

## **Priloga I**

**Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravil za uporabo v veterinarski medicini, živalskih vrst, poti uporabe in imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom v državah članicah**

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Avstrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstrasse 1 1210 Wien Austria	Linco-Spectin 22 / 22 mg/g - Arzneimittelvormischung zur Herstellung von Fütterungsarzneimitteln für Schweine	linkomicin in spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Avstrija	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 in spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Avstrija	Animed Service AG Liebochstrasse 9 8143 Dobl Austria	Lincomycin-Spectinomycin 1,1% "Animed Service" - Pulver zum Eingeben für Schweine	linkomicin in spektinomicin	5,5 g/kg 5,5 g/kg	prašek za dajanje v krmo	prašiči	peroralno
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	linkomicin in spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 22 + 22	linkomicin in spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	prašek za dajanje v krmo	prašiči	peroralno
Belgija	KELA N.V. Sint Lenaartseweg 48 2320 Hoogstraten Belgium	Spectoliphen 100	linkomicin in spektinomycin	222 mg/g 444 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, perutnina	peroralno
Belgija	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycine-Spectinomycine VMD Pulvis	linkomicin in spektinomycin	33,3 g/150 g 66,6 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči	peroralno
Bolgarija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100, powder for oral solution	linkomicin in spektinomycin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci, purani	peroralno
Bolgarija	Kepro B.V. Maagdenburgstraat 17 7421 ZE Deventer The Netherlands	L.S.POWDER WSP	linkomicin in spektinomycin	222 mg/g 444 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Bolgarija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linko-spectin 44 premix	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči, piščanci	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmaceutska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Bolgarija	Zavet AD Ul. Kiril I Metodiy No. 5 Zavet Bulgaria	Lincomycin 222 Spectinomycin 444 WSP	linkomicin in spektinomicin	222 mg 444 mg	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Hrvaška	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 100	linkomicin in spektinomicin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Hrvaška	Zoetis Netherlands Holdings B.V. Podružnica Zagreb za promidžbu Petra Hektorovića 2 10000 Zagreb Croatia	LINCO-SPECTIN 44	linkomicin in spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Hrvaška	Vet Consulting d.o.o. Matije Gupca 42 43500 Daruvar Croatia	L-SPEC 100 S	linkomicin in spektinomicin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči	peroralno
Ciper	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 in spektinomicin	33.3 g/150 g 66.7 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	piščanci	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmaceutska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Ciper	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN 44 PREMIX POWDER, πρόμικμα για φαρμακούχο ζωοτροφή	linkomicin in spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
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 in spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	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 domácého	linkomicin in spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Češka	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE plv. sol.	linkomicin in spektinomicin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Danska	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	linkomicin in spektinomicin	22 mg/g 22 mg/g	prašek za dajanje v krmo	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Danska	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4 FI-003300 Helsinki Finland	Linco-spectin Vet	linkomicin in spektinomycin	220 mg/g 440 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, perutnina	peroralno
Estonija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	linkomicin in spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Estonija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	linkomicin in spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Francija	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	linkomicin in spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Francija	Deltavit Zone D'Activites Du Bois De Teillay 35150 Janze France	PM 27 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	linkomicin in spektinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Francija	Sogeval 200 Avenue de Mayenne Zone Industrielle des Touches 53000 Laval France	CONCENTRAT V061 LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC	linkomicin in spektinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Francija	Qalian 34 rue Jean Monnet ZI d'Etriche 49500 SEGRE France	LINCOMYCINE 4.4 SPECTINOMYCINE 4.4 PORC FRANVET	linkomicin in spektinomycin	4,4 mg/g 4,4 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Nemčija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Top	linkomicin in spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	prašek za dajanje v krmo	prašiči	peroralno
Nemčija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstrasse 1 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin Pulver	linkomicin in spektinomycin	222 mg/g 445 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Nemčija	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	Pyanosid Pulver	linkomicin in spektinomycin	227 mg/g 455 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Nemčija	Kon-Pharma GmbH Senator-Bauer-Str. 34 D-30625 Hannover Germany	Lincomycin-Spectinomycin Pulver	linkomicin in spektinomycin	227 mg/g 455 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Nemčija	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germany	Lincospectin 44 Premix	linkomicin in spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Grčija	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Grčija	PROVET AE 19300, Aspropyrgos Attikis Greece	LINCOVET-S WSP	linkomicin in spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	piščanci (brojlerji)	peroralno
Grčija	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Grčija	Zoetis Hellas SA 253-255 Messogeion Ave 15451 Neo Psychiko Athens Greece	LINCO-SPECTIN	linkomicin in spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	piščanci (brojlerji)	peroralno



<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Grčija	AVICO AE 2 Km Paiania-Spata Av 1902 Paiania Attiki Greece	MICOSPECTONE	linkomicin in spektinomycin	16,65 g/100 g 33,35 g/100 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci (brojlerji)	peroralno
Madžarska	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 in spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Madžarska	Zoetis Hungary Kft. 1123 Budapest Alkotás u. 53. Hungary	Linco-Spectin 44 gyógypremix A.U.V.	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
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 in spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Irska	Zoetis Ireland Limited 25/28 North Wall Quay Dublin 1 Ireland	Linco-Spectin Premix for medicated feed.	linkomicin in spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Italija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 222/444,7 mg/g	linkomicin in spektinomycin	222 mg 444,7 mg	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Italija	Zoetis Italia S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italy	Lincospectin 44 mg/g	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	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 in spektinomycin	166,5 mg/g 333,5 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje/mleko	teleta, prašički, piščanci	peroralno
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 44 Premix	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Latvija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	linkomicin in spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Litva	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44 vaistinis premiksas	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg,	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmaceutska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
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 in spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, perutnina	peroralno
Litva	Bela-Pharm GmbH & Co.KG Lohner Str. 19 49377 Vechta Germany	PYANOSID, geriamieji milteliai	linkomicin in spektinomicin	33,3 g/146,36 g 66,7 g/146,36 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, perutnina (brojlerji, mlade kokoši) in purani	peroralno
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	linkomicin in spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, perutnina	peroralno
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 22 + 22 premix	linkomicin in spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanicą	prašiči	peroralno
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la- Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 44	linkomicin in spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	prašek za dajanje v krmo	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Malta	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	Micospectone	linkomicin in spektinomycin	166.5 mg/g 333.5 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašički, teleta, piščanci	peroralno
Malta	V.M.D. nv Hoge Mauw 900 2370 Arendonk Belgium	Lincomycin-spectinomycin VMD Pulvis	linkomicin in spektinomycin	33.3 g/150 g 66.6 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči	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 in spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	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 in spektinomycin	22 mg/g 22 mg/g	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin 100	linkomicin in spektinomycin	222 g/kg 444 g/kg	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, kokoši, golobi, race, purani	peroralno
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17 B 02-676 Warszawa Poland	Linco-Spectin Premix	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Portugalska	Zoetis Portugal Lda. Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 44 pré-mistura medicamentosa para Suínos	linkomicin in spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Portugalska	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 in spektinomicin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Portugalska	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	Lismay Premix, Pré-mistura medicamentosa para alimento medicamentoso	linkomicin in spektinomicin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Romunija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 44	linkomicin in spektinomicin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Romunija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 880	linkomicin in spektinomicin	293,3 g/kg 293,3 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Romunija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ United Kingdom	Linco-Spectin 100	linkomicin in spektinomycin	33,3 g/150g 66,7 g/150g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci, purani	peroralno
Slovaška	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 44 g/kg premix na medikáciu krmiva	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Slovaška	Zoetis Česká republika s.r.o. Stroupežnického 17 150 00 Praha 5 Czech Republic	Linco-Spectin 100 prášok na perorálny roztok	linkomicin in spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, perutnina	peroralno
Slovaška	FATRO S.p.A. Via Emilia, 285 40064 Ozzano Emilia (BO) Italy	MICOSPECTONE 166,5 mg + 333,5 mg prášok na perorálny roztok	linkomicin in spektinomycin	166,50 mg/g 333,50 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašički, piščanci	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 in spektinomycin	33,3 g/150 g 66,7 g/150 g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, perutnina	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Slovenija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco Spectin 44 predmešanica za zdravilno krmno mešanico za prašiče	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	Laboratorios Ovejero S.A. Ctra. León-Vilecha, 30 24192 León Spain	HEMOENTEROL PREMEZCLA MEDICAMENTOSA	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	SUPER ´S DIANA, S.L Ctra. C-17, km 17 Parets del Valles 08150 Barcelona Spain	LINCOTRIMEX-PREMIX	linkomicin in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	Laboratorios Maymó, S.A. Via Augusta, 302 08017 Barcelona Spain	LISMAY PREMIX	linkomicin in spektinomycin	440 g/1.5 kg 440 g/1.5 kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Španija	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 in spektinomycin	22 g/kg 22 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno

<b>Država članica EU/EGP</b>	<b>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Ime</b>	<b>Mednarodno nelastniško ime (INN)</b>	<b>Jakost</b>	<b>Farmacevtska oblika</b>	<b>Živalska vrsta</b>	<b>Pot uporabe zdravila</b>
Španija	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa, 20B Parque Empresarial La Moraleja Alcobendas 28108 Spain	LINCO-SPECTIN 100	linkomicin in spektinomycin	222 mg/g 444,7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Španija	MEVET, S.A. Poligono Industrial El Segre Parc. 409-410 25191 Lérida Spain	<i>LINESVALL 22 g/Kg</i> <i>PREMEZCLA</i> <i>MEDICAMENTOSA</i>	linkomicin in spektinomycin	11 g/kg 11 g/kg	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Združeno kraljestvo	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 in spektinomycin	222 mg/g 444.7 mg/g	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno
Združeno kraljestvo	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street London, EC4A 3AE United Kingdom	Linco-Spectin Premix for Medicated Feed	linkomicin in spektinomycin	2.2 % w/w 2.2 % w/w	predmešanica za zdravilno krmno mešanico	prašiči	peroralno
Združeno kraljestvo	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 in spektinomycin	22.2 % w/w 44.4 % w/w	prašek za dajanje v vodo za pitje	prašiči, piščanci	peroralno



## **Priloga II**

### **Znanstveni zaključki**

# Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, za peroralno dajanje prašičem in/ali perutnini (glejte Prilogo I)

## 1. Uvod

Linkomicin je linkozamidni antibiotik in je proizvod bakterije *Streptomyces lincolnensis*, ki zavira sintezo beljakovin. Linkozamidi spadajo med bakteriostatike. Linkomicin deluje proti po gramu pozitivnim bakterijam, nekaterim anaerobnim po gramu negativnim bakterijam in mikroorganizmom rodu *Mycoplasma* spp.

Spektinomicin je aminociklitolni antibiotik in je proizvod bakterije *Streptomyces spectabilis*; deluje bakteriostatično in proti nekaterim aerobnim po gramu negativnim bakterijam, po gramu pozitivnim kokom in mikroorganizmom rodu *Mycoplasma* spp.

Za prašiče in perutnino obstajajo tri farmacevtske oblike za peroralno dajanje s kombinacijo linkomicina in spektinomicina – predmešanica za zdravilno krmno mešanico, praški za dajanje v krmo in praški za dajanje v vodo za pitje.

Z napotitvenim postopkom (EMA/V/A/088)<sup>1</sup> v skladu s členom 34 Direktive 2001/82/ES so bile informacije o zdravilu usklajene za zdravilo Linco-Spectin 100, prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance, ki vsebuje 222 mg linkomicina/g in 444,7 mg spektinomicina/g. Sklep Komisije C(2014)5053 je bil izdan 11. julija 2014.

Belgija je po izidu omenjenega napotitvenega postopka v skladu s členom 34 za zdravilo Linco-Spectin 100 upoštevala, da je spodbujanje učinkovite in razumne rabe kombinacije linkomicina in spektinomicina pri zdravilih za peroralno dajanje v veterinarski medicini in s tem omejevanje tveganja za razvoj odpornosti v interesu Unije. Zato je 5. maja 2015 sprožila postopek v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina za peroralno dajanje prašičem in/ali perutnini.

## 2. Razprava o razpoložljivih podatkih

### Indikacije, odmerki in podatki o ostankih pri prašičih

V zvezi z zdravljenjem prašičje dizenterije, ki jo povzročajo *Brachyspira hyodysenteriae* in sorodni enterični patogeni, ter za zdravljenje prašičje proliferativne enteropatije, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*, so na voljo obsežni podatki.

Iz predloženih podatkov se zdi, da v kombinaciji linkomicina in spektinomicina proti primarnemu povzročitelju prašičje dizenterije, anaerobni spiroheti *B. hyodysenteriae*, ki je naravno odporna proti spektinomicinu, učinkuje le linkomicin. V splošnem ni pomembnih dokazov medsebojnega sinergijskega delovanja linkomicina in spektinomicina *in vitro* pri *B. hyodysenteriae*, pri čemer večina avtorjev meni, da kombinacija s spektinomicinom pri zdravljenju prašičje dizenterije koristi predvsem zato, ker razširja spekter na večji nabor organizmov, tj. spektinomicin deluje proti sočasnim patogenom ali na enterične bakterije, ki v črevesu vzpostavljajo ugodne pogoje za razvoj prašičje dizenterije.

Tudi če pri preučevanju podatkov o občutljivosti linkomicina *in vitro* za *B. hyodysenteriae* med geografskimi območji prihaja do razlik in se zaradi odsotnosti standardizirane metodologije testiranja

<sup>1</sup> [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](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)

pojavlja variabilnost, je jasno razvidno, da je območje minimalne inhibicijske koncentracije (MIK) široko in da večina izolatov kaže povečano MIK v bakterijski populaciji, v kateri je divjega tipa manj (ali pa ga sploh ni). Podatki, ki so na voljo, ne omogočajo določitve jasnega časovnega vzorca za razvoj minimalnih inhibicijskih koncentracij. Vendar so bili z uporabo omejenih kliničnih in/ali farmakokinetičnih podatkov (koncentraciji vsebnosti v debelem črevesu) izvedeni nekateri poskusi vzpostavitve povezav med vrednostmi MIK in kliničnim izidom. Ti podatki kažejo, da so sevi, pri katerih je MIK nekoliko povečana, vseeno lahko učinkovito zdravljeni, kar privede do ugodnega kliničnega izida. Vendar se zdi, da so ti sevi v manjšini; poleg tega ti poskusi temeljijo na pomanjkljivih podatkih in več ocenah, do zdaj pa še niso bile določene trdne klinične mejne vrednosti.

Z okužbami z *B. hyodysenteriae* je mogoče povezati več prašičjih enteričnih patogenov in ti patogeni predstavljajo možne tarče za spektinomycin. Med njimi so predvsem *Escherichia coli*, *Salmonella spp.* in *Campylobacter spp.* Pri *E. coli* in *Salmonella* je glede na podatke *in vitro* mogoče pričakovati stopnje odpornosti spektinomicina, ki znašajo od 30 do 50 %. Nekateri sevi so lahko naravno odporni. Pri *Campylobacter* so bile dokazane spremenljive, a potencialno visoke stopnje odpornosti proti linkomicinu; položaj pa je morda bolj zapleten, saj te bakterije veljajo tudi za občutljive na spektinomycin, za katerega obstaja malo podatkov.

Klinični podatki, ki so na voljo, kažejo, da je kombinacija, dana v vodo za pitje, v odmerku 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina na kilogram telesne mase na dan s časom zdravljenja 7 dni (tj. v usklajenem odmerku za zdravilo Linco-Spectin 100) klinično učinkovita pri zdravljenju mešanih okužb, ki vključujejo *B. hyodysenteriae* in druge enterične patogene, proti katerim je usmerjen spektinomycin, ter da v teh položajih kombinacija deluje bolje od posameznih snovi. Vendar sorodna etiologija *B. hyodysenteriae* in njena vloga pri patogenezi ni popolnoma jasna, v teh študijah pa ni bila opravljena nobena bakteriološka kontrola. Najpomembneje pa je, da so te študije zelo stare (izvedene so bile v okviru razvoja in trženja kombinacije pred več kot 40 leti), in občutljivost sevov *B. hyodysenteriae in vitro* ni znana. Zato večina razpoložljivih kliničnih podatkov ne upošteva trenutnega stanja občutljivosti/odpornosti zadevnih bakterijskih vrst *in vitro*.

Predložena je bila le ena študija s predmešanicami za zdravilno krmno mešanico, ki je vsebovala kombinacijo linkomicina in spektinomicina proti prašičji dizenteriji. Rezultati so ugodni, vendar je bilo zdravljenje metafilaktično. Nekateri redki podatki iz literature, ki se nanašajo na samostojno dajanje linkomicina v krmo, kažejo večino neuspešnih zdravljenj ali relapsov. Ni jasno, kako dolgo so zdravljenja trajala, vendar je šlo verjetno za več tednov. V splošnem zdravljenje prašičev s predmešanicami za zdravilno krmno mešanico in peroralnimi praški za dajanje v krmo, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, kot je trenutno priporočeno, izpostavlja ciljne patogene in druge bakterije nizkim odmerkom za daljša časovna obdobja, zaradi česar se poveča tveganje za selekcijo odpornosti.

Ob upoštevanju visoke stopnje odpornosti *in vitro* pri *B. hyodysenteriae* in v manjšem obsegu pri potencialnih sorodnih patogenih ter ob hkratnem upoštevanju omejitev razpoložljivih kliničnih podatkov se zato zdi, da lahko v trenutnem položaju kombinacija ostane učinkovita le pri manjšem številu stanj na terenu in da ni dobro uveljavljenega razlagalnega merila ali standardizirane testne metode, ki bi uporabniku omogočala napovedovanje učinkovitosti proti *B. hyodysenteriae*. Te glavne negotovosti ni mogoče obravnavati, dokler se ne izvedejo nove klinične študije v dobro nadzorovanih pogojih, vključno s pravilnimi diagnozami, kontrolo vpletenih bakterijskih patogenov in določanjem njihove občutljivosti *in vitro*.

Zaradi podobnih razlogov, tj. zaradi visokih stopenj odpornosti *in vitro*, je odbor CVMP leta 2014 v okviru napotitvenega postopka (EMA/V/A/100)<sup>2</sup> v skladu s členom 35 Direktive 2001/82/ES za

<sup>2</sup>[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Veterinary\\_medicinal\\_products\\_containing\\_tylosin\\_to\\_be\\_administered\\_orally\\_via\\_feed\\_or\\_the\\_drinking\\_water\\_to\\_pigs/vet\\_referral\\_000098.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/veterinary/referrals/Veterinary_medicinal_products_containing_tylosin_to_be_administered_orally_via_feed_or_the_drinking_water_to_pigs/vet_referral_000098.jsp&mid=WC0b01ac05805c5170)

zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo tilozin za peroralno dajanje prašičem v krmo ali vodo za pitje, priporočil izbris indikacije „prašičja dizenterija, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*,“ iz informacij o zdravilu. Makrolid tilozin je tesno povezan z linkozamidi in se veže na prekrivajoče se mesto ribosoma. Zaključeno je bilo, da večina izolatov *Brachyspira* kaže odpornost *in vitro* in da ni pričakovati zadostne učinkovitosti peroralnega tilozina pri zdravljenju prašičje dizenterije. V splošnem velja, da je zaradi navzkrižne odpornosti stanje odpornosti proti tilozinu precej podobno stanju odpornosti proti linkomicinu (glejte npr. dokument o presoji odbora CVMP (EMA/CVMP/SAGAM/741087/2009))<sup>3</sup>, čeprav položaja nista neposredno primerljiva, saj so vrednosti MIK za tilozin v splošnem višje, zato se lahko razlikujejo tudi uporabljeni odmerki in farmakokinetika. Ta sklep odbora CVMP je treba upoštevati tudi v trenutnem napotitvenem postopku.

Zdi se, da plevromutilini trenutno še vedno predstavljajo učinkovito alternativo za zdravljenje bolezni, čeprav so bila v več raziskavah (glejte dokument o presoji odbora CVMP (EMA/CVMP/AWP/119489/2012))<sup>4</sup> zaznana povečanja MIK, ki veljajo za skrb zbujujoča. Plevromutilini si z linkozamidi delijo tudi prekrivajoča se mesta vezave na ribosomskem centru za peptidiltransferazo, pojavili pa so se tudi multirezistentni sevi (proti plevromutilinom, makrolidom in linkozamidom). Poleg tega lahko nekatere mutacije na tem področju povzročijo povečane MIK pri plevromutilinih in linkozamidih. Čeprav bi bilo mogoče izraziti pomisleke, če bi plevromutilini ostali edini razred protimikrobnih učinkovin, indiciran pri prašičji dizenteriji, iz tega sledi, da lahko po drugi strani uporaba linkomicina proti sevom z vmesno občutljivostjo prek koselekcije prispeva k razvoju odpornosti proti plevromutilinu.

Odbor CVMP meni, da očitno povečanje vrednosti MIK v evropskih izolatih *B. hyodysenteriae* v zvezi s sevi divje vrste vpliva na oceno razmerja med tveganji in koristmi za skupino ocenjevanih zdravil, ker to v večini razpoložljivih študij o klinični učinkovitosti, ki so bile izvedene v času razvoja zdravila, ni bilo upoštevano. Ni bilo mogoče predlagati trdnih kliničnih mejnih vrednosti, ki bi omogočale napovedovanje klinične učinkovitosti v prisotnosti slabo občutljivih izolatov, ki trenutno predstavljajo večino izolatov. Velja, da indikacije v zvezi s prašičjo dizenterijo, ki jo povzročajo *B. hyodysenteriae* in sorodni patogeni, niso dovolj podprte in da pri uporabi zdravil v takih pogojih obstaja tveganje za neuspešno zdravljenje, ki je poleg tega povezano s tveganjem za dodatno selekcijo in koselekcijo odpornosti.

Kljub slabemu delovanju zdravilnih učinkovin proti *L. intracellularis in vitro*, ki izhaja iz redkih razpoložljivih podatkov, rezultati dokaj nedavne, multicentrične terenske študije podpirajo učinkovitost kombinacije linkomicina in spektinomicina v odmerku 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina na kg telesne mase na dan s časom zdravljenja sedem dni v vodi za pitje. Obstajajo le šibki dokazi, da bi bil učinek kombinacije na okužbo z *L. intracellularis* boljši od učinka posameznih snovi, ustreznih vlogi linkomicina in spektinomicina v okviru prašičjega ileitisa pa nista dobro raziskani. Možno je, da sta snovi sinergijski, da delujeta na različnih lokacijah (znotraj in zunaj celice) ali pa tako, da vplivata na sočasne pogoje v črevesni flori. Podatki iz pilotne provokacijske študije kažejo učinkovitost v primeru proliferativne enteropatije, povezane z izbruhom kolibaciloze, čeprav študija uradno ni bila zasnovana za preučevanje učinkovitosti proti *E. coli*.

Zato na podlagi spektra delovanja kombinacije, ob splošnih premislekih o patogenezi prašičje proliferativne enteropatije in glede na razpoložljive klinične podatke velja, da je indikacija za zdravljenje in preprečevanje prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki jo povzročajo *L. intracellularis* in sorodni enterični patogeni (*E. coli*), v odmerku 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg

<sup>3</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/11/WC500118230.pdf)

<sup>4</sup> 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/11/WC500154734.pdf)

spektinomicina na kilogram telesne mase na dan s časom zdravljenja sedem dni v vodi za pitje, ki je bila odobrena v okviru napotitvenega postopka v skladu s členom 34 (EMA/V/A/088) za zdravilo Linco-Spectin 100, upravičena.

Predstavljena je bila ena monocentrična študija v zvezi z uporabo v krmi, ki v primeru prašičje proliferativne enteropatije kaže koristen učinek, vendar je v njej, v primerjavi z odmerki, uporabljenimi v kombinaciji, uporabljen samo visok odmerek linkomicina.

V zvezi z drugimi indikacijami, ki so trenutno odobrene za skupino ocenjevanih zdravil, niso bili predstavljeni ustrezni podatki o učinkovitosti ali pa sploh nobeni podatki.

Večina razpoložljivih podatkov o klinični učinkovitosti se nanaša na uporabo kombinacije v obliki praška za dajanje v vodo za pitje; ti so osnova za usklajeni režim odmerjanja 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina na kilogram telesne mase na dan s časom zdravljenja 7 dni za zdravilo Linco-Spectin 100, kot je bilo odobreno med napotitvenim postopkom v skladu s členom 34 (EMA/V/A/088).

V podporo uporabi predmešanic za zdravilno krmno mešanico in peroralnih praškov za dajanje v krmo, ki vsebujejo linkomicin in spektinomicin, so bili predloženi zelo omejeni podatki ali pa jih sploh ni bilo. Dajanje linkomicina in spektinomicina v kombinaciji z živalsko krmo je trenutno priporočena v sorazmerno nizkih odmerkih in v podaljšanih časovnih obdobjih (približno od 1 mg do 2,5 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase (kar predstavlja od 10 % do 25 % dnevnega odmerka praškov za dajanje v vodo za pitje) v sorazmerno dolgem časovnem obdobju 21 dni). Posledica tega nizkega odmerka v dolgem časovnem obdobju sta visoko tveganje za selekcijo odpornosti patogenih in komezalnih bakterij proti protimikrobnim zdravilom ter visoko tveganje za neuspešno zdravljenje.

Podatki o ostankih, predstavljeni za praške za dajanje v vodo za pitje, ne postavljajo pod vprašaj karenc, odobrenih za vsako zdravilo posamezno, v odmerku 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina na kilogram telesne mase na dan s časom zdravljenja sedem dni. Tudi farmakovigilancijski podatki ne kažejo tveganja za kršitev pravil o najvišjih dovoljenih količinah ostankov zdravila. Zato odbor meni, da za zdravila, ki jih postopek zadeva, ni potrebe po spreminjanju trenutno odobrenih karenc za prašičje meso in organe.

### **Indikacije, odmerki in podatki o ostankih pri piščancih**

Razpoložljivi podatki o občutljivosti *in vitro* kažejo, da spektinomicin in linkomicin lahko pri ptičjih mikoplazmah, kot je *M. gallisepticum*, delujeta sinergijsko. Pri teh vrstah bakterij ni dokazov o pomembni odporni populaciji ali o stanju razvijajoče se odpornosti. Spektinomicin deluje proti ptičji *E. coli*, pri čemer opažene stopnje odpornosti *in vitro* znašajo manj kot 20 %. Spektinomicin deluje tudi proti *Salmonella* spp., obe učinkovini pa delujeta proti *Campylobacter* spp.

Niz starejših študij, ki uporabljajo provokacijske modele, kaže učinkovitost kombinacije, dane v vodo za pitje, pri piščancih, okuženih z *M. gallisepticum* in/ali *E. coli* ali *M. synoviae*. Čeprav so odmerki izraženi le kot vrednosti v vodi, je mogoče oceniti, da optimalni odmerki znašajo od 75 mg do 300 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase. V teh študijah ni jasno dokazano, da je uporaba kombinacije boljša od uporabe spektinomicina samega.

Predstavljen je bil tudi niz starejših študij, v katerih so preučevali vpliv sistematskega zdravljenja na zootehnične rezultate jat v primerjavi s pozitivno kontrolno skupino. Zdi se, da je zdravljenje v teh preskušanih uporabljen za preprečevanje na nespecifičen način, morda celo kot pospeševalec rasti. Običajni režim odmerjanja je bil v teh študijah sestavljen iz prve faze s približno 150 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase na dan in druge faze s približno 50 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase na dan. Verjetno je bilo zdravilo na začetku razvito in uporabljeno na isti način kot pospeševalec rasti ter za preprečevanje umrljivosti in izgube pri rezultatih.

V randomizirani, slepi provokacijski študiji z negativno kontrolno skupino, skladni z dobro klinično prakso, so bili piščanci zdravljeni s praškom za dajanje v vodo za pitje, ki je vseboval kombinacijo linkomicina in spektinomicina proti sproženi okužbi z *E. coli* in *M. gallisepticum* ter sproženi okužbi s kombiniranimi *E. coli* in *M. gallisepticum*. Ta študija je dokazala, da je kombinacija linkomicina in spektinomicina v odmerku 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina na kg telesne mase (50 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase) na dan s časom zdravljenja sedem dni v splošnem pomembno izboljšala preskušane klinične, patološke in bakteriološke končne točke v poskusnem modelu okužbe z aerosoli. Bakterije so bile v zdravljenih živalih pogosto ponovno izolirane, v primeru *E. coli* pa zmanjšanje odstotka pozitivnih živali ni bilo statistično pomembno. Vendar je to težko razložiti v smislu terenske učinkovitosti, saj je ta študija temeljila na poskusnem modelu okužbe. Poleg tega je mogoče sprožene klinične znake v študiji šteti le za zmerne, saj ni prišlo do umrljivosti, klinični rezultati pa so bili precej nizki.

Predvsem na podlagi slednje poskusne študije velja, da sta indikacija v zvezi s kronično respiratorno boleznijo (KRB) piščancev, ki jo povzročata *M. gallisepticum* in *E. coli* ter je povezana z nizko stopnjo umrljivosti, in s tem povezani režim odmerjanja, ki znaša 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina na kilogram telesne mase (50 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase) na dan s časom zdravljenja sedem dni, kot je bilo odobreno v okviru napotitvenega postopka v skladu s členom 34 (EMA/V/A/088) za zdravilo Linco-Spectin 100, upravičena kot edina potrjena indikacija in odmerjanje pri piščancih. Iz informacij, ki so na voljo, se zdi, da so stopnje odpornosti pri ciljnih bakterijah sorazmerno nizke, in ni znakov razvijajočega se stanja. Izbris piščancev ciljnih vrst iz zadevnih zdravil lahko poveča uporabo protimikrobnih snovi, ki trenutno veljajo za še bolj kritične v smislu posledic selekcije odpornosti in pomena za javno zdravje, kot so fluorokinoloni.

Na podlagi farmakokinetičnih lastnosti spektinomicina je znano, da se iz črevesa absorbirajo samo zanemarljive količine in da ravni v krvi v nobenem primeru ne dosežejo koncentracij MIK. Poleg tega je spektinomicin polaren in ne prehaja zlahka skozi membrane ter se ne porazdeli zlahka v notranjost celic. Kljub temu (na podlagi laboratorijskih kliničnih študij) obstajajo znaki klinične učinkovitosti proti *E. coli*, ki je v respiratornem traktu in je prek njega tudi pridobljena, ter proti mikoplazmam, pri katerih gre za okužbe znotraj celice. Na podlagi testov *in vitro* je bila postavljena hipoteza, da se v črevesu tvori presnovek ali produkt razgradnje spektinomicina, ki doseže mesto okužbe in ovira priraščanje *E. coli* na sluznico dihal. Vendar to ni bilo potrjeno in ni bilo dokazano, da je spektinomicin pri kateri koli vrsti na kakršen koli način presnovljen, iz farmakokinetičnih podatkov pa se zdi, da je mogoče večino terapevtskega odmerka najti v iztrebkih in urinu. Verjetnejša razlaga mehanizma delovanja spektinomicina proti respiratorni *E. coli* je posredni učinek na črevesno floro, zaradi česar se zmanjša izločanje v okolje. Čeprav je v splošnem dokazano, da je kombinacija linkomicina in spektinomicina pri piščancih klinično učinkovita proti *E. coli*, je zato v poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila *Farmakodinamične lastnosti* treba vključiti primeren stavek o odsotnosti absorpcije spektinomicina v črevesu.

Vse indikacije in navodila za odmerjanje, ki ustrezajo sistematičnemu preprečevanju pri zdravih živalih ali nespremenljivim vrednostim protimikrobnih učinkovin v vodi za pitje, povezanimi z spremenljivimi in nenadzorovanimi izpostavljenostmi protimikrobnim učinkovinam, morajo biti izbrisani iz literature o zdravilu.

V podporo uporabi predmešanice za zdravilno krmno mešanico pri piščancih niso bili predloženi podatki.

Podatki o ostankih, predstavljeni za praške za dajanje v vodo za pitje, ne postavljajo pod vprašaj karenc, odobrenih za vsako zdravilo posamezno, v odmerku 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina na kilogram telesne mase na dan s časom zdravljenja sedem dni. Tudi

farmakovigilančni podatki ne kažejo tveganja za kršitev pravil o najvišjih dovoljenih količinah ostankov zdravila. Zato pri ocenjevanih zdravilih ni potrebe po spreminjanju trenutno odobrenih karenc.

### **Indikacije, odmerki in podatki o ostankih pri vrstah perutnine, ki niso piščanci**

Na podlagi omejenih podatkov o učinkovitosti, predloženih med napotitvenim postopkom v skladu s členom 34 (EMA/V/A/088) za zdravilo Linco-Spectin 100, in pomanjkanja podatkov o ostankih niso bile odobrene nobene usklajene indikacije pri vrstah perutnine, ki niso piščanci. V okviru te napotitve niso bili predstavljeni dodatni podatki v podporo kakršnim koli indikacijam pri vrstah perutnine, ki niso piščanci.

## **3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi**

Na podlagi razpoložljivih podatkov o občutljivosti *in vitro* in kliničnih podatkov pri prašičih se zdi, da je kombinacija teoretično upravičena zaradi svojega razširjenega spektra delovanja v primeru prašičje dizenterije, ki jo povzročajo *B. hyodysenteriae* in sorodni enterični patogeni, občutljivi na spektinomicin. Njena dodana vrednost v primerjavi s posameznimi snovmi v tem okviru je dokazana v starejših kliničnih študijah, čeprav z omejitvami glede meril za stopnjo bakteriološke vključenosti in bakteriološke kontrole. Kljub temu razpoložljivi podatki o občutljivosti *in vitro* kažejo, da je pričakovana korist zdaj zelo zmanjšana zaradi hitrega in zelo razširjenega povečanja MIK pri *B. hyodysenteriae*. Čeprav bodo pri trenutnem stanju na terenu nekateri izbruhi bolezni še vedno dovolj učinkovito zdravljeni, velja, da tveganja za neuspešno zdravljenje in zakasnitev učinkovitega zdravljenja s plevromutilini zaradi visokih stopenj odpornosti *in vitro* in negotovosti glede s tem povezanega kliničnega izida odtehtajo klinične koristi le pri manjšem številu izbruhov na terenu. Poleg tega je uporaba zdravila v takih pogojih povezana s tveganjem za dodatno selekcijo ali koselekcijo odpornosti. Opozorila v povzetku glavnih značilnosti zdravila, s katerimi je uporabnik obveščen o tem stanju odpornosti, pri zmanjšanju tega tveganja ne veljajo za zadostna, še posebej zaradi odsotnosti razlagalnih meril in standardiziranih metod za testiranje občutljivosti. Razmerje med tveganji in koristmi v zvezi z uporabo zadevnega razreda zdravil proti prašičji dizenteriji, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, zaradi razvoja pridobljene odpornosti in visoke negotovosti glede njenega vpliva v smislu učinkovitosti *in vivo* zato velja za negativno. Indikacije pri prašičji dizenteriji, ki jo povzroča *B. hyodysenteriae*, ni več mogoče navajati in mora biti odstranjena.

Praški za dajanje v vodo za pitje, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina ter se prašičem dajejo peroralno v odmerku 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina na kg telesne mase (10 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase) na dan s časom zdravljenja 7 dni, veljajo za učinkovite v primerih prašičje proliferativne enteropatije, ki jo povzročajo *L. intracellularis* in potencialni sorodni patogeni, med katerimi je *E. coli*. Tveganje za potencialne seve, odporne *in vitro*, mora biti vključeno v informacije o zdravilu.

Pri piščancih praški za dajanje v vodo za pitje, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina v odmerku 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina na kilogram telesne mase (50 mg kombiniranih zdravilnih učinkovin na kilogram telesne mase) na dan s časom zdravljenja 7 dni, veljajo za učinkovite v primerih KRB, ki jo povzročata *M. gallisepticum* in *E. coli* ter je povezana z nizko stopnjo umrljivosti. Izbris piščancev ciljnih vrst iz zadevnih zdravil lahko poveča uporabo protimikrobnih snovi, ki trenutno veljajo za še bolj kritične v smislu posledic selekcije odpornosti in pomena za javno zdravje, kot so fluorokinoloni.

Uporaba predmešanic za zdravilno krmno mešanico ali praškov za dajanje v krmo, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, je trenutno priporočena v sorazmerno nizkih odmerkih in podaljšanih časovnih obdobjih, kar kaže na uporabo za spodbujanje rasti. Taka uporaba ni povezana s trdnimi dokazi o učinkovitosti zdravljenja ali povezano metafilakso, zato sta njeni posledici visoko

tveganje za selekcijo odpornosti in visoko tveganje za neuspešno zdravljenje. Ker so na voljo formulacije za dajanje v vodo za pitje, ki so na podlagi zadostnih podatkov o učinkovitosti priporočene za krajša zdravljenja, velja, da je splošno razmerje med tveganji in koristmi za predmešanice za zdravilno krmno mešanico in praške za dajanje v krmo, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, negativno in da je treba zato umakniti dovoljenja za promet s temi zdravili.

Posledica uporabe zdravila, ki ni v obliki praškov za dajanje v vodo za pitje, predstavlja tveganje, da zdravljenje ne bo uspešno in da se bo prek nepotrebne ali neustrezne izpostavljenosti protimikrobnim sredstvom pri patogenih in komenzalnih bakterijah razvila odpornost, tega tveganja pa dokazana korist ne odtehta.

Zato splošno razmerje med tveganji in koristmi za zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, v obliki praškov za dajanje v vodo za pitje, ostaja pozitivno, informacije o zdravilu pa je treba spremeniti v skladu s priporočenimi spremembami v Prilogi III.

## **Razlogi za umik dovoljenj za promet z zdravili za predmešanice za zdravilno krmno mešanico in praške za dajanje v krmo, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, ter spremembo dovoljenj za promet z zdravili za praške za dajanje v vodo za pitje, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CVMP je menil, da uporaba predmešanic za zdravilno krmno mešanico, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, ni podprta z ustreznimi kliničnimi podatki ter da je posledica trenutno priporočenih režimov odmerjanja višje tveganje za selekcijo in razvoj odpornosti zaradi izpostavljenosti nizkim ravnom protimikrobnih učinkovin v daljših časovnih obdobjih. Zato splošno razmerje med tveganji in koristmi za take formulacije zdravil velja za negativno;
- odbor CVMP je menil, da podatki ne podpirajo uporabe praškov za dajanje v krmo, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, ter da je posledica trenutno priporočenih režimov odmerjanja višje tveganje za selekcijo in razvoj odpornosti zaradi izpostavljenosti nizkim ravnom protimikrobnih učinkovin v daljših časovnih obdobjih. Zato splošno razmerje med tveganji in koristmi za take formulacije zdravil velja za negativno;
- odbor CVMP je menil, da je na podlagi razpoložljivih podatkov za praške za dajanje v vodo za pitje, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, splošno razmerje med tveganji in koristmi pozitivno in da je treba informacije o zdravilih spremeniti, kot je določeno v Prilogi III.

Odbor CVMP priporoča umik dovoljenj za promet z zdravili za predmešanice za zdravilno krmno mešanico in praške za dajanje v krmo za prašiče in/ali piščance, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, kot je navedeno v Prilogi I.

Poleg tega je priporočil spremembe dovoljenj za promet z zdravili za praške za dajanje v vodo za pitje, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, za peroralno dajanje prašičem in/ali piščancem (glejte Prilogo I), da bo mogoče spremeniti povzetke glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo v skladu s priporočenimi spremembami informacij o zdravilu, kot so navedene v Prilogi III.



## **Priloga III**

**Spremembe v ustreznih poglavjih povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo za vse praške za dajanje v vodo za pitje, ki vsebujejo kombinacijo linkomicina in spektinomicina, za peroralno dajanje prašičem in/ali piščancem**

# Povzetek glavnih značilnosti zdravila

## 4.1 Ciljne živalske vrste

Kadar je ustrezno, izbrišite vse sklice na vse vrste perutnine, ki niso piščanci.

Kadar je bila uporaba pri naslednjih ciljnih živalskih vrstah že odobrena, je treba v zvezi z zadevnimi živalskimi vrstami uporabiti spodnje besedilo:

## 4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

### Prašiči

Za zdravljenje in metafilakso prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki ga povzročajo *Lawsonia intracellularis* in sorodni enterični patogeni (*Escherichia coli*), občutljivi na linkomicin in spektinomycin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini.

### Piščanci

Za zdravljenje in metafilakso kronične respiratorne bolezni (KRB), ki jo povzročata *Mycoplasma gallisepticum* in *Escherichia coli*, občutljivi na linkomicin in spektinomycin, ter je povezana z nizko stopnjo umrljivosti.

Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v jati.

Vsem zdravilom dodajte:

## 4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Pri *E. coli* znaten del sevov kaže visoke vrednosti MIK (minimalne inhibicijske koncentracije) pri kombinaciji linkomicina in spektinomicina ter je lahko klinično odporen, čeprav mejna vrednost ni določena.

Zaradi tehničnih omejitev je občutljivost *L. intracellularis* težko preskusiti *in vitro*, podatkov o stanju odpornosti proti kombinaciji linkomicina in spektinomicina pri tej vrsti pa ni dovolj.

Kadar je bila uporaba pri naslednjih ciljnih živalskih vrstah že odobrena, je treba v zvezi z zadevnimi živalskimi vrstami uporabiti spodnje besedilo:

## 4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Kadar je ustrezno, izbrišite vse sklice na sistematično/profilaktično uporabo.

Za dajanje v vodo za pitje.

Priporočeni odmerki:

Prašiči: 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina na kg telesne mase na dan s časom zdravljenja 7 dni.

Piščanci: 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina na kg telesne mase na dan s časom zdravljenja 7 dni.

Kadar je bila uporaba pri naslednjih ciljnih živalskih vrstah že odobrena, veljajo naslednje karence:

### 4.11 Karenca

Prašiči: Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

Piščanci: Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

Ni dovoljena uporaba pri pticah, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi, vključno z nadomestnimi kokošmi nesnicami, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi.

Živali se med zdravljenjem ne smejo zaklati za prehrano ljudi.

[Dodajte vsem zdravilom in izbrišite obstoječe besedilo:](#)

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Kadar je ustrezno, izbrišite vse sklice na prašičjo dizenterijo, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, ali na druge bakterijske vrste, ki niso navedene v indikacijah.

Linkomicin deluje proti po gramu pozitivnim bakterijam, nekaterim anaerobnim po gramu negativnim bakterijam in mikoplazmam. Na po gramu negativne bakterije, kot je *Escherichia coli*, deluje šibko ali ne deluje.

Spektinomycin je aminociklitolni antibiotik in je proizvod bakterije *Streptomyces spectabilis*; deluje bakteriostatično ter proti nekaterim vrstam rodu *Mycoplasma* spp. in po gramu negativnim bakterijam, kot je *E. coli*.

Mehanizem, prek katerega peroralno dani spektinomycin kljub slabi absorpciji deluje na patogene na sistemski ravni, ni v celoti pojasnjen, deloma pa morda temelji na posrednih učinkih na črevesno floro.

Pri *E. coli* se porazdelitev MIK zdi bimodalna, z znatnim številom sevov, ki kažejo visoke vrednosti MIK; to bi lahko deloma ustrezalo naravni (intrinzični) odpornosti.

*In vitro* študije in klinični podatki o učinkovitosti kažejo, da kombinacija linkomicina in spektinomicina deluje proti *Lawsonia intracellularis*.

Zaradi tehničnih omejitev je občutljivost *Lawsonia intracellularis* težko preskusiti *in vitro*, podatkov o stanju odpornosti pri tej vrsti pa ni dovolj.

## **Označevanje:**

<b>5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE</b>
---------------------------------

Kadar je ustrezno, izbrišite vse sklice na vse vrste perutnine, ki niso piščanci.

## Navodilo za uporabo

Kadar je bila uporaba pri naslednjih ciljnih živalskih vrstah že odobrena, je treba v zvezi z zadevnimi živalskimi vrstami uporabiti spodnje besedilo:

### 4. INDIKACIJA(E)

#### Prašiči

Za zdravljenje in metafilakso prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki ga povzročajo *Lawsonia intracellularis* in sorodni enterični patogeni (*Escherichia coli*), občutljivi na linkomicin in spektinomicin. Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v skupini.

#### Piščanci

Za zdravljenje in metafilakso kronične respiratorne bolezni (KRB), ki jo povzročata *Mycoplasma gallisepticum* in *Escherichia coli*, občutljivi na linkomicin in spektinomicin, ter je povezana z nizko stopnjo umrljivosti.

Pred uporabo zdravila je treba ugotoviti prisotnost bolezni v jati.

### 7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Kadar je ustrezno, izbrišite vse sklice na vse vrste perutnine, ki niso piščanci.

Kadar je bila uporaba pri naslednjih ciljnih živalskih vrstah že odobrena, je treba v zvezi z zadevnimi živalskimi vrstami uporabiti spodnje besedilo:

### 8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Kadar je ustrezno, izbrišite vse sklice na sistematično/profilaktično uporabo.

Za dajanje v vodo za pitje.

Priporočeni odmerki:

Prašiči: 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina na kg telesne mase na dan s časom zdravljenja 7 dni.

Piščanci: 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina na kg telesne mase na dan s časom zdravljenja 7 dni.

Kadar je bila uporaba pri naslednjih ciljnih živalskih vrstah že odobrena, veljajo naslednje karence:

### 10. KARENCA

Prašiči: Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

Piščanci: Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

Ni dovoljena uporaba pri pticah, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi, vključno z nadomestnimi kokošmi nesnicami, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi.

Živali se med zdravljenjem ne smejo zaklati za prehrano ljudi.

Vsem zdravilom dodajte:

## **12. POSEBNO(A) OPOZORILO(A)**

Posebna opozorila za vsako živalsko vrsto:

Pri *E. coli* znaten del sevov kaže visoke vrednosti MIK (minimalne inhibicijske koncentracije) pri kombinaciji linkomicina in spektinomicina ter je lahko klinično odporen, čeprav mejna vrednost ni določena.

Zaradi tehničnih omejitev je občutljivost *L. intracellularis* težko preskusiti *in vitro*, podatkov o stanju odpornosti proti kombinaciji linkomicina in spektinomicina pri tej vrsti pa ni dovolj.

...