisejících patogenů spolu s omezenými dostupnými klinickými údaji, ukazuje se, že v současné situaci může být tato kombinace účinná pouze u menšiny situací v terénu a že neexistuje žádné dobře zavedené interpretační kritérium nebo standardizovaná testovací metoda, které by uživateli umožnily předpovědět účinnost vůči *B. hyodysenteriae*. Tuto významnou nejistotu nelze vyřešit, dokud nebudou provedeny nové klinické studie za dobře kontrolovaných podmínek zahrnující správnou diagnostiku a následné sledování dotčených bakteriálních patogenů a jejich citlivost *in vitro*.

Z podobných důvodů, tj. v důsledku vysoké míry rezistence *in vitro*, doporučil výbor CVMP v roce 2014 v rámci postupu přezkoumání (EMA/V/A/100)² podle článku 35 směrnice 2001/82/ES pro veterinární léčivé přípravky obsahující tylosin určené k perorálnímu podání v krmivu nebo pitné vodě prasatům, aby byla z informací o přípravku odstraněna indikace „dyzentérie prasat způsobená *B. hyodysenteriae*“. Makrolidové antibiotikum tylosin je blízce příbuzné s linkosamidy a váže se na překrývající se místo na ribosomech. Výbor usoudil, že většina izolátů rodu *Brachyspira* vykazovala rezistenci *in vitro*, a tudíž nelze očekávat, že perorální tylosin bude dostatečně účinný při léčbě dyzentérie prasat. Obecně se má

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

za to, že rezistence vůči tylosinu je úzce spjata s rezistencí vůči linkomycinu v důsledku zkřížené rezistence (viz například diskusní dokument výboru CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))³, třebaže tyto dvě situace nejsou přímo srovnatelné, neboť hodnoty MIC pro tylosin jsou celkově vyšší a používané dávky a farmakokinetika se mohou rovněž lišit. Toto rozhodnutí CVMP by se mělo vzít v úvahu také v tomto postupu přezkoumání.

Zdá se, že v současné době představují účinnou alternativu pro léčbu tohoto onemocnění i nadále pleuromutiliny, ačkoli v několika průzkumech bylo zjištěno zvýšení MIC, které se považovalo za alarmující (viz diskusní dokument výboru CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))⁴. Vazebná místa pleuromutilinů a linkosamidů v centru ribozomální peptidyltransferázy se rovněž překrývají a již vznikly multirezistentní kmeny (vůči pleuromutilinům, makrolidům a linkosamidům). Kromě toho mohou některé mutace v dané oblasti vést ke zvýšeným MIC vůči pleuromutilinům i linkosamidům. Z toho vyplývá, že ačkoli byly vyjádřeny obavy ohledně situace, kdy pleuromutiliny zůstanou jedinou skupinou antimikrobiálních látek indikovanou u dyzentérie prasat, na druhé straně by mohlo použití linkomycinu vůči kmenům se střední citlivostí potenciálně přispět k rozvoji rezistence vůči pleuromutilinům prostřednictvím ko-selektce.

Výbor CVMP má za to, že zřejmé zvýšení hodnot MIC u evropských izolátů divokých kmenů *B. hyodysenteriae* ovlivňuje vyhodnocení přínosů a rizik posuzované skupiny přípravků, neboť ve většině dostupných klinických studií účinnosti, které byly provedeny v době vývoje přípravku, se tato skutečnost nebere v úvahu. Nebylo možné navrhnout žádnou pevnou klinickou hraniční koncentraci (breakpoint), která by umožnila předpovídat klinickou účinnost v přítomnosti málo citlivých izolátů, jež v současnosti představují většinu izolátů. Má se za to, že indikace vztahující se k dyzentérii prasat způsobené *B. hyodysenteriae* a souvisejícími patogeny není dostatečně podepřena údaji a že použití přípravků za takových podmínek s sebou nese riziko selhání léčby, které je navíc spojeno s rizikem budoucí selektce a ko-selektce rezistentních kmenů.

Navzdory nedostatečné aktivitě léčivých látek *in vitro* vůči *L. intracellularis*, která vyplývá z omezených dostupných údajů, výsledky relativně nedávné, multicentrické terénní studie podporují účinnost kombinace linkomycin-spektinomycin při dávce 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den podávané po dobu 7 dnů v pitné vodě. Existují pouze slabé důkazy o tom, že by byl účinek této kombinace na infekci *L. intracellularis* lepší oproti jednotlivě podávaným látkám a příslušné úlohy linkomycinu a spektinomycinu v rámci ileitidy prasat nebyly dostatečně stanoveny. Je možné, že jsou tyto látky synergické, že působí na různých místech (intra- a extracelulárně) nebo že působí tak, že ovlivňují souběžné podmínky střevní mikroflóry. Údaje z pilotní zátěžové studie naznačují účinnost v případě proliferativní enteropatie spojené s propuknutím kolibacilózy, třebaže tato studie nebyla formálně navržena ke zkoumání účinnosti vůči *E. coli*.

Výbor proto na základě spektra působnosti této kombinace, obecných úvah o patogenезi prasečí proliferativní enteropatie a dostupných klinických údajů usoudil, že indikace k léčbě a prevenci prasečí proliferativní enteropatie (ileitidy) způsobené *L. intracellularis* a souvisejícími střevními patogeny (*E. coli*) při dávce 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů v pitné vodě, která byla schválena během postupu přezkoumání podle článku 34 (EMA/V/A/088) pro přípravek Linc-Spectin 100, je odůvodněná.

Byla předložena jedna monocentrická studie týkající se použití v krmivu, která prokazuje příznivý účinek v případě prasečí proliferativní enteropatie, avšak tato studie používá pouze samotný linkomycin ve vysoké dávce v porovnání se studii, které jej používají v kombinaci.

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

Nebyly předloženy náležitě údaje o účinnosti nebo vůbec žádné údaje týkající se ostatních indikací schválených v současnosti pro posuzovanou skupinu přípravků.

Většina dostupných údajů o klinické účinnosti se týká podávání kombinace ve formě prášku pro podání v pitné vodě. Jedná se o údaje, které tvořily základ pro harmonizovaný režim dávkování 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů pro přípravek Linco-Spectin 100, který byl schválen během postupu přezkoumání podle článku 34 (EMA/V/A/088).

Na podporu použití premixů pro medikaci krmiva a perorálních prášků pro podání v krmivu obsahujících linkomycin a spektinomycin byly předloženy velmi omezené nebo žádné údaje. Podávání kombinace linkomycinu a spektinomycinu v krmivu pro zvířata se v současnosti doporučuje v poměrně nízkých dávkách a po dlouhou dobu (přibližně 1 až 2,5 mg kombinovaných léčivých látek na kg živé hmotnosti, což představuje 10 % až 25 % denní dávky prášku pro podání v pitné vodě, po relativně dlouhé období 21 dnů). Tato nízká dávka podávaná po dlouhou dobu s sebou nese vysoké riziko selekce kmenů rezistentních vůči antimikrobiálním látkám u patogenních a komenzálních bakterií a selhání léčby.

Údaje o reziduích předložené pro prášek pro podání v pitné vodě nezpochybňují ochranné lhůty schválené pro každý přípravek individuálně při dávce 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů. Rovněž farmakovigilanční údaje nenaznačují riziko překročení maximálního limitu reziduí (MLR). Výbor proto usoudil, že není třeba měnit stávající schválené ochranné lhůty pro maso a droby pro přípravky dotčené tímto postupem.

Indikace, dávkování a údaje o reziduích u kura domácího

Dostupné údaje o citlivosti *in vitro* naznačují, že spektinomycin a linkomycin mohou působit synergisticky proti ptačím mykoplazmatům, například *M. gallisepticum*. U těchto bakteriálních kmenů nejsou žádné důkazy o významné rezistentní populaci nebo o rozvíjející se rezistenci. Spektinomycin působí proti ptačí *E. coli*, přičemž míry rezistence pozorované *in vitro* jsou menší než 20 %. Spektinomycin působí rovněž proti *Salmonella* spp. a obě sloučeniny působí proti *Campylobacter* spp.

Série starých studií používajících zátěžové modely prokazuje účinnost této kombinace podávané v pitné vodě u kura domácího infikovaného *M. gallisepticum* a/nebo *E. coli* nebo *M. synoviae*. Ačkoli jsou dávky vyjádřeny pouze jako koncentrace ve vodě, lze odhadnout, že optimální rozmezí dávek se pohybuje mezi 75 a 300 mg kombinovaných léčivých látek/kg živé hmotnosti. V těchto studiích není superiorita kombinace oproti samotnému spektinomycinu jasně prokázána.

Rovněž byla předložena řada starých terénních studií, které zkoumaly vliv systematického ošetření na zootechnickou výkonnost hejn v porovnání s pozitivní kontrolou. Zdá se, že v těchto hodnoceních se ošetření používá k prevenci nespecifickým způsobem, možná dokonce jako stimulant růstu. Typický režim dávkování v těchto studiích se skládá z první fáze s dávkou přibližně 150 mg kombinovaných léčivých látek/kg živé hmotnosti/den a druhé fáze s dávkou přibližně 50 mg kombinovaných léčivých látek/kg živé hmotnosti/den. Je pravděpodobné, že na počátku byl přípravek vyvíjen a používán stejným způsobem jako stimulanty růstu a k prevenci mortality a ztráty výkonnosti.

V randomizované, zaslepené zátěžové studii s negativní kontrolou vyhovující požadavkům správné klinické praxe byl kur domácí léčen práškem pro podání v pitné vodě obsahujícím kombinaci linkomycinu a spektinomycinu proti uměle vyvolané infekci *E. coli*, *M. gallisepticum* a kombinované infekci *E. coli* plus *M. gallisepticum*. Tato studie ukázala, že kombinace linkomycin-spektinomycin celkově významně zlepšila testované klinické, patologické a bakteriologické cílové ukazatele v experimentálním modelu aerosolové infekce, při dávce 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti (50 mg kombinovaných léčivých látek/kg živé hmotnosti) za den podávané po dobu 7 dnů. Bakterie se z léčených zvířat mnohokrát znovu izolovaly a v případě *E. coli* nebylo snížení procenta pozitivních zvířat statisticky významné. Uvedené poznatky je nicméně obtížné

interpretovat z hlediska terénní účinnosti, neboť tato studie byla založena na experimentálním modelu infekce. Kromě toho lze klinické známky vyvolané ve studii považovat pouze za středně závažné, neboť nedošlo k žádné mortalitě a klinická skóre byla spíše nízká.

Výbor především na základě posledně jmenované experimentální studie usuzuje, že indikace týkající se chronického respiračního onemocnění (chronic respiratory disease, CRD) kuřat způsobeného *M. gallisepticum* a *E.coli* a spojeného s nízkou mírou mortality a s ní související režim dávkování sestávající ze 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/ kg živé hmotnosti (50 mg kombinovaných léčivých látek/kg živé hmotnosti) za den po dobu 7 dnů, který byl schválen během postupu přezkoumání podle článku 34 (EMA/V/A/088) pro přípravek Linco-Spectin 100, jsou odůvodněné jako jediná platná indikace a dávkování u kura domácího. Z dostupných informací vyplývá, že míry rezistence u cílových bakterií jsou poměrně nízké a že nic nenasvědčuje jejímu rozvoji. Odstranění cílového druhu kur domácí z dotčených přípravků by mohlo zvýšit používání těchto antimikrobiálních látek, které se v současnosti považují za ještě závažnější, pokud jde o následky selekce rezistentních kmenů a význam pro veřejné zdraví, například fluorochinolonů.

Z farmakokinetických vlastností spektinomycinu je známo, že se ve střevě vstřebává pouze zanedbatelné množství a že jeho hladina v krvi v žádném případě nedosahuje hodnot MIC. Navíc spektinomycin je polární a přes membrány přechází obtížně, aby se mohl distribuovat do intracelulárního kompartmentu. Existují však náznaky (z laboratorních klinických studiích) svědčící o klinické účinnosti vůči *E. coli* nacházející se v dýchacích cestách a získané prostřednictvím dýchacích cest a proti mykoplazmatům, které jsou intracelulárními infekcemi. Na základě testů *in vitro* byla vyslovena hypotéza, že ve střevě vzniká metabolit nebo produkt rozkladu spektinomycinu, který je schopen dostat se do místa infekce a narušit adhezenci *E. coli* ke sliznici dýchacích cest. To však nebylo potvrzeno a nebylo prokázáno, že spektinomycin podléhá jakémukoli metabolismu u kteréhokoli druhu, a z farmakokinetických údajů vyplývá, že většinu terapeutické dávky lze zpětně získat ze stolice a moči. Pravděpodobným vysvětlením mechanismu účinku spektinomycinu vůči respirační *E. coli* je spíše nepřímý účinek na střevní mikroflóru vedoucí ke snížení vylučování bakterie do prostředí. Proto třebaže celkově byla prokázána klinická účinnost kombinace linkomycinu a spektinomycinu vůči *E.coli* u kura domácího, do bodu 5.1 souhrnu údajů o přípravku by se měla přidat vhodná věta odrážející chybějící absorpci spektinomycinu ve střevě.

Všechny indikace a pokyny k dávkování odpovídající systematické prevenci u zdravých zvířat nebo pevným koncentracím antimikrobiálních látek v pitné vodě souvisejícím s variabilními a nekontrolovanými expozicemi antimikrobiálními látkám by se měly z informací o přípravku odstranit.

Nebyly předloženy žádné údaje na podporu použití premixu pro medikaci krmiva u kura domácího.

Údaje o reziduích předložené pro prášek pro podání v pitné vodě nezpochybňují ochranné lhůty schválené pro každý přípravek individuálně při dávce 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů. Rovněž farmakovigilanční údaje nenaznačují riziko překročení maximálního limitu reziduí (MLR). Proto není nutné měnit stávající schválené ochranné lhůty pro posuzované přípravky.

Indikace, dávkování a údaje o reziduích u jiných druhů drůbeže než kur domácí

Během postupu přezkoumání podle článku 34 (EMA/V/A/088) pro přípravek Linco-Spectin 100 vedly předložené omezené údaje o účinnosti a chybějící údaje o reziduích k neschválení harmonizovaných indikací u druhů drůbeže jiných než kur domácí. V rámci tohoto přezkumu nebyly předloženy žádné další údaje na podporu jakýchkoli indikací u jiných druhů drůbeže než kur domácí.

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Z dostupných údajů o citlivosti *in vitro* a klinických údajů u prasat vyplývá, že v případě dyzentérie prasat způsobené *B. hyodysenteriae* a souvisejícími střevními patogeny citlivými na spektinomycin je tato kombinace díky svému rozšířenému spektru aktivity teoreticky odůvodněná. Její přidaná hodnota oproti jednotlivým látkám použitým samostatně byla v tomto kontextu prokázána ve starých klinických studiích, třebaže s omezeními na úrovni bakteriologických kritérií pro zařazení a následného bakteriologického sledování. Dostupné údaje o citlivosti *in vitro* však naznačují, že nyní je očekávaný přínos podstatně snížen v důsledku rychlého a široce rozšířeného zvýšení MIC u *B. hyodysenteriae*. Ačkoli některá propuknutí choroby by byla ve stávajících terénních podmínkách i nadále léčena s dostatečnou účinností, má se za to, že rizika selhání léčby a opoždění účinné terapie pleuromutiliny v důsledku vysoké míry rezistence *in vitro* a vysoká nejistota ohledně souvisejícího klinického výsledku převyšují klinický přínos u menšiny propuknutí choroby v terénu. Kromě toho je používání přípravku za těchto podmínek spojeno s rizikem další selekce nebo ko-selekce rezistentních kmenů. Upozornění v souhrnu údajů o přípravku, která uživatele informují o stavu rezistence, se nepovažují za dostačující pro zmírnění tohoto rizika, zejména z důvodu absence interpretačních kritérií a standardizovaných metod pro testování citlivosti. Proto se poměr přínosů a rizik použití dotčené skupiny přípravků proti dyzentérii prasat způsobené *B. hyodysenteriae* považuje za negativní vzhledem k rozvoji získané rezistence a vysoké nejistotě ohledně jeho dopadu ve smyslu účinnosti *in vivo*. Indikaci k léčbě dyzentérie prasat způsobené *B. hyodysenteriae* není možné dále udržovat a měla by se odstranit.

Pokud jde o prášky pro podání v pitné vodě obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu určené k perorálnímu podávání prasatům v dávce 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti (10 mg kombinovaných léčivých látek/kg živé hmotnosti) za den po dobu 7 dnů, považují se za účinné v případech prasečí proliferativní enteropatie způsobené *L. intracellularis* a potenciálně souvisejícími patogeny, mezi něž patří *E.coli*. Riziko potenciálních rezistentních kmenů *in vitro* by se mělo zahrnout do informací o přípravku.

U kura domácího se prášky pro podání v pitné vodě obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu v dávce 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti (50 mg kombinovaných léčivých látek/kg živé hmotnosti) za den podávané po dobu 7 dnů považují za účinné v případech chronického respiračního onemocnění způsobeného *M. gallisepticum* a *E. coli* a spojeného s nízkou mortalitou. Odstranění cílového druhu kur domácí z dotčených přípravků by mohlo zvýšit používání těchto antimikrobiálních látek, které se v současnosti považují za ještě závažnější, pokud jde o následky selekce rezistentních kmenů a význam pro veřejné zdraví, například fluorochinolony.

Používání premixů pro medikaci krmiva nebo prášků pro podání v krmivu obsahujících kombinaci linkomycinu a spektinomycinu se v současnosti doporučuje v relativně nízkých dávkách a po dlouhou dobu, což naznačuje, že se jedná o použití ke stimulaci růstu. Takové použití nebylo spojeno s dostatečnými důkazy o účinnosti léčby nebo související metafylaxe, a proto s sebou také nese vysoké riziko selekce rezistentních kmenů a selhání léčby. Vezme-li se v úvahu, že jsou k dispozici lékové formy pro podání v pitné vodě, které jsou doporučeny pro kratší léčebné kúry na základě dostatečných údajů o účinnosti, usuzuje výbor, že celkový poměr přínosu a rizik premixů pro medikaci krmiva a prášků pro podání v krmivu obsahujících kombinaci linkomycinu a spektinomycinu je negativní, a rozhodnutí o registraci pro tyto přípravky by proto měla být stažena.

Podání jakéhokoli jiného přípravku než prášků pro podání v pitné vodě s sebou nese riziko selhání léčby a rozvoje rezistence u patogenních a komenzálních bakterií v důsledku zbytečné či neadekvátní expozice antimikrobiálními látkami a není vyváжено prokázaným přínosem.

Celkový poměr přínosů a rizik veterinárních léčivých přípravků obsahujících kombinaci linkomycinu a spektinomycinu ve formě prášků pro podání v pitné vodě proto zůstává příznivý a informace o přípravku by se měly upravit v souladu s doporučenými změnami v příloze III.

Zdůvodnění stažení rozhodnutí o registraci pro premixy pro medikaci krmiva a prášky pro podání v krmivu obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu a zdůvodnění změny v registraci pro prášky pro podání v pitné vodě obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu

Vzhledem k tomu, že

- výbor CVMP usoudil, že použití premixů pro medikaci krmiva obsahujících kombinaci linkomycinu a spektinomycinu je podloženo nedostatečnými klinickými údaji a stávající doporučené režimy dávkování s sebou nesou vyšší riziko selekce a rozvoje rezistence v důsledku expozice nízkým hladinám antimikrobiálních látek po dlouhou dobu; celkový poměr přínosu a rizik těchto léčivých forem přípravku se proto považuje za nepříznivý,
- výbor CVMP usoudil, že použití prášků pro podání v krmivu obsahujících kombinaci linkomycinu a spektinomycinu není podloženo údaji a stávající doporučené režimy dávkování s sebou nesou vyšší riziko selekce a rozvoje rezistence v důsledku expozice nízkým hladinám antimikrobiálních látek po dlouhou dobu; celkový poměr přínosu a rizik těchto léčivých forem přípravku se proto považuje za nepříznivý,
- výbor CVMP usoudil, že na základě dostupných údajů pro prášky pro podání v pitné vodě obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu je jejich celkový poměr přínosu a rizik příznivý a informace o přípravku by se měly upravit podle přílohy III,

výbor CVMP doporučil stažení rozhodnutí o registraci pro premixy pro medikaci krmiva a prášky pro podání v krmivu prasatům a/nebo kuru domácímu, které obsahují kombinaci linkomycinu a spektinomycinu, jak je uvedeno v příloze I.

Dále výbor CVMP doporučil změny v registraci pro prášky pro podání v pitné vodě obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu určené k perorálnímu podání prasatům a/nebo kuru domácímu (viz příloha I) za účelem úprav v souhrnech údajů o přípravku, označení na obalu a příbalových informací v souladu s doporučenými změnami v informacích o přípravku uvedenými v příloze III.

Příloha III

Změny v příslušných bodech souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace pro všechny prášky pro podání v pitné vodě obsahující kombinaci linkomycinu a spektinomycinu určené k perorálnímu podání prasatům a/nebo kuru domácímu

Souhrn údajů o přípravku

4.1 Cílové druhy zvířat

Odstraňte v příslušných případech všechny zmínky o jakémkoli jiném druhu drůbeže, než je kur domácí.

Kde již byly schváleny následující cílové druhy zvířat, mělo by se použít níže uvedené znění týkající se příslušného druhu:

4.2 Indikace pro použití, s uvedením cílových druhů zvířat

Prasata

K léčbě a metafylaxi prasečí proliferativní enteropatie (ileitidy) způsobené bakteriemi *Lawsonia intracellularis* a souvisejícími střevními patogeny (*Escherichia coli*) citlivými na linkomycin a spektinomycin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Kur domácí

K léčbě a metafylaxi chronického respiračního onemocnění (chronic respiratory disease, CRD) způsobeného bakteriemi *Mycoplasma gallisepticum* a *Escherichia coli* citlivými na linkomycin a spektinomycin a spojeného s nízkou mortalitou.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění v hejnu.

U všech přípravků doplňte:

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh zvířat

U *E. coli* vykazuje významná část kmenů vysoké hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro kombinaci linkomycinu a spektinomycinu a tyto kmeny mohou být klinicky rezistentní, třebaže není definována žádná hraniční koncentrace (breakpoint).

Testování in vitro je však kvůli technickým problémům velmi obtížné provést, proto přesné údaje o citlivosti *Lawsonia*.

Kde již byly schváleny následující cílové druhy zvířat, mělo by se použít níže uvedené znění týkající se příslušného druhu:

4.9 Podávané množství a způsob podání

Odstraňte v příslušných případech veškeré zmínky o systematickém/profylaktickém použití.

Pro podání v pitné vodě.

Doporučené dávkování:

Prasata: 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů.

Kur domácí: 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů.

Kde již byly schváleny následující cílové druhy zvířat, platí následující ochranné lhůty:

4.11 Ochranné lhůty

Prasata: Doplní se na úrovni jednotlivých států.

Kur domácí: Doplní se na úrovni jednotlivých států.

Přípravek není schválen k použití u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu, včetně kuřic určených k produkci vajec pro lidskou spotřebu.

Během léčby nesmí být zvířata porážena pro lidskou spotřebu.

U všech přípravků doplňte následující text a vymažte text stávající:

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Odstraňte v příslušných případech veškeré zmínky o dyzentérii prasat způsobené bakteriemi *Brachyspira hyodysenteriae* nebo o jiných bakteriálních kmenech, než které jsou uvedeny v indikacích.

Linkomycin působí proti grampozitivním bakteriím, některým anaerobním gramnegativním bakteriím a mykoplazmatům. Má malý nebo žádný vliv na proliferaci gramnegativních bakterií, jako je *Escherichia coli*.

Spektinomycin je aminocyklitolové antibiotikum produkované bakterií *Streptomyces spectabilis* s bakteriostatickou aktivitou, které působí proti *Mycoplasma* spp. a proti některým gramnegativním bakteriím, jako je *E. coli*.

Mechanismus systémového účinku perorálně podaného spektinomycinu na cílové patogeny není pro slabou absorpci plně objasněn, a může částečně záviset na nepřímých účincích na střevní mikroflóru.

U *E. coli* je distribuce MIC pravděpodobně bimodální, přičemž velký počet kmenů vykazuje vysoké hodnoty MIC, což zřejmě částečně odpovídá přirozenému výskytu (vlastní) rezistence.

Podle studií provedených *in vitro* a údajů o klinické účinnosti je kombinace linkomycin-spektinomycin účinná proti *Lawsonia intracellularis*.

Testování *in vitro* je však kvůli technickým problémům velmi obtížné provést, proto přesné údaje o citlivosti *Lawsonia intracellularis* nejsou známy.

Označení na obalu:

5. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Odstraňte v příslušných případech všechny zmínky o jakémkoli jiném druhu drůbeže, než je kur domácí.

Příbalová informace

Kde již byly schváleny následující cílové druhy zvířat, mělo by se použít níže uvedené znění týkající se příslušného druhu:

4. INDIKACE

Prasata

K léčbě a metafylaxi prasečí proliferativní enteropatie (ileitidy) způsobené bakteriemi *Lawsonia intracellularis* a souvisejícími střevními patogeny (*Escherichia coli*) citlivými na linkomycin a spektinomycin.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění ve skupině.

Kur domácí

K léčbě a metafylaxi chronického respiračního onemocnění (chronic respiratory disease, CRD) způsobeného bakteriemi *Mycoplasma gallisepticum* a *Escherichia coli* citlivými na linkomycin a spektinomycin a spojeného s nízkou mortalitou.

Před použitím přípravku musí být prokázána přítomnost onemocnění v hejnu.

7. CÍLOVÉ DRUHY ZVÍŘAT

Odstraňte v příslušných případech všechny zmínky o jakémkoli jiném druhu drůbeže, než je kur domácí.

Kde již byly schváleny následující cílové druhy zvířat, mělo by se použít níže uvedené znění týkající se příslušného druhu:

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA(Y) A ZPŮSOB PODÁNÍ

Odstraňte v příslušných případech veškeré zmínky o systematickém/profylaktickém použití.

Pro podání v pitné vodě.

Doporučené dávkování:

Prasata: 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů.

Kur domácí: 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/kg živé hmotnosti/den po dobu 7 dnů.

Kde již byly schváleny následující cílové druhy zvířat, platí následující ochranné lhůty:

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Prasata: Doplní se na úrovni jednotlivých států.

Kur domácí: Doplní se na úrovni jednotlivých států.

Přípravek není schválen k použití u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu, včetně kuřic určených k produkci vajec pro lidskou spotřebu.

Během léčby nesmí být zvířata porážena pro lidskou spotřebu.

U všech přípravků doplňte:

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh zvířat:

U *E. coli* vykazuje významná část kmenů vysoké hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro kombinaci linkomycinu a spektinomycinu a tyto kmeny mohou být klinicky rezistentní, třebaže není definována žádná hraniční koncentrace (breakpoint).

Testování in vitro je však kvůli technickým problémům velmi obtížné provést, proto přesné údaje o citlivosti *Lawsonia*.

...