

Prilog I.

Popis naziva, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko-medicinskih proizvoda, vrsta životinja, putova primjene i nositelja odobrenja za stavljanje u promet u državama članicama

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Austrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Austrija	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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Austrija	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Linkomicin i spektinomicin	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Prašak koji se primjenjuje s hranom za životinje	Svinje	Peroralno
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Prašak koji se primjenjuje s hranom za životinje	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Belgija	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, perad	Peroralno
Belgija	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine- Spectinomycine VMD Pulvis	Linkomicin i spektinomicin	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje	Peroralno
Bugarska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Linkomicin i spektinomicin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići, purani	Peroralno
Bugarska	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Bugarska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje, pilići	Peroralno
Bugarska	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Linkomicin i spektinomicin	222 mg 444 mg	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Hrvatska	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Linkomicin i spektinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Hrvatska	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Linkomicin i spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Hrvatska	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Linkomicin i spektinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje	Peroralno
Cipar	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	Linkomicin i spektinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići	Peroralno
Cipar	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμιγμα για φαρμακώχο ζωοτροφή	Linkomicin i spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Češka	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Češka	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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Češka	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Linkomicin i spektinomicin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Danska	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Prašak koji se primjenjuje s hranom za životinje	Svinje	Peroralno
Danska	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Linkomicin i spektinomicin	220 mg/g 440 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, perad	Peroralno
Estonija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Estonija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Francuska	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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Francuska	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Linkomicin i spektinomicin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Francuska	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Linkomicin i spektinomicin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Francuska	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Linkomicin i spektinomicin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Njemačka	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Prašak koji se primjenjuje s hranom za životinje	Svinje	Peroralno
Njemačka	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 445 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Njemačka	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Linkomicin i spektinomicin	227 mg/g 455 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Njemačka	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Linkomicin i spektinomicin	227 mg/g 455 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Njemačka	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Grčka	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Grčka	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Linkomicin i spektinomicin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni)	Peroralno
Grčka	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Grčka	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Linkomicin i spektinomicin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Pilići (tovni)	Peroralno
Grčka	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Linkomicin i spektinomicin	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići (tovni)	Peroralno
Mađarska	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.	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Mađarska	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Irska	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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Irska	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Italija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Linkomicin i spektinomicin	222 mg 444,7 mg	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Italija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Italija	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.	Linkomicin i spektinomicin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće ili u mlijeku	Telad, prasad, pilići	Peroralno
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Litva	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premixas	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg,	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, perad	Peroralno
Litva	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Linkomicin i spektinomicin	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, perad (tovna, mlade kokoši) i purani	Peroralno
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, perad	Peroralno
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Prašak koji se primjenjuje s hranom za životinje	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Linkomicin i spektinomicin	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Prasad, telad, pilići	Peroralno
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin- spectinomycin VMD Pulvis	Linkomicin i spektinomicin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje	Peroralno
Nizozemska	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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Nizozemska	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Linkomicin i spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Linkomicin i spektinomicin	222 g/kg 444 g/kg	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, kokoši golubovi, patke, purani	Peroralno
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Portugal	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Portugal	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Linkomicin i spektinomicin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Rumunjska	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Rumunjska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Linkomicin i spektinomicin	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Rumunjska	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Linkomicin i spektinomicin	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići, purani	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Slovačka	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Slovačka	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášek na peroralny roztok	Linkomicin i spektinomicin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, perad	Peroralno
Slovačka	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášek na peroralny roztok	Linkomicin i spektinomicin	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Prasad, pilići	Peroralno
Slovenija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Linkomicin i spektinomicin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, perad	Peroralno
Slovenija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Španjolska	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Španjolska	SUPER 'S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Španjolska	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Linkomicin i spektinomicin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Španjolska	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>	Linkomicin i spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Španjolska	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Španjolska	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Linkomicin i spektinomicin	11 g/kg 11 g/kg	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno

Država članica EU-a/EGP-a	Nositelj odobrenja za stavljanje u promet	Naziv	Međunarodno nezaštićeno ime	Jačina	Farmaceutski oblik	Vrsta životinje	Put primjene
Ujedinjena Kraljevina	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	Linkomicin i spektinomicin	222 mg/g 444.7 mg/g	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno
Ujedinjena Kraljevina	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Linkomicin i spektinomicin	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premiks za hranu za životinje s dodatkom lijeka	Svinje	Peroralno
Ujedinjena Kraljevina	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	Linkomicin i spektinomicin	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Prašak za primjenu u vodi za piće	Svinje, pilići	Peroralno

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene veterinarsko-medicinskih proizvoda koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomocina za peroralnu primjenu u svinja i/ili peradi (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Linkomicin je linkozamidni antibiotik koji se dobiva iz bakterije *Streptomyces lincolensis* i koji onemogućuje sintezu proteina. Linkozamidi se smatraju bakteriostatskim agensima. Linkomicin je djelotvoran protiv gram-pozitivnih bakterija, nekih anaerobnih gram-negativnih bakterija i bakterije *Mycoplasma* spp.

Spektinomocin je aminociklitolni antibiotik koji se dobiva iz bakterije *Streptomyces spectabilis*. Djeluje bakteriostatski i djelotvoran je protiv nekih aerobnih gram-negativnih bakterija, gram-pozitivnih koka te bakterije *Mycoplasma* spp.

Postoje tri farmaceutska oblika peroralne primjene kombinacije linkomicina i spektinomocina u svinja i peradi, a to su premiksi za hranu za životinje s dodatkom lijeka, prašci za primjenu s hranom za životinje i prašci za primjenu u vodi za piće.

Nakon postupka upućivanja (EMA/V/A/088)¹ u skladu s člankom 34. Direktive 2001/82/EZ, informacije o proizvodu za VMP Linco-Spectin 100, prašak za primjenu u vodi za piće za svinje i piliće koji sadrži 222 mg linkomicina/g i 444,7 mg spektinomocina/g, usklađene su. Odluka Komisije C(2014)5053 izdana je 11. srpnja 2014.

Shodno ishodu prethodno spomenutog postupka upućivanja sukladno članku 34. za VMP Linco-Spectin 100, Belgija je smatrala da je u interesu Unije da promiče učinkovitu i racionalnu uporabu kombinacije linkomicina i spektinomocina u veterinarsko-medicinskim proizvodima s peroralnom primjenom te da na taj način ograniči rizik od razvijanja rezistencije. Belgija je stoga 5. svibnja 2015. pokrenula postupak u skladu s člankom 35. Direktive 2001/82/EZ za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomocina za peroralnu primjenu u svinja i/ili peradi.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Indikacije, doziranje i podatci o reziduama u svinja

Dostupna je opsežna količina podataka o liječenju svinjske dizenterije koju uzrokuje bakterija *Brachyspira hyodysenteriae* i povezanih crijevnih patogena te o liječenju svinjske proliferativne enteropatije koju uzrokuje bakterija *Lawsonia intracellularis*.

Na temelju dobivenih podataka čini se da je u primjeni kombinacije linkomicina i spektinomocina samo linkomicin djelotvoran protiv primarnog uzročnika svinjske dizenterije, anaerobne spirohete *B. hyodysenteriae*, koja je intrinzično rezistentna na spektinomocin. Općenito govoreći, ne postoje značajni dokazi o sinergističkoj *in vitro* interakciji između linkomicina i spektinomocina u bakteriji *B. hyodysenteriae* i većina autora smatra da koristi od kombinacije sa spektinomocinom u liječenju svinjske dizenterije zapravo leže u proširivanju spektra na širi raspon organizama, odnosno u tome da spektinomocin djeluje protiv popratnih patogena ili na crijevne bakterije koje u probavnom sustavu stvaraju uvjete povoljne za razvoj svinjske dizenterije.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Linco-Spectin_100_and_associated_names/vet_referral_000097.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170²http://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

Razmatrajući podatke o *in vitro* osjetljivosti linkomicina na bakteriju *B. hyodysenteriae*, čak i u slučaju razlika s obzirom na zemljopisno područje i raznolikosti zbog nedostatka standardiziranje metodologije ispitivanja, čini se jasnim da je raspon minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) širok te da većina izolata ukazuje na povećani MIK u bakterijskoj populaciji u kojoj je smanjena učestalost divljeg tipa (ili ga uopće nema). Dostupni podatci ne omogućuju utvrđivanje jasnog vremenskog uzorka za evoluciju MIK-ova. Međutim, bilo je pokušaja utvrđivanja povezanosti između vrijednosti MIK-a i kliničkog ishoda na osnovi ograničenih kliničkih i/ili farmakokinetičkih (koncentracija crijevnog sadržaja) podataka. Ti podatci pokazuju da se sojevi s određenom razinom povećanja MIK-a mogu svejedno učinkovito liječiti što dovodi do povoljnog kliničkog ishoda. Čini se, međutim, da je riječ o manjem broju sojeva. Isto tako, ti se zaključci temelje na oskudnim podatcima i na nekoliko ocjena i stoga dosad nije utvrđena čvrsta klinička prijelomna točka.

Nekoliko se svinjskih crijevnih patogena može povezati s infekcijama bakterijom *B. hyodysenteriae* koji mogu biti mogući ciljevi terapije spektinomycinom. To su prije svega bakterije *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* i *Campylobacter spp.* Na temelju *in vitro* podataka, u bakterijama *E. coli* i *Salmonella* mogu se očekivati stope rezistencije od otprilike 30 – 50 %. Neki od sojeva mogu biti prirodno rezistentni. U slučaju bakterija *Campylobacter* utvrđene su različite, ali i potencijalno visoke stope rezistencije na linkomicin. Međutim, problem bi mogao biti složeniji jer se te bakterije također smatraju osjetljivima na spektinomycin za koji je dostupno malo podataka.

Dostupni klinički podatci pokazuju da je ova kombinacija, primijenjena u vodi za piće u dozi od 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana (odnosno, usklađenoj dozi za VMP Linco-Spectin 100), klinički učinkovita u liječenju mješovitih infekcija koje uključuju bakteriju *B. hyodysenteriae* i druge crijevne patogene koje se liječe spektinomycinom te da je u tim slučajevima primjena kombinacije nadređena primjeni tvari pojedinačno. Međutim, povezana etiologija bakterije *B. hyodysenteriae* i njezina uloga u patogenezi nisu potpuni jasni i u tim ispitivanjima nije provedeno naknadno bakteriološko praćenje. Što je najvažnije od svega, ta su ispitivanja vrlo stara (provedena su u kontekstu razvoja i promicanja primjene ove kombinacije prije više od 40 godina), a podatci o *in vitro* osjetljivosti sojeva bakterije *B. hyodysenteriae* nisu poznati. Stoga se u većini dostupnih kliničkih podataka ne uzima u obzir trenutačno stanje u pogledu *in vitro* osjetljivosti/rezistentnosti bakterijskih vrsta o kojima je riječ.

Podnesena je samo jedna studija o ispitivanju premiksa za hranu za životinje s dodatkom lijekova koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina za liječenje svinjske dizenterije. Rezultati su povoljni, no liječenje je bilo metafilaktičko. Određeni oskudni podatci u literaturi o samostalnoj primjeni linkomicina u hrani za životinje ukazuju na neuspjeh ili relaps u većini liječenja. Trajanje tih liječenja nije jasno navedeno, no vjerojatno je riječ o liječenjima u trajanju od nekoliko tjedana. Općenitije govoreći, liječenje premiksima za hranu za životinje s dodatkom lijekova i prašcima za peroralnu primjenu s hranom za svinje koji sadrže trenutačno preporučenu kombinaciju linkomicina i spektinomicina izlaže ciljane patogene i druge bakterije malim dozama u duljim razdobljima što povećava rizik od odabira rezistencije.

Stoga se pri razmatranju visoke stope *in vitro* rezistencije bakterije *B. hyodysenteriae* i u manjoj mjeri mogućih povezanih patogena, uzimajući u obzir i ograničenja dostupnih kliničkih podataka, čini da bi ova kombinacija trenutačno mogla i dalje biti učinkovita samo u manjem broju situacija na terenu te da ne postoje jasno utvrđeni interpretativni kriteriji ili standardizirane metode ispitivanja koje bi korisniku omogućile da predvidi učinkovitost protiv bakterije *B. hyodysenteriae*. Problem te velike nesigurnosti ne može se riješiti sve dok se ne provedu nova klinička ispitivanja u dobro kontroliranim uvjetima uz propisne dijagnoze i naknadno praćenje uključenih bakterijskih patogena i utvrđivanje njihove *in vitro* osjetljivosti.

Zbog sličnih razloga, odnosno zbog visokih stopa *in vitro* rezistencije, CVMP je 2014., u kontekstu postupka upućivanja (EMA/V/A/100)² u skladu s člankom 35. Direktive 2001/82/EZ o veterinarsko-medicinskim proizvodima koji sadrže tilozin za peroralnu primjenu u vodi za piće ili hrani za svinje, preporučio da se indikacija „svinjska dizenterija koju uzrokuje bakterija *B. hyodysenteriae*“ izbriše iz informacija o proizvodu. Makrolidni tilozin usko je povezan s linkozamidima i veže se na mjesto preklapanja ribosoma. Zaključeno je da je većina izolata *Brachyspira* pokazala *in vitro* rezistenciju te da se ne može očekivati da će tilozin za peroralnu primjenu biti dostatan djelotvoran u liječenju svinjske dizenterije. Općenito se smatra da status rezistencije na tilozin usko slijedi status rezistencije na linkomicin zbog unakrsne rezistencije (vidjeti npr. osvrt CVMP-a (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))³ iako navedene dvije situacije nisu izravno usporedive jer su vrijednosti MIK-a za tilozin, ukupno gledajući veće, a mogu se razlikovati i doze koje se upotrebljavaju u farmakokinetici. U trenutačnom postupku upućivanja također treba uzeti u obzir odluku CVMP-a.

Čini se da su postojeći pleuromutilini i dalje učinkovita alternativa za liječenje bolesti iako su u nekoliko ispitivanja otkrivene zabrinjavajuće veće razine MIK-a (vidjeti osvrt CVMP-a (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))⁴. Pleuromutilini s linkozamidima također dijele mjesta preklapanja za vezivanje na ribosomskom centru peptidil-transferaze zbog čega su se razvili višestruko rezistentni sojevi (na pleuromutiline, makrolide i linkozamide). Osim toga, neke mutacije u tom području mogu pridonijeti povećanju MIK-ova za pleuromutiline i linkozamide. S druge strane, iz toga proizlazi da bi, iako može postojati zabrinutost u slučaju da pleuromutilini ostanu jedini antimikrobni razred indiciran za svinjsku dizenteriju, uporaba linkomicina protiv sojeva srednje osjetljivosti mogla doprinijeti razvoju rezistencije na pleuromutilin putem suodabira.

CVMP smatra da očigledno povećanje vrijednosti MIK-a u europskim izolatima bakterije *B. hyodysenteriae*, s obzirom na sojeve divljeg tipa, utječe na procjenu koristi i rizika za skupinu proizvoda koja se procjenjuje jer se to nije uzimalo u obzir u većini dostupnih kliničkih ispitivanja djelotvornosti koja su se provodila u vrijeme razvoja proizvoda. Ne može se predložiti čvrsta klinička točka prijeloma koja bi omogućila predviđanje kliničke djelotvornosti u prisutnosti slabo osjetljivih izolata koji trenutačno predstavljaju većinu izolata. Smatra se da indikacije povezane sa svinjskom dizenterijom uzrokovanom bakterijom *B. hyodysenteriae* i povezanim patogenima nisu dovoljno dokazane te da uporaba proizvoda u takvim uvjetima uključuje rizik od neuspjeha liječenja koji je, osim toga, povezan s rizikom od daljnjeg odabira i suodabira rezistencije.

Unatoč slabom *in vitro* djelovanju djelatnih tvari protiv bakterije *L. intracellularis*, na što ukazuju oskudni dostupni podatci, rezultati multicentričnog terenskog ispitivanja koje je provedeno relativno nedavno idu u prilog djelotvornosti kombinacije linkomicina i spektinomocina u dozi od 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomocina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana u vodi za piće. Postoje slabi dokazi o tome da bi učinak na infekciju bakterijom *L. intracellularis* bio nadređen učinku pojedinačnih tvari, a odgovarajuće uloge linkomicina i spektinomocina u kontekstu svinjskog ileitisa nisu jasno utvrđene. Moguće je da su tvari sinergističke, da djeluju na različitim lokacijama (unutarstanično i izvanstanično) ili da djeluju tako da utječu na trenutačne uvjete crijevne flore. Podatci iz probnog ispitivanja ukazuju na djelotvornost u slučaju proliferativne enteropatije povezane s izbijanjem kolibakiloze iako to ispitivanje nije formalno osmišljeno radi ispitivanja djelotvornosti protiv bakterije *E. coli*.

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

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

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

Stoga se na temelju spektra djelatnosti ove kombinacije, općih razmatranja o patogenezu svinjske proliferativne enteropatije i dostupnih kliničkih podataka smatra da je indikacija za liječenje i sprečavanje svinjske proliferativne enteropatije (ileitisa) uzrokovane bakterijom *L. intracellularis* i povezanim crijevnim patogenima (*E. coli*) u dozi od 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana u vodi za piće, odobrena u okviru postupka upućivanja sukladno članku 34. (EMA/V/A/088) za VMP Linc-Spectin 100, opravdana.

Predloženo je jedno monocentrično ispitivanje u kojem se ispitala uporaba hrane za životinje, a koje ukazuje na blagotvoran učinak u slučaju svinjske proliferativne enteropatije. Međutim, u tom se ispitivanju primjenjivao samo linkomicinom u velikoj dozi u usporedbi s dozom koja se upotrebljava u kombinaciji.

Za druge trenutačno odobrene indikacije za skupinu proizvoda koja se procjenjuje nisu predloženi nikakvi podatci o djelotvornosti ili su predloženi neodgovarajući podatci.

Većina dostupnih kliničkih podataka o djelotvornosti odnosi se na primjenu ove kombinacije u obliku praška za uporabu u vodi za piće. Na osnovi tih podataka utvrđen je usklađeni režim doziranja za VMP Linc-Spectin 100 prema kojem se daje doza od 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana kako je odobreno u okviru postupka upućivanja sukladno članku 34. (EMA/V/A/088).

Pruženi su vrlo ograničeni ili nikakvi podatci u prilog uporabi premiksa za hranu za životinje s dodatkom lijekova i prašaka za peroralnu primjenu s hranom za životinje koji sadrže linkomicin i spektinomicin. Primjena kombinacije linkomicina i spektinomicina u hrani za životinje trenutačno se preporučuje u razmjerno malim dozama i za primjenu u duljim razdobljima (otprilike 1 do 2,5 mg kombiniranih djelatnih tvari po kilogramu tjelesne težine (što je između 10 % i 25 % dnevne doze za praškove za primjenu u vodi za piće) tijekom razmjerno dugog razdoblja od 21 dana). Ta mala doza tijekom dugog razdoblja predstavlja veliki rizik od odabira antimikrobne rezistencije u patogenih i nametničkih bakterija i neuspjeha liječenja.

Predloženi podatci o reziduama za praškove za primjenu u vodi za piće ne dovode u pitanje razdoblja karencije odobrena za svaki pojedini proizvod pri dozi od 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana. Farmakovigilancijski podatci također ne ukazuju na rizik od kršenja NDK-a. Odbor stoga smatra da nije potrebno izmjenjivati trenutačno odobrena razdoblja karencije za svinjsko meso i klaoničke proizvode za proizvode na koje se postupak odnosi.

Indikacije, doziranje i podatci o reziduama u pilića

Dostupni podatci o *in vitro* osjetljivosti pokazuju da spektinomicin i linkomicin mogu sinergistički djelovati u ptičjim mikoplazmama kao što je *M. gallisepticum*. U slučaju tih bakterijskih vrsta ne postoje dokazi o bitnoj rezistentnoj populaciji ili statusu razvijajuće rezistencije. Spektinomicin djeluje protiv ptičje *E. coli* sa zabilježenim stopama *in vitro* rezistencije od manje od 20 %. Spektinomicin također djeluje protiv bakterije *Salmonella* spp., a oba spoja djeluju protiv bakterije *Campylobacter* spp.

Niz starih ispitivanja s probnim modelima ukazuje na učinkovitost ove kombinacije kada se primjenjuje u vodi za piće u pilića zaraženih bakterijom *M. gallisepticum* i/ili bakterijom *E. coli* ili bakterijom *M. synoviae*. Iako su doze prikazane samo kao razine u vodi, može se procijeniti da su optimalne doze u rasponu od 75 do 300 mg kombiniranih djelatnih tvari po kilogramu tjelesne težine. U tim ispitivanjima nije jasno utvrđeno je li primjena kombinacije nadređena monoterapijskoj primjeni spektinomicina.

Predloženo je i niz starih terenskih ispitivanja u okviru kojih se ispitivao učinak sustavnog liječenja na zootehničke izvedbe jata u usporedbi s pozitivnom kontrolom. Čini se da je u tim ispitivanjima liječenje primjenjivano radi prevencije na nespecifičan način, možda čak i za poticanje rasta. Tipični režim doziranja u tim ispitivanjima obuhvaćao je prvu fazu u kojoj se primjenjivalo otprilike 150 mg

kombiniranih djelatnih tvari/kg tjelesne težine/dan i drugu fazu u kojoj se primjenjivalo otprilike 50 mg kombiniranih djelatnih tvari/kg tjelesne težine/dan. Proizvod je u početku vjerojatno razvijan i primjenjivan na isti način kao poticatelj rasta te za prevenciju smrtnosti i gubitka izvedbe.

U randomiziranom, slijepom i negativno kontroliranom probnom ispitivanju usklađenom s dobrom kliničkom praksom pilići su liječeni praškom za primjenu u vodi za piće koji sadrži kombinaciju linkomicina i spektinomicina protiv inducirane infekcije bakterijama *E. coli*, *M. gallisepticum* i kombinirane infekcije bakterijama *E. coli* i *M. gallisepticum*. To je ispitivanje pokazalo da je, ukupno gledajući, kombinacija linkomicina i spektinomicina značajno poboljšala ispitivane kliničke, patološke i bakteriološke krajnje točke u eksperimentalnom modelu infekcije aerosolom pri dozi od 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne težine (50 mg kombiniranih djelatnih tvari/kg tjelesne težine) na dan tijekom 7 dana. Bakterije su se često nanovo izolirale u liječenih životinja, a u slučaju *E. coli* smanjenje postotka broja životinja pozitivnih na bakteriju nije statistički značajno. Međutim, to je teško tumačiti u smislu učinkovitosti na terenu jer se ispitivanje temeljilo na eksperimentalnom modelu infekcije. Osim toga, inducirani klinički znakovi u ispitivanju mogu se smatrati samo umjerenima jer nije bilo ugibanja, a klinički su rezultati bili razmjerno niski.

Smatra se, prvenstveno na temelju potonjeg eksperimentalnog ispitivanja, da su indikacija koja se odnosi na kroničnu respiratornu bolest pilića (CRD) uzrokovanu bakterijama *M. gallisepticum* i *E. coli* koja se povezuje s niskom stopom smrtnosti i povezani režim doziranja pri kojem se daje 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne težine (50 mg kombiniranih djelatnih tvari/kg tjelesne težine) na dan tijekom 7 dana, kako je odobreno u okviru postupka upućivanja sukladno članku 34. (EMA/V/A/088) za VMP Linc-Spectin 100, opravdani kao jedina provjerena indikacija i jedino provjereno doziranje u pilića. Na temelju dostupnih informacija čini se da su stope rezistencije ciljanih bakterija razmjerno niske te da ne postoji indikacija statusa evoluiranja. Brisanje ciljanih vrsta pilića iz informacija o dotičnim proizvodima moglo bi povećati uporabu antimikrobnih tvari, kao što su fluorokinoloni, koje se trenutačno smatraju čak kritičnijima u smislu posljedica odabira rezistencije i važnosti za javno zdravlje.

Na temelju farmakokinetičkih svojstava spektinomicina poznato je da se iz crijeva apsorbiraju tek zanemarive količine i da u svakom slučaju razine u krvi ne dosežu razine MIK-a. Osim toga, spektinomicin je polaran i stoga ne prolazi jednostavno kroz membrane kako bi se širio u unutarstaničnom području. Ipak, postoje naznake (na osnovi podataka iz laboratorijskih kliničkih ispitivanja) koje ukazuju na kliničku učinkovitost protiv bakterije *E. coli* koja se nalazi u dišnom sustavu i koja je putem njega unesena te protiv mikoplazmi koje su međustanične infekcije. Na temelju *in vitro* ispitivanja, neki su hipotetski pretpostavili da je u crijevima proizveden metabolit ili proizvod razgradnje spektinomicina koji je dospio do mjesta infekcije i utjecao i na prijanjanje bakterije *E. coli* na sluznicu dišnog sustava. Međutim, to nije provjereno i nije dokazano da spektinomicin prolazi kroz metabolizam u bilo koje vrste te se na temelju farmakokinetičkih podataka čini da se veći dio terapijske doze može pronaći u izmetu i urinu. Najvjerojatnije objašnjenje djelovanja spektinomicina na bakterije *E. coli* u dišnom sustavu jest da on ima prilično neizravan učinak na crijevnu floru što dovodi do smanjenja ispuštanja u okoliš. Stoga, iako se ukupno gledajući pokazalo da je kombinacija linkomicina i spektinomicina klinički učinkovita protiv *E. coli* u pilića, u dio sažetka opisa svojstava 5.1. (Farmakodinamička svojstva) potrebno je dodati odgovarajuću rečenicu kako bi se ukazalo na nedostatak apsorpcije spektinomicina u crijevima.

Iz literature o proizvodu potrebno je izbrisati sve indikacije i upute o doziranju koje se odnose na sustavnu prevenciju u zdravih životinja ili nepromjenjive antimikrobne razine u vodi za piće povezane s promjenjivim i nekontroliranim antimikrobnim izloženostima.

Nisu predloženi nikakvi podatci u prilog uporabi premiksa za hranu za piliće s dodatkom lijekova.

Pređoĉeni podatci o reziduama za praškove za primjenu u vodi za piće ne dovode u pitanje razdoblja karencije odobrena za svaki pojedini proizvod pri dozi od 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana. Farmakovigilancijski podatci također ne ukazuju na rizik od kršenja NDK-a. Stoga nije potrebno mijenjati trenutno odobrena razdoblja karencije za proizvode koji su u postupku procjene.

Indikacije, doziranje i podatci o reziduama u svih vrsta peradi osim u pilića

Tijekom postupka upućivanja sukladno članku 34 (EMA/V/A/088) za VMP Linco-Spectin 100, usklađene indikacije odobrene su samo za piliće i ni za jednu drugu vrstu peradi, i to zbog ograniĉenih podataka o učinkovitosti i nedostatka podataka o reziduama. U okviru tog postupka upućivanja nisu pređoĉeni nikakvi dodatni podatci koji bi išli u prilog bilo koje indikacije u drugih vrsta peradi osim u pilića.

3. Procjena koristi i rizika

S obzirom na dostupne podatke o *in vitro* osjetljivosti i kliniĉke podatke u svinja, ĉini se da je, na teorijskoj osnovi, ova kombinacija opravdana na osnovi svojeg proširenog spektra djelovanja u sluĉaju svinjske dizenterije uzrokovane bakterijom *B. hyodysenteriae* i povezanim crijevnim patogenima osjetljivima na spektinomicin. U tom je kontekstu dokazana dodana vrijednost u odnosu na uĉinak tvari u pojedinaĉnoj primjeni u starim kliniĉkim ispitivanjima, iako s ograniĉenjima na razini bakterioloških kriterija ukljuĉenosti i naknadnog bakteriološkog praćenja. Ipak, dostupni podatci o *in vitro* osjetljivosti ukazuju na to da je oĉekivana korist sada znatno smanjena zbog brzog i rasprostranjenog povećanja MIK-a za bakteriju *B. hyodysenteriae*. Iako bi neka izbijanja bolesti i dalje bila dovoljno uĉinkovito lijeĉena u postojećoj situaciji na terenu, smatra se da rizici od neuspjeha lijeĉenja i odgađanja uĉinkovite terapije pleuromutilinima zbog visokih stopa *in vitro* rezistencije i velike nesigurnosti u pogledu povezanih kliniĉkih ishoda nadmašuju kliniĉke koristi u manjem broju izbijanja bolesti na terenu. Štoviše, primjena proizvoda u takvim uvjetima povezana je s rizikom od daljnjeg odabira ili suodabira rezistencije. Upozorenja u sažetku opisa svojstava kojima se korisnika obavješćuje o statusu u pogledu rezistencije ne smatraju se dovoljnima za ublažavanje rizika, osobito zbog nedostatka interpretativnih kriterija i standardiziranih metoda za ispitivanje osjetljivosti. Stoga se smatra da je omjer koristi i rizika povezan s primjenom razreda proizvoda o kojem je rijeĉ protiv svinjske dizenterije uzrokovane bakterijom *B. hyodysenteriae* negativan zbog razvoja steĉene rezistencije i velike nesigurnosti u pogledu njegovog utjecaja u smislu *in vivo* učinkovitosti. Indikacija protiv svinjske dizenterije uzrokovane bakterijom *B. hyodysenteriae* više nije održiva i treba je ukloniti.

Primjena praškova u vodi za piće koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina za peroralnu primjenu u svinja u dozi od 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine (10 mg kombiniranih djelatnih tvari/kg tjelesne težine) na dan tijekom 7 dana smatra se uĉinkovitom u sluĉajevima svinjske proliferativne enteropatije uzrokovane bakterijom *L. intracellularis* i mogućim povezanim patogenima, među kojima je *E. coli*. U informacije o proizvodu potrebno je ukljuĉiti informacije o riziku za moguće *in vitro* rezistentne sojeve.

U pilića se primjena praškova u vodi za piće koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina u dozi od 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne težine (50 mg kombiniranih djelatnih tvari/kg tjelesne težine) na dan tijekom 7 dana smatra uĉinkovitom u sluĉajevima kroniĉne respiratorne bolesti uzrokovane bakterijama *M. gallisepticum* i *E. coli* te je povezana s niskom stopom smrtnosti. Brisanje ciljanih vrsta pilića iz informacija o dotiĉnim proizvodima moglo bi povećati uporabu antimikrobnih tvari, kao što su fluorokinoloni, koje se trenutno smatraju ĉak kritiĉnijima u smislu posljedica odabira rezistencije i važnosti za javno zdravlje.

Primjena premiksa za hranu za životinje s dodatkom lijekova ili praškova za primjenu s hranom za životinje koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina trenutačno se preporučuje u razmjerno malim dozama i tijekom duljih razdoblja, što podrazumijeva primjenu za poticanje rasta. Za takvu primjenu ne postoje značajni dokazi o učinkovitosti liječenja ili povezanoj metafilaksi i stoga to također predstavlja veliki rizik od odabira rezistencije i neuspjeha liječenja. S obzirom na to da su dostupne formulacije za primjenu u vodi za piće, koje se preporučuju za kraće faze liječenja na temelju dostatnih podataka o učinkovitosti, smatra se da je ukupan omjer koristi i rizika za premikse za hranu za životinje s dodatkom lijekova i praškove za primjenu s hranom za životinje koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina negativan i stoga je potrebno povući odobrenja za stavljanje tih proizvoda u promet.

Primjena bilo kojeg drugog proizvoda osim praškova za primjenu u vodi za piće predstavlja rizik od neuspjeha liječenja i razvoja rezistencije u patogenih i nametničkih bakterija putem nepotrebne ili neodgovarajuće izloženosti antimikrobnim agensima i nije kontrabalansirana dokazanim koristima.

Stoga je ukupni omjer koristi i rizika za veterinarsko-medicinske proizvode koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina u obliku praškova za primjenu u vodi za piće i dalje pozitivan te je informacije o proizvodu potrebno izmijeniti u skladu s preporučenim izmjenama u Prilogu III.

Razlozi za povlačenje odobrenja za stavljanje u promet premiksa za hranu za životinje s dodatkom lijekova i praškova za primjenu s hranom za životinje koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina i izmjenu odobrenja za stavljanje u promet praškova za primjenu u vodi za piće koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina

Budući da:

- CVMP je smatrao da je primjena premiksa za hranu za životinje s dodatkom lijekova koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina poduprta neodgovarajućim kliničkim podacima te da trenutačno preporučeni režimi doziranja predstavljaju veći rizik od odabira i razvoja rezistencije zbog izloženosti niskim antimikrobnim razinama tijekom duljih razdoblja. Stoga se ukupni omjer koristi i rizika za takve formulacije proizvoda smatra negativnim.
- CVMP je smatrao da primjena praškova za primjenu u hrani za životinje koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina nije poduprta odgovarajućim podacima te da trenutačno preporučeni režimi doziranja predstavljaju veći rizik od odabira i razvoja rezistencije zbog izloženosti niskim antimikrobnim razinama tijekom duljih razdoblja. Stoga se ukupni omjer koristi i rizika za takve formulacije proizvoda smatra negativnim.
- CVMP je smatrao da je, na temelju dostupnih podataka za praškove za primjenu u vodi za piće koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina, ukupni omjer koristi i rizika pozitivan te da je informacije o proizvodu potrebno izmijeniti kako je navedeno u Prilogu III.

CVMP je preporučio povlačenje odobrenja za stavljanje u promet premiksa za hranu za životinje s dodatkom lijekova i praškova za primjenu s hranom za svinje i/ili piliće koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina kao što je navedeno u Prilogu I.

Nadalje, CVMP je preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje u promet praškova za primjenu u vodi za piće koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina za peroralnu primjenu u svinja i/ili pilića (vidjeti Prilog I.) radi izmjene sažetka opisa svojstava, označavanja i uputa o VMP-u u skladu s preporučenim izmjenama podataka o proizvodu kako je utvrđeno u Prilogu III.

Prilog III.

Izmjene u odgovarajućim dijelovima sažetka opisa svojstava , označavanju i uputi o za sve praškove za primjenu u vodi za piće koji sadrže kombinaciju linkomicina i spektinomicina za peroralnu primjenu u svinja i/ili pilića

Sažetak opisa svojstava

4.1 Ciljane vrste

Potrebno je izbrisati upućivanja na sve vrste peradi osim pilića kada je to primjenjivo.

[Ako su sljedeće ciljane vrste već odobrene, potrebno je upotrijebiti tekst u nastavku koji se odnosi na odgovarajuću vrstu:](#)

4.2 Indikacije za primjenu u kojima se navode ciljane vrste

Svinje

Za liječenje i metafilaksu svinjske proliferativne enteropatije (ileitisa) uzrokovane bakterijom *Lawsonia intracellularis* i povezanih crijevnih patogena (*Escherichia coli*) osjetljivih na linkomicin i spektinomicin. Prije primjene proizvoda mora se utvrditi prisutnost bolesti u skupini.

Pilići

Za liječenje i metafilaksu kronične respiratorne bolesti (CRD) uzrokovane bakterijama *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli* koje su osjetljive na linkomicin i spektinomicin i povezane s niskom stopom smrtnosti.

Prije primjene proizvoda mora se utvrditi prisutnost bolesti u jat.

[Za sve proizvode potrebno je dodati:](#)

4.4 Posebna upozorenja za svaku ciljanu vrstu

U znatnom broju sojeva *E. coli* utvrđene su visoke vrijednosti MIK-a (minimalnih inhibitornih koncentracija) pri primjeni kombinacije linkomicina i spektinomicina. Ti sojevi mogu biti klinički rezistentni iako nije utvrđena točka prijeloma.

Zbog tehničkih ograničenja teško je ispitati *in vitro* osjetljivost bakterije *L. intracellularis* i stoga podatci o statusu u pogledu rezistencije na linkomicin i spektinomicin u te vrste nisu dostupni.

[Ako su sljedeće ciljane vrste već odobrene, potrebno je upotrijebiti tekst u nastavku koji se odnosi na odgovarajuću vrstu:](#)

4.9 Količine koje je potrebno primijeniti i način primjene

Potrebno je izbrisati sva upućivanja na sustavnu/profilaktičku primjenu kada je to primjenjivo.

Za primjenu u vodi za piće.

Preporučene stope doziranja su:

Svinje: 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana.

Pilići: 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana.

[Ako su sljedeće ciljane vrste već odobrene, primjenjuju se sljedeća razdoblja karencije:](#)

4.11 Razdoblje(a) karencije

Svinje: Ispunjava se na nacionalnoj razini.

Pilići: Ispunjava se na nacionalnoj razini.

Nije odobrena primjena u konzumnih nesilica, uključujući pilenke namijenjene za konzumne nesilice.

Životinje se ne smiju klati za ljudsku hranu tijekom liječenja.

Za sve proizvode potrebno je dodati i obrisati postojeći tekst:

5.1 Farmakodinamička svojstva

Kada je to primjenjivo, potrebno je obrisati sva upućivanja na svinjsku dizenteriju uzrokovanu bakterijom *Brachyspira hyodysenteriae* ili na bilo koje druge bakterijske vrste osim onih koje su navedene u indikacijama.

Linkomicin djeluje protiv gram-pozitivnih bakterija, nekih anaerobnih gram-negativnih bakterija i mikoplazmi. Slabo djeluje ili uopće ne djeluje protiv gram-negativnih bakterija kao što je *Escherichia coli*.

Spektinomycin je aminociklitolni antibiotik koji se dobiva iz bakterije *Streptomyces spectabilis*. Djeluje bakteriostatski i djelotvoran je protiv bakterije *Mycoplasma* spp i nekih gram-negativnih bakterija kao što je *E. coli*.

Mehanizam kojim peroralno primijenjen spektinomycin djeluje na patogene na sustavnoj razini unatoč slaboj apsorpciji nije potpuno jasan i može se djelomično zasnivati na neizravnim učincima na crijevnu floru.

Čini se da je raspodjela MIK-a za *E. coli* bimodalna, pri čemu znatan broj sojeva pokazuje visoke vrijednosti MIK-a. To može djelomično biti povezano s prirodnom (intrinzičnom) rezistencijom.

In vitro ispitivanja te klinički podatci o učinkovitosti pokazuju da je kombinacija linkomicina i spektinomicina djelotvorna protiv bakterije *Lawsonia intracellularis*.

Zbog tehničkih ograničenja teško je ispitati *in vitro* osjetljivost bakterije *Lawsonia intracellularis* i stoga podatci o statusu pogledu rezistencije u te vrste nisu dostupni.

Označavanje:

5. CILJANE VRSTE

Potrebno je izbrisati sva upućivanja na sve vrste peradi osim pilića kada je to primjenjivo.

Uputa o lijeku

Ako su sljedeće ciljane vrste već odobrene, potrebno je upotrijebiti tekst u nastavku koji se odnosi na odgovarajuću vrstu:

4. INDIKACIJA(E)

Svinje

Za liječenje i metafilaksu svinjske proliferativne enteropatije (ileitisa) uzrokovane bakterijom *Lawsonia intracellularis* i povezanih crijevnih patogena (*Escherichia coli*) osjetljivih na linkomicin i spektinomycin. Prije primjene proizvoda mora se utvrditi prisutnost bolesti u skupini.

Pilići

Za liječenje i metafilaksu kronične respiratorne bolesti (CRD) uzrokovane bakterijama *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli* koje su osjetljive na linkomicin i spektinomycin i povezane s niskom stopom smrtnosti.

Prije primjene proizvoda mora se utvrditi prisutnost bolesti u jatu.

7. CILJANE VRSTE

Potrebno je izbrisati sva upućivanja na sve vrste peradi osim pilića kada je to primjenjivo.

Ako su sljedeće ciljane vrste već odobrene, potrebno je upotrijebiti tekst u nastavku koji se odnosi na odgovarajuću vrstu:

8. DOZIRANJE ZA SVAKU VRSTU, PUT(EVI) I NAČIN PRIMJENE

Potrebno je izbrisati sva upućivanja na sustavnu/profilaktičku primjenu kada je to primjenjivo.

Za primjenu u vodi za piće.

Preporučene stope doziranja su:

Svinje: 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana.

Pilići: 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne težine/dan tijekom 7 dana.

Ako su sljedeće ciljane vrste već odobrene, primjenjuju se sljedeća razdoblja karencije:

10. RAZDOBLJE KARENCIJE

Svinje: Ispunjava se na nacionalnoj razini.

Pilići: Ispunjava se na nacionalnoj razini.

Nije odobrena primjena u konzumnih nesilica, uključujući pilenke namijenjene za konzumne nesilice.

Životinje se ne smiju klati za ljudsku hranu tijekom liječenja.

Za sve proizvode potrebno je dodati:

12. POSEBNO(A) UPOZORENJE(A)

Posebna upozorenja za svaku ciljanu vrstu:

U znatnom broju sojeva *E. coli* utvrđene su visoke vrijednosti MIK-a (minimalnih inhibitornih koncentracija) pri primjeni kombinacije linkomicina i spektinomicina. Ti sojevi mogu biti klinički rezistentni iako nije utvrđena točka prijeloma.

Zbog tehničkih ograničenja teško je ispitati *in vitro* osjetljivost bakterije *L. intracellularis* i stoga podatci o statusu u pogledu rezistencije na linkomicin i spektinomycin u te vrste nisu dostupni.

...