

Aneks I

Wykaz nazw, postaci farmaceutycznych, mocy weterynaryjnych produktów leczniczych, gatunków zwierząt, dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w państwach członkowskich

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 222 mg/g + 444,7 mg/g - Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine und Hühner	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Austria	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	Linkomycyna i spektynomycyna	5,5 g/kg 5,5 g/kg	Proszek do podawania z paszą	Świnie	Doustnie
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Proszek do podawania z paszą	Świnie	Doustnie
Belgia	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, drób	Doustnie
Belgia	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	Linkomycyna i spektynomycyna	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie	Doustnie
Bułgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	Linkomycyna i spektynomycyna	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury, indyki	Doustnie
Bułgaria	Kepto B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Bułgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie, kury	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Bułgaria	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg 444 mg	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Chorwacja	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	Linkomycyna i spektynomycyna	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Chorwacja	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Chorwacja	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	Linkomycyna i spektynomycyna	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie	Doustnie
Cypr	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	Linkomycyna i spektynomycyna	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Kury	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Cypr	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμικγμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Republika Czeska	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	LINCO – SPECTIN 22/22 mg/g premix pro medikaci krmiva	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Republika Czeska	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	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Republika Czeska	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	Linkomycyna i spektynomycyna	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Dania	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Proszek do podawania z paszą	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Dania	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	Linkomycyna i spektynomycyna	220 mg/g 440 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, drób	Doustnie
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444.7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Estonia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Francja	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	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444.7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Francja	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Linkomycyna i spektynomycyna	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Francja	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	Linkomycyna i spektynomycyna	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Francja	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	Linkomycyna i spektynomycyna	4,4 mg/g 4,4 mg/g	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Niemcy	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Proszek do podawania z paszą	Świnie	Doustnie
Niemcy	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 445 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Niemcy	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	Linkomycyna i spektynomycyna	227 mg/g 455 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Niemcy	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	Linkomycyna i spektynomycyna	227 mg/g 455 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Niemcy	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Grecja	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Grecja	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	Linkomycyna i spektynomycyna	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Kury (brojlery)	Doustnie
Grecja	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Grecja	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	Linkomycyna i spektynomycyna	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Kury (brojlery)	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Grecja	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	Linkomycyna i spektynomycyna	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury (brojlery)	Doustnie
Węgry	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	LincoSpectin SolPO 222/444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és házi tyúkok számára A.U.V.	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444.7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Węgry	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Irlandia	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	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444.7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Irlandia	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Włochy	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg 444,7 mg	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Włochy	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Włochy	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.	Linkomycyna i spektynomycyna	166,5 mg/g 333,5 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia lub mleku	Cielęta, prosięta, kury	Doustnie
Łotwa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Łotwa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Litwa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premiksas	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg,	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Litwa	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	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, drób	Doustnie
Litwa	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	Linkomycyna i spektynomycyna	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, drób (brojlery, pulardy) i indyki	Doustnie
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, drób	Doustnie
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Proszek do podawania z paszą	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	Linkomycyna i spektynomycyna	166.5 mg/g 333.5 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Prosięta, cielęta, kury	Doustnie
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	Linkomycyna i spektynomycyna	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie	Doustnie
Holandia	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	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444.7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Holandia	Zoetis B.V. Rivium Westlaan 74 2909 LD Capelle a/d Ijssel The Netherlands	LINCO-SPECTIN PREMIX voor varkens, REG NL 9708	Linkomycyna i spektynomycyna	22 mg/g 22 mg/g	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Polska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	Linkomycyna i spektynomycyna	222 g/kg 444 g/kg	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury gołębie, kaczki, indyki	Doustnie
Polska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Portugalia	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Portugalia	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	Linco-Spectin 100, 222 + 444,7 mg/g pó para administração na água de bebida para suínos e galinhas	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Portugalia	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	Linkomycyna i spektynomycyna	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Rumunia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie
Rumunia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	Linkomycyna i spektynomycyna	293,3 g/kg 293,3 g/kg	Premiks do sporządzania paszy leczniczej	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Rumunia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	Linkomycyna i spektynomycyna	33,3 g/150g 66,7 g/150g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury, indyki	Doustnie
Słowacja	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Słowacja	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	Linkomycyna i spektynomycyna	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, drób	Doustnie
Słowacja	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	Linkomycyna i spektynomycyna	166,50 mg/g 333,50 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Prosięta, kury	Doustnie
Słowenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	Linco Spectin 100 prášek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Linkomycyna i spektynomycyna	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, drób	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Słowenia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Hiszpania	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Hiszpania	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Hiszpania	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	Linkomycyna i spektynomycyna	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Hiszpania	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>	Linkomycyna i spektynomycyna	22 g/kg 22 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie

Państwo członkowskie UE/EOG	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa własna	Międzynarodowa niezastrzeżona nazwa	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Hiszpania	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444,7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Hiszpania	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg PREMEZCLA MEDICAMENTOSA</i>	Linkomycyna i spektynomycyna	11 g/kg 11 g/kg	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Wielka Brytania	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	Linkomycyna i spektynomycyna	222 mg/g 444.7 mg/g	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie
Wielka Brytania	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	Linkomycyna i spektynomycyna	2.2 % w/w 2.2 % w/w	Premiks do sporządzania paszy lecniczej	Świnie	Doustnie
Wielka Brytania	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	Linkomycyna i spektynomycyna	22.2 % w/w 44.4 % w/w	Proszek do podawania w wodzie do picia	Świnie, kury	Doustnie

Aneks II

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie naukowej oceny wszystkich weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną podawanych doustnie świniom i/lub drobiowi (zob. Aneks I)

1. Wstęp

Linkomycyna jest antybiotykiem linkozamidowym uzyskiwanym z bakterii *Streptomyces lincolnensis*, który hamuje syntezę białek. Linkozamidy uważa się za substancje o właściwościach bakteriostatycznych. Linkomycyna działa na bakterie Gram-dodatnie, niektóre bakterie Gram-ujemne beztlenowe i bakterie z rodzaju *Mycoplasma* spp.

Spektynomycyna jest antybiotykiem z grupy aminocyklitoli uzyskiwanym z bakterii *Streptomyces spectabilis*; wykazuje właściwości bakteriostatyczne i działa na niektóre Gram-ujemne bakterie tlenowe, Gram-dodatnie ziarniaki i bakterie z rodzaju *Mycoplasma* spp.

Istnieją trzy postacie farmaceutyczne zawierające połączenie linkomycyny i spektynomycyny przeznaczone do podawania doustnego u świń i drobiu: premiksy do sporządzania paszy leczniczej, proszki do podawania w paszy oraz proszki do podawania w wodzie do picia.

W wyniku procedury arbitrażowej (EMA/V/A/088)¹ na mocy art. 34 dyrektywy 2001/82/WE ujednolicono druki informacyjne dotyczące produktu Linco-Spectin 100, proszek do podawania w wodzie do picia świniom i kurom, zawierającego 222 mg linkomycyny i 444,7 mg spektynomycyny/g. Decyzja Komisji C(2014)5053 została wydana w dniu 11 lipca 2014 r.

W następstwie wyżej wymienionej procedury arbitrażowej na mocy art. 34 w odniesieniu do produktu Linco-Spectin 100 Belgia uznała, że w interesie Unii leży promowanie skutecznego i racjonalnego stosowania połączenia linkomycyny ze spektynomycyną w podawanych doustnie weterynaryjnych produktach leczniczych, a przez to ograniczenie ryzyka rozwoju oporności. Z tego względu w dniu 5 maja 2015 r. Belgia wszczęła procedurę na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, przeznaczonych do podawania doustnego u świń i/lub drobiu.

2. Omówienie dostępnych danych

Wskazania, dawkowanie i dane dotyczące pozostałości u świń

Dostępne są szeroko zakrojone dane dotyczące leczenia dyzenterii świń, wywoływanej przez *Brachyspira hyodysenteriae* i powiązane jelitowe drobnoustroje chorobotwórcze, oraz leczenia świńskiej enteropatii proliferacyjnej wywoływanej przez *Lawsonia intracellularis*.

Z dostarczonych danych wynika, że w połączeniu linkomycyny ze spektynomycyną wyłącznie linkomycyna działa na podstawowy czynnik przyczynowy dyzenterii świń, czyli na beztlenowego krętka *B. hyodysenteriae*, który wykazuje wrodzoną oporność na spektynomycynę. Ogólnie rzecz biorąc, nie istnieją istotne dane naukowe potwierdzające istnienie synergistycznej interakcji *in vitro* pomiędzy linkomycyną a spektynomycyną u *B. hyodysenteriae*, a większość autorów uważa, że korzyści ze stosowania połączenia ze spektynomycyną w leczeniu dyzenterii świń polegają raczej na rozszerzeniu spektrum na szerszy zakres organizmów, tj. spektynomycyna miałaby działać na współwystępujące drobnoustroje chorobotwórcze lub na bakterie jelitowe, stwarzając w jelicie warunki sprzyjające rozwojowi dyzenterii świń.

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

Z analizy danych dotyczących antybiotykooporności *in vitro* *B. hyodysenteriae* na linkomycynę wynika, że nawet jeśli występują różnice pomiędzy obszarami geograficznymi i uwzględnia się zmienność wynikającą z braku standardowych metod badań, wyraźnie widać, że zakres minimalnego stężenia hamującego (MIC) jest szeroki, a większość wyizolowanych szczepów cechuje się zwiększoną wartością MIC w populacji bakteryjnej w przypadku zmniejszonego występowania typu dzikiego (lub nawet jego braku). Dostępne dane nie umożliwiają określenia jasnego wzorca przebiegu zmian MIC w czasie. Przeprowadzono jednak próby określenia zależności pomiędzy wartościami MIC a wynikiem klinicznym, z użyciem ograniczonych danych klinicznych i/lub farmakokinetycznych (stężenie w treści okrężnicy). Dane te wskazują na to, że można jednak skutecznie leczyć zakażenia szczepami z pewnym poziomem zwiększenia MIC, z uzyskaniem korzystnego wyniku klinicznego. Wydaje się jednak, że dotyczy to mniejszości szczepów; jest to ponadto oparte na nielicznych danych i szeregu szacowań, przy czym do tej pory nie ustalono potwierdzonego klinicznego stężenia granicznego.

Szereg drobnoustrojów chorobotwórczych świń może się wiązać z zakażeniami *B. hyodysenteriae* i stanowi możliwe drobnoustroje docelowe dla spektynomycyny. Należą do nich w szczególności *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, i *Campylobacter spp.* U bakterii *E. coli* i *Salmonella* można oczekiwać wskaźników oporności wynoszących około 30–50%, na podstawie danych z badań *in vitro*. Niektóre szczepy mogą wykazywać naturalną oporność. U bakterii z rodzaju *Campylobacter* wykazywano zmienne, jednak potencjalnie wysokie wskaźniki oporności na linkomycynę; sytuacja może jednak być bardziej złożona, ponieważ te bakterie są również uważane za wrażliwe na spektynomycynę, w odniesieniu do której dostępnych jest niewiele danych.

Dostępne dane kliniczne wykazują, że połączenie, podawane w wodzie do picia w dawce 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg mc./doba przez 7 dni (tj. w ujednoliconej dawce produktu Linco-Spectin 100), wykazuje skuteczność kliniczną w leczeniu mieszanych zakażeń z udziałem *B. hyodysenteriae* i innych patogenów jelitowych będących celem działania spektynomycyny i że w tych sytuacjach wykazuje ono przewagę nad zawartymi w nim substancjami podawanymi pojedynczo. Powiązana etiologia *B. hyodysenteriae* i rola tej bakterii w patogenezie nie zostały jednak w pełni wyjaśnione i w tych badaniach nie przeprowadzono późniejszej obserwacji bakteriologicznej. Co najistotniejsze, badania te są bardzo stare (zostały przeprowadzone w kontekście rozwoju i wprowadzania do obrotu omawianego połączenia ponad 40 lat temu), a antybiotykooporność *in vitro* szczepów *B. hyodysenteriae* nie jest znana. W związku z tym większość dostępnych danych klinicznych nie uwzględnia aktualnego stanu wrażliwości/oporności *in vitro* rozpatrywanych gatunków bakterii.

Przedłożono tylko jedno badanie nad stosowaniem premiksów do sporządzania paszy leczniczej zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną w leczeniu dyzenterii świń. Wyniki są korzystne, jednak leczenie miało charakter metafilaktyczny. Pewne nieliczne dane z piśmiennictwa dotyczące podawania samej linkomycyny w paszy wykazują niepowodzenia leczenia lub nawroty zakażenia. Czasy trwania leczenia nie zostały jasno określone, jednak wynosiły prawdopodobnie kilka tygodni. Ogólniej, leczenie premiksami do sporządzania paszy leczniczej i proszkami doustnymi do podawania z paszą świniom, zawierającymi połączenie linkomycyny ze spektynomycyną zgodnie z aktualnymi zaleceniami naraża docelowe drobnoustroje chorobotwórcze i inne bakterie na niskie dawki tych leków przez dłuższe okresy, co zwiększa ryzyko selekcji szczepów opornych.

Z tego względu, biorąc pod uwagę wysoki wskaźnik oporności *in vitro* wśród bakterii *B. hyodysenteriae*, a w mniejszym stopniu wśród możliwych powiązanych drobnoustrojów chorobotwórczych, łącznie z ograniczeniami dostępnych danych klinicznych, wydaje się, że w aktualnej sytuacji połączenie to może pozostawać skuteczne jedynie w mniejszości sytuacji terenowych i nie istnieje ugruntowane kryterium interpretacyjne ani standardowa metoda badania, które umożliwiłyby użytkownikowi przewidzenie skuteczności wobec *B. hyodysenteriae*. Tej podstawowej wątpliwości nie można rozstrzygnąć bez przeprowadzenia nowych badań klinicznych, w dobrze kontrolowanych

warunkach, obejmujących prawidłowe postawienie rozpoznania i dalszą obserwację rozpatrywanych bakterii chorobotwórczych, a także ustalenie ich antybiotykowrażliwości *in vitro*.

Z podobnych przyczyn, tj. ze względu na wysokie wskaźniki oporności *in vitro*, w 2014 r., w kontekście procedury arbitrażowej (EMA/V/A/100)² na mocy art. 35 dyrektywy 2001/82/WE w odniesieniu do weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających tylozynę do podawania doustnego w paszy lub w wodzie do picia świniom, CVMP zalecił usunięcie z druków informacyjnych wskazanie „dyszenteria świń wywołana przez *B. hyodysenteriae*”. Makrolid tylozyna jest blisko spokrewniony z linkozamidami i wiąże się miejscem na rybosomie częściowo pokrywającym się z miejscem ich wiązania. Ostatecznie stwierdzono, że większość wyizolowanych szczepów *Brachyspira* wykazuje oporność *in vitro* i że nie można się spodziewać, aby doustna tylozyna była wystarczająco skuteczna w leczeniu dyszenterii świń. Ogólnie uważa się, że stan oporności na tylozynę ściśle odpowiada stanowi oporności na linkomycynę ze względu na występowanie oporności krzyżowej (patrz np. dokument analityczny CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))³, chociaż obie te sytuacje nie są bezpośrednio porównywalne, ponieważ wartości MIC tylozyny są zasadniczo większe i mogą istnieć różnice stosowanych dawek i farmakokinetyki. Ta decyzja CVMP powinna zostać również uwzględniona w niniejszej procedurze arbitrażowej.

Wydaje się, że obecnie pleuromutyliny ciągle stanowią skuteczną alternatywę w leczeniu choroby, chociaż w kilku badaniach obserwacyjnych wykryto zwiększenia MIC uznane za alarmujące (patrz dokument analityczny CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))⁴. Pleuromutyliny również mają te same miejsca wiązania, co linkozamidy w rybosomalnym centrum peptydylotransferazy, przy czym powstały szczepy wykazujące oporność wielolekową (na pleuromutyliny, makrolidy i linkozamidy). Dodatkowo pewne mutacje w tym obszarze mogą powodować zwiększenie MIC zarówno pleuromutylin, jak i linkozamidów. W świetle powyższego chociaż można wyrazić zastrzeżenia co do tego, czy pleuromutyliny powinny pozostać jedyną grupą leków przeciwdrobnoustrojowych wskazanych do stosowania w dyszenterii świń, z drugiej strony stosowanie linkomycyny przeciwko szczepom o pośredniej antybiotykowrażliwości może się potencjalnie przyczynić do rozwoju oporności na pleuromutyliny w mechanizmie współselekcji.

CVMP uważa, że widoczne zwiększanie się wartości MIC wobec europejskich izolatów *B. hyodysenteriae* w odniesieniu do szczepów typu dzikiego wpływa na ocenę stosunku korzyści do ryzyka w przypadku ocenianej grupy produktów, ponieważ zjawiska tego nie wzięto pod uwagę w większości dostępnych badań skuteczności klinicznej, które przeprowadzono w ramach prac rozwojowych nad produktem. Nie było możliwe zaproponowanie potwierdzonych klinicznych stężeń granicznych, które umożliwiłyby przewidywanie skuteczności klinicznej w obecności słabo wrażliwych izolatów, które obecnie stanowią większość wyizolowanych szczepów. Uważa się, że wskazania związane z dyszenterią świń wywołaną przez *B. hyodysenteriae* i powiązane z tą bakterią drobnoustroje chorobotwórcze nie zostały w wystarczającym stopniu potwierdzone i że stosowanie produktu w takich warunkach wiąże się z ryzykiem niepowodzenia leczenia, które dodatkowo wiąże się z ryzykiem dalszej selekcji i współselekcji oporności.

Pomimo słabej aktywności *in vitro* substancji czynnych wobec *L. intracellularis*, która wynika z nielicznych dostępnych danych, wyniki względnie niedawnego wielośrodkowego badania terenowego potwierdzają skuteczność połączenia linkomycyny w dawce 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg

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 pleuromutitins 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

spektynomycyny/kg mc./doba przez 7 dni w wodzie do picia. Istnieją jedynie słabe dowody na to, że działanie na zakażenie *L. intracellularis* jest silniejsze niż w przypadku stosowanych pojedynczo substancji, a odpowiednich ról linkomycyny i spektynomycyny w kontekście zapalenia jelita krętego u świń nie potwierdzono w pełni. Możliwe, że substancje te działają synergistycznie, wpływają na inne miejsca (wewnątrz- i zewnątrzkomórkowo) lub działają poprzez wywieranie wpływu na współistniejące warunki flory jelitowej. Dane z pilotażowego badania prowokacyjnego wskazują na skuteczność w leczeniu enteropatii proliferacyjnej związanej z ogniskiem zachorowań na kolibakteriozę, chociaż badanie nie było formalnie zaprojektowane jako mające na celu ocenę skuteczności wobec *E. coli*.

Z tego względu, zważywszy na spektrum aktywności połączenia, ogólne uwarunkowania patogenyzy proliferacyjnej enteropatii świń oraz dostępne dane kliniczne, uważa się, że wskazanie do stosowania w leczeniu i zapobieganiu proliferacyjnej enteropatii świń (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez *L. intracellularis* oraz przez powiązane patogeny jelitowe (*E. coli*) w dawce 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny /kg mc./doba przez 7 dni w wodzie do picia, zatwierdzone w trakcie procedury arbitrażowej na mocy art. 34 (EMA/V/A/088) w odniesieniu do produktu Linco-Spectin 100, jest uzasadnione.

Przedstawiono jedno jednośrodkowe badanie dotyczące stosowania leku w paszy, w którym wykazano jego korzystne działanie w przypadku proliferacyjnej enteropatii świń, jednak zastosowano w nim samą linkomycynę w wysokiej dawce w porównaniu z dawkami stosowanymi w połączeniu.

Nie przedstawiono odpowiednich danych dotyczących skuteczności lub nawet żadnych danych w odniesieniu do pozostałych wskazań zatwierdzonych obecnie w przypadku ocenianej grupy produktów.

Większość dostępnych danych dotyczących skuteczności klinicznej odnosi się do podawania połączenia w postaci proszku do podawania w wodzie do picia; stanowią one podstawę ujednoczonego schematu dawkowania 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg mc./doba przez 7 dni w przypadku produktu Linco-Spectin 100, zatwierdzonego w trakcie procedury arbitrażowej na mocy art. 34 (EMA/V/A/088).

Przedstawiono bardzo ograniczone dane lub nie przedstawiono danych potwierdzających stosowanie premiksów do sporządzania paszy leczniczej i proszków doustnych do podawania z paszą, zawierających linkomycynę i spektynomycynę. Podawanie linkomycyny i spektynomycyny z paszą dla zwierząt jest obecnie zalecane we względnie niskich dawkach i przez wydłużone okresy (około 1–2,5 mg obu substancji czynnych łącznie na kg mc. (czyli od 10% do 25% dawki dobowej proszków do podawania w wodzie do picia) przez względnie długi okres 21 dni). Stosowanie tej niskiej dawki przez dłuższe okresy wiąże się z wysokim ryzykiem selekcji szczepów opornych na substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym wśród bakterii chorobotwórczych i komensalnych oraz z wysokim ryzykiem niepowodzenia leczenia.

Dane dotyczące pozostałości przedstawione w odniesieniu do proszków do stosowania w wodzie do picia nie kwestionują okresów karencji zatwierdzonych indywidualnie w odniesieniu do każdego produktu w przypadku dawek 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg mc./doba, przez 7 dni. Również dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie wskazują na ryzyko przekroczenia MRL. Z tego względu Komitet uznał, że nie ma konieczności zmiany aktualnie zatwierdzonych okresów karencji w odniesieniu do mięsa świń i podrobów w przypadku produktów objętych niniejszą procedurą.

Wskazania, dawkowanie i dane dotyczące pozostałości u kur

Dostępne dane dotyczące antybiotykowrażliwości *in vitro* wskazują na to, że spektynomycyna i linkomycyna mogą działać synergistycznie na mykoplazmy ptaków, takie jak *M. gallisepticum*. W przypadku tych gatunków bakteryjnych brak jest danych wskazujących na istnienie istotnej populacji odpornej lub na narastającą oporność. Spektynomycyna działa na ptasie *E. coli*, z obserwowanymi

współczynnikami oporności *in vitro* wynoszącymi poniżej 20%. Spektynomycyna działa również na *Salmonella* spp., a oba związki działają na *Campylobacter* spp.

W szeregu starych badań z użyciem modeli prowokacyjnych wykazano skuteczność połączenia, podawanego w wodzie do picia, u kur zakażonych *M. gallisepticum* i/lub *E. coli* lub *M. synoviae*. Chociaż dawki są wyrażone jedynie jako stężenia w wodzie, można oszacować, że optymalne dawki zamykają się w zakresie od 75 do 300 mg obu substancji czynnych łącznie /kg mc. W tych badaniach nie wykazano wyraźnie przewagi połączenia nad spektynomycyną stosowaną pojedynczo.

Przedstawiono również szereg starych badaniach terenowych, w których oceniano wpływ leczenia ogólnego na parametry zootechniczne stad w porównaniu z kontrolą dodatnią. Wydaje się, że w tych badaniach leczenie stosowano prewencyjnie w sposób nieswoisty, może nawet jako stymulator wzrostu. Typowy schemat dawkowania w tych badaniach obejmuje pierwszą fazę wynoszącą około 150 mg obu substancji czynnych łącznie/kg mc./doba i drugą fazę wynoszącą około 50 mg obu substancji czynnych łącznie/kg mc./doba. Prawdopodobnie na początku produkt był opracowywany i stosowany w ten sam sposób – jako stymulator wzrost i w celu zapobiegania umieralności i pogorszeniu parametrów zootechnicznych.

W randomizowanym, zaślepionym badaniu prowokacyjnym z kontrolą ujemną u kur stosowano proszek do podawania w wodzie do picia zawierający połączenie linkomycyny z spektynomycyną w leczeniu indukowanego zakażenia *E. coli* i *M. gallisepticum* oraz łącznego zakażenia *E. coli* plus *M. gallisepticum*. W tym badaniu wykazano, że ogólnie rzecz biorąc, połączenie z linkomycyną powoduje istotną statystycznie poprawę ocenianych klinicznych, patologicznych i bakteriologicznych punktów końcowych w modelu doświadczalnym zakażenia aerozolu, gdy jest stosowane w dawce 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg mc. (50 mg obu substancji czynnych łącznie/kg mc.) na dobę przez 7 dni. Bakterie były często ponownie izolowane u leczonych zwierząt, a w przypadku *E. coli* zmniejszenie odsetka zwierząt z wynikiem dodatnim nie jest statystycznie istotne. Trudno jest to jednak zinterpretować w aspekcie skuteczności terenowej, ponieważ badanie było oparte na modelu eksperymentalnego zakażenia. Ponadto indukowane w badaniu objawy kliniczne można uznać za jedynie umiarkowane, ponieważ nie doszło do padnięć zwierząt, a punktacje oceny klinicznej były dość niskie.

Przed wszystkim na podstawie tego drugiego badania eksperymentalnego uważa się, że wskazanie związane z przewlekłą chorobą układu oddechowego (CRD) u kur wywołaną przez *M. gallisepticum* i *E. coli*, wiążącą się z niskim wskaźnikiem umieralności, i odpowiedni schemat dawkowania 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg mc. (50 mg obu substancji czynnych łącznie/kg mc.) na dobę przez 7 dni, zatwierdzony w trakcie procedury arbitrażowej na mocy art. 34 (EMA/V/A/088) w przypadku produktu Linco-Spectin 100, są uzasadnione jako jedyne potwierdzone wskazanie do stosowania i dawkowanie u kur. Z dostępnych informacji wynika, że wskaźniki oporności u docelowych bakterii są względnie niskie i nic nie wskazuje na to, aby miały się zwiększać. Usunięcie kur jako jednego z gatunków docelowych z druków informacyjnych dotyczących rozpatrywanych produktów może doprowadzić do zwiększonego stosowania tych substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które obecnie uważa się za mające nawet jeszcze bardziej krytyczne znaczenie ze względu na konsekwencje w postaci selekcji szczepów opornych i skutki dla zdrowia publicznego, takich jak fluorochinolony.

Z właściwości farmakokinetycznych spektynomycyny wiadomo, że jedynie pomijalne ilości wchłaniają się z jelit i że w żadnym wypadku jej stężenie we krwi nie osiąga poziomu MIC. Dodatkowo spektynomycyna jest polarna i nie przenika łatwo przez błony, aby ulec dystrybucji do kompartmentu wewnątrzkomórkowego. Istnieją jednak dane (z laboratoryjnych badań klinicznych) wskazujące na jej skuteczność kliniczną wobec *E. coli*, które bytują w układzie oddechowym i przeniknęły do organizmu

przez układ oddechowy, oraz wobec mykoplazm powodujących zakażenia wewnątrzkomórkowe. Na podstawie badań *in vitro* istnieją pewne hipotezy, że w jelicie powstawał metabolit lub produkt rozkładu spektynomycyny, który mógł dotrzeć do miejsca zakażenia i uniemożliwić *E. coli* przyleganie do śluzówki układu oddechowego. Nie zostały one jednak potwierdzone i nie wykazano, aby spektynomycyna ulegała metabolizmowi u jakiegokolwiek gatunku, a z danych farmakokinetycznych wynika, że większość dawki terapeutycznej można odzyskać z kału i moczu. Prawdopodobnym wyjaśnieniem mechanizmu działania spektynomycyny na *E. coli* w układzie oddechowym jest raczej pośredni wpływ na florę jelitową, prowadzący do zmniejszenia wydalania bakterii do środowiska. Z tego względu, chociaż ogółem połączenie linkomycyny ze spektynomycyną okazało się skuteczne klinicznie w leczeniu zakażeń *E. coli* u kur, w punkcie 5.1 Właściwości farmakodynamiczne ChPL należy umieścić odpowiednie zdanie na temat braku wchłaniania spektynomycyny w jelitach.

Z piśmiennictwa dotyczącego produktu należy usunąć wszystkie wskazania i zalecenia dotyczące dawkowania, które odnoszą się do systematycznej prewencji u zdrowych zwierząt lub do utrzymywania stałego stężenia substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym w wodzie do picia, związane ze zmiennym i niekontrolowanym narażeniem na te substancje.

Nie przedstawiono danych uzasadniających stosowanie premiksów do sporządzania paszy leczniczej u kur.

Dane dotyczące pozostałości przedstawione w odniesieniu do proszków do stosowania w wodzie do picia nie kwestionują okresów karencji zatwierdzonych indywidualnie w odniesieniu do każdego produktu w przypadku dawek 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg mc./doba, przez 7 dni. Również dane z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie wskazują na ryzyko przekroczenia MRL. Z tego względu nie ma konieczności zmiany aktualnie zatwierdzonych okresów karencji w przypadku ocenianych produktów.

Wskazania, dawkowanie i dane dotyczące pozostałości u gatunków drobiu innych niż kury

Podczas procedury arbitrażowej na mocy art. 34 (EMA/V/A/088) dotyczącej produktu Linco-Spectin 100 przedstawione ograniczone dane dotyczące skuteczności i brak danych dotyczących pozostałości nie doprowadziły do opracowania ujednoczonych wskazań do stosowania u gatunków drobiu innych niż kury. W ramach tego arbitrażu nie przedstawiono dalszych danych, które potwierdziłyby słuszność jakichkolwiek wskazań u innych gatunków drobiu niż kury.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W świetle dostępnych danych dotyczących antybiotyko-wrażliwości *in vitro* i danych klinicznych dotyczących świń wydaje się, że połączenie jest teoretycznie uzasadnione ze względu na jego rozszerzone spektrum działania, w przypadku dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* i powiązane patogeny jelitowe wrażliwe na spektynomycynę. Jego wartość dodaną ponad stosowanie pojedynczych substancji w tym kontekście wykazano w starych badaniach klinicznych, jednak z ograniczeniami na poziomie bakteriologicznych kryteriów włączenia i dalszej obserwacji bakteriologicznej. Tak czy inaczej dostępne dane dotyczące antybiotyko-wrażliwości *in vitro* wskazują na to, że spodziewane korzyści uległy obecnie znacznemu zmniejszeniu z powodu szybkiego i szeroko zakrojonego wzrostu MIC u *B. hyodysenteriae*. Chociaż niektóre ogniska zakażeń dalej będą leczone z wystarczającą skutecznością w aktualnej sytuacji terenowej, uważa się, że ryzyko niepowodzenia leczenia i opóźnienia skutecznego leczenia pleuromutylinami, z uwagi na wysokie wskaźniki oporności *in vitro* i wysoką niepewność co do powiązanego wyniku klinicznego, przeważa nad korzyścią kliniczną w przypadku mniejszości ognisk terenowych. Dodatkowo stosowanie produktu w takich warunkach wiąże się z ryzykiem dalszej selekcji lub współselekcji oporności. Zawarte w ChPL ostrzeżenia informujące użytkownika o stanie oporności nie zostały uznane za wystarczające do minimalizacji tego

ryzyka, w szczególności ze względu na brak kryteriów interpretacyjnych i standardowych metod badania antybiotykowrażliwości. Z tego względu stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem rozpatrywanej grupy produktów w leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* uznaje się za niekorzystny ze względu na rozwój nabytej oporności i wysoki stopień niepewności co do jej wpływu na skuteczność *in vivo*. Wskazania do stosowania w leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez *B. hyodysenteriae* nie można utrzymać i należy je usunąć.

Jeśli chodzi o proszki do stosowania w wodzie do picia, zawierające połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, przeznaczone do doustnego podawania świnom w dawce 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg mc. (10 mg substancji czynnych łącznie/kg mc.) na dobę przez 7 dni, są one uważane za skuteczne w przypadkach enteropatii proliferacyjnej świń wywołanej przez *L. intracellularis* i ewentualne drobnoustroje powiązane, do których należy *E. coli*. W drukach informacyjnych produktu należy uwzględnić ryzyko możliwego rozwoju szczepów wykazujących oporność *in vitro*.

W przypadku kur proszki do stosowania w wodzie do picia, zawierające połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, podawane w dawce 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg mc. (50 mg substancji czynnych łącznie/kg mc.) na dobę przez 7 dni, są uważane za skuteczne w przypadkach CRD wywołanej przez *M. gallisepticum* i *E. coli*, związanej z niskim wskaźnikiem umieralności. Usunięcie kur jako jednego z gatunków docelowych z druków informacyjnych dotyczących rozpatrywanych produktów może doprowadzić do zwiększonego stosowania tych substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które obecnie uważa się za mające nawet jeszcze bardziej krytyczne znaczenie ze względu na konsekwencje w postaci selekcji szczepów opornych i skutki dla zdrowia publicznego, takich jak fluorochinolony.

Obecnie zaleca się stosowanie premiksów do sporządzania paszy leczniczej lub proszków do podawania z paszą, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną we względnie niskich dawkach i przez dłuższy okres czasu, co oznacza ich stosowanie w celu stymulacji wzrostu. W przypadku takiego stosowania nie uzyskano istotnych danych naukowych dowodzących skuteczności leczenia lub powiązanej metafilaktyki, z tego względu istnieje również wysokie ryzyko selekcji oporności i niepowodzenia leczenia. Ponieważ są dostępne preparaty do podawania w wodzie do picia, które są zalecane w krótszych kursach leczenia na podstawie wystarczających danych dotyczących skuteczności, uznano, że ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem premiksów do sporządzania paszy leczniczej i proszków do podawania z paszą, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną jest niekorzystny, w związku z czym należy wycofać pozwolenia na dopuszczenie tych produktów do obrotu.

Stosowanie wszelkich innych produktów niż proszki do podawania w wodzie do picia wiąże się z ryzykiem niepowodzenia leczenia i rozwoju oporności u bakterii chorobotwórczych i komensalnych w wyniku niepotrzebnego lub niewystarczającego narażenia na substancje o działaniu przeciwdrobnoustrojowym, które nie jest niwelowane przez wykazane korzyści.

Z tego względu ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem weterynaryjnych produktów leczniczych zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną w postaci proszków do podawania w wodzie do picia pozostaje korzystny i druki informacyjne należy zmienić zgodnie ze zmianami zalecanymi w Aneksie III.

Podstawy do wycofania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu premiksów do sporządzania paszy leczniczej i proszków do podawania z paszą, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną oraz zmiana pozwoleń na dopuszczenie do obrotu proszków do stosowania w wodzie do picia, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną

Zważywszy, że

- CVMP uznał, że stosowanie premiksów do sporządzania paszy leczniczej, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, jest poparte niewystarczającymi danymi klinicznymi, a obecnie zalecane schematy dawkowania wiążą się ze zwiększonym ryzykiem selekcji i rozwoju oporności ze względu na narażenie na niskie stężenia substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym przez przedłużone okresy, ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem takich postaci produktów uznano za niekorzystny;
- CVMP uznał, że stosowanie proszków do podawania w paszy, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, nie jest poparte żadnymi danymi, a obecnie zalecane schematy dawkowania wiążą się ze zwiększonym ryzykiem selekcji i rozwoju oporności ze względu na narażenie na niskie stężenia substancji o działaniu przeciwdrobnoustrojowym przez przedłużone okresy, ogólny stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem takich postaci produktów uznano za niekorzystny;
- CVMP uznał, że na podstawie dostępnych danych dotyczących proszków do podawania w wodzie do picia, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, ogólny stosunek korzyści do ryzyka jest korzystny i należy zmienić druki informacyjne dotyczące produktów w sposób określony w Aneksie III;

CVMP zalecił wycofanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu premiksów do sporządzania paszy leczniczej i proszków do podawania w paszy świniom i/lub kurom, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, w sposób przedstawiony w Aneksie I.

Ponadto CVMP zalecił wprowadzenie poprawek w treści pozwoleń na dopuszczenie do obrotu proszków do podawania w wodzie do picia, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, przeznaczonych do podawania doustnie świniom i/lub kurom (patrz Aneks I), w celu zmiany treści charakterystyk, oznakowania i ulotek dołączanych do opakowania produktów leczniczych weterynaryjnych zgodnie z zaleconymi zmianami w drukach informacyjnych określonymi w Aneksie III.

Aneks III

Poprawki w odpowiednich punktach charakterystyki, oznakowania i ulotki informacyjnej produktu leczniczego weterynaryjnego, dotyczące wszystkich proszków do podawania w wodzie do picia, zawierających połączenie linkomycyny ze spektynomycyną, przeznaczonych do podawania doustnie świniom i/lub kurom

Charakterystyka produktu leczniczego weterynaryjnego

4.1 Docelowe gatunki zwierząt

Usunąć, o ile dotyczy, wszelkie odwołania do jakichkolwiek gatunków drobiu innych niż kury.

O ile następujące docelowe gatunki zwierząt zostały już zatwierdzone, należy użyć poniższych sformułowań dotyczących określonego gatunku:

4.2 Wskazówki stosowania, określające gatunki docelowe

Świnie

Leczenie i metafilaktyka świńskiej enteropatii proliferacyjnej (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez *Lawsonia intracellularis* oraz przez powiązane patogeny jelitowe (*Escherichia coli*) wrażliwe na linkomycynę i spektynomycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w grupie.

Kury

Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego (CRD) wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli* wrażliwe na linkomycynę i spektynomycynę, związanej z niskim wskaźnikiem umieralności.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

W przypadku wszystkich produktów należy dodać:

4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

W przypadku istotnej części szczepów *E. coli* wartości MIC (minimalnego stężenia hamującego) połączenia linkomycyna-spektynomycyna są wysokie i bakterie te mogą być klinicznie odporne, chociaż nie określono stężenia granicznego.

Ze względu na ograniczenia techniczne istnieją trudności z badaniem antybiotyko-wrażliwości *L. intracellularis* w warunkach *in vitro*, w związku z czym brakuje danych na temat stanu oporności tego gatunku na linkomycynę-spektynomycynę.

O ile następujące docelowe gatunki zwierząt zostały już zatwierdzone, należy użyć poniższych sformułowań dotyczących określonego gatunku:

4.9 Dawkowanie i droga(i) podawania

Usunąć, o ile dotyczy, wszelkie odwołania do systematycznego/profilaktycznego stosowania.

Do podawania w wodzie do picia.

Zalecane wielkości dawkowania są następujące:

Świnie: 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg mc./doba, przez 7 dni.

Kury: 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg mc./doba, przez 7 dni.

O ile następujące docelowe gatunki zwierząt zostały już zatwierdzone, obowiązują następujące okresy karencji:

4.11 Okres(-y) karencji

Świnie: Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Kury: Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Produkt nie jest dopuszczony do stosowania u ptaków znoszących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym u piskląt służących do odnowy stada, które mają w przyszłości składać jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

W trakcie leczenia zwierzęta nie mogą być poddawane ubojowi w celu spożycia przez ludzi.

W przypadku wszystkich produktów należy dodać poniższy fragment i usunąć istniejący tekst:

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Usunąć we wszystkich miejscach, gdzie będzie to miało zastosowanie, odwołania do dezynterii świń wywołanej przez *Brachyspira hyodysenteriae* lub przez gatunki bakteryjne inne niż wymienione we wskazaniach.

Linkomycyna działa na bakterie Gram-dodatnie, niektóre bakterie Gram-ujemne beztlenowe i mykoplazmy. Nie działa lub wywiera słabe działanie na bakterie Gram-ujemne, takie jak *Escherichia coli*.

Spektynomycyna jest antybiotykiem z grupy aminocyklitolu uzyskiwanym z bakterii *Streptomyces spectabilis*, wykazuje właściwości bakteriostatyczne i działa na *Mycoplasma* spp. oraz na niektóre bakterie Gram-ujemne, takie jak *E. coli*.

Mechanizm działania spektynomycyny podanej doustnie na drobnoustroje chorobotwórcze na poziomie ogólnoustrojowym pomimo niskiego stopnia wchłaniania nie został w pełni wyjaśniony i może częściowo wynikać z pośredniego oddziaływania na florę jelitową.

W przypadku *E. coli* rozkład MIC wydaje się być bimodalny, z istotną liczbą szczepów wykazujących wysokie wartości MIC; może to częściowo odpowiadać naturalnej (wrodzonej) oporności.

Dane z badań *in vitro* oraz dotyczące skuteczności klinicznej wskazują na to, że połączenie linkomycyny ze spektynomycyną działa na *Lawsonia intracellularis*.

Ze względu na ograniczenia techniczne istnieją trudności z badaniem antybiotykowrażliwości *Lawsonia intracellularis* w warunkach *in vitro*, w związku z czym brakuje danych na temat stanu oporności tego gatunku.

Etykieta:

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Usunąć, o ile dotyczy, wszelkie odwołania do jakichkolwiek gatunków drobiu innych niż kury.

Ulotka informacyjna

O ile następujące docelowe gatunki zwierząt zostały już zatwierdzone, należy użyć poniższych sformułowań dotyczących określonego gatunku:

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie

Leczenie i metafilaktyka świńskiej enteropatii proliferacyjnej (zapalenia jelita krętego) wywołanej przez *Lawsonia intracellularis* oraz przez powiązane patogeny jelitowe (*Escherichia coli*) wrażliwe na linkomycynę i spektynomycynę.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w grupie.

Kury

Leczenie i metafilaktyka przewlekłej choroby układu oddechowego (CRD) wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli* wrażliwe na linkomycynę i spektynomycynę, związanej z niskim wskaźnikiem umieralności.

Przed zastosowaniem produktu należy potwierdzić obecność choroby w stadzie.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Usunąć, o ile dotyczy, wszelkie odwołania do jakichkolwiek gatunków drobiu innych niż kury.

O ile następujące docelowe gatunki zwierząt zostały już zatwierdzone, należy użyć poniższych sformułowań dotyczących określonego gatunku:

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA (-I) I SPOSÓB PODANIA

Usunąć, o ile dotyczy, wszelkie odwołania do systematycznego/profilaktycznego stosowania.

Do podawania w wodzie do picia.

Zalecane wielkości dawkowania są następujące:

Świnie: 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg mc./doba, przez 7 dni.

Kury: 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg mc./doba, przez 7 dni.

O ile następujące docelowe gatunki zwierząt zostały już zatwierdzone, obowiązują następujące okresy karencji:

10. OKRES KARENCJI

Świnie: Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Kury: Do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Produkt nie jest dopuszczony do stosowania u ptaków znoszących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi, w tym u piskląt służących do odnowy stada, które mają w przyszłości składać jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi.

W trakcie leczenia zwierzęta nie mogą być poddawane ubojowi w celu spożycia przez ludzi.

W przypadku wszystkich produktów należy dodać:

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt:

W przypadku istotnej części szczepów *E. coli* wartości MIC (minimalnego stężenia hamującego) połączenia linkomycyna-spektynomycyna są wysokie i bakterie te mogą być klinicznie odporne, chociaż nie określono stężenia granicznego.

Ze względu na ograniczenia techniczne istnieją trudności z badaniem antybiotykowrażliwości *L. intracellularis* w warunkach *in vitro*, w związku z czym brakuje danych na temat stanu oporności tego gatunku na linkomycynę-spektynomycynę.

...