

## **Приложение I**

**Списък на имената, фармацевтичните форми,  
концентрациите на ветеринарномедицинския продукт,  
видовете животни, за които е предназначен, начин на  
приложение, притежатели на лицензите за употреба в ЕО**

| Страна<br>членка на<br>ЕО | Притежател на лиценз<br>за употреба                                                          | наименование                                                               | Активни<br>субстанции                                                                                               | Концентра-<br>ция                                                | Фарма-<br>цевтична<br>форма                               | Видове<br>животни                                     | Начин на<br>приложение |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| Австрия                   | Zoetis Österreich GmbH<br>Floridsdorfer Hauptstraße 1<br>1210 Vienna<br>Австрия              | Linco-Spectin forte-<br>lösliches Pulver für<br>Tiere                      | Lincomycin (as<br>lincomycin-<br>hydrochlorid-<br>monohydrat) and<br>spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulfate) | 22.2 g<br>lincomycin<br>and 44.5 g<br>spectinomycin<br>per 100 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                        | Прасета,<br>пилета                                    | Перорално              |
| Белгия                    | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat, 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Белгия                  | Linco-Spectin 100                                                          | Lincomycin (as<br>lincomycin<br>hydrochloride) and<br>Spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulphate)               | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                        | Прасета,<br>пилета                                    | Перорално              |
| България                  | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Белгия                   | Линко-Спектин 100<br>разтворим<br>прах/Linco-Spectin<br>100 Soluble Powder | Lincomycin (as<br>lincomycin<br>hydrochloride),<br>Spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulphate)                  | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                        | Прасета,<br>пилета -<br>кокошки,<br>пилета и<br>пуйки | Перорално              |
| Кипър                     | Zoetis Hellas SA<br>L. Mesogion 253- 255<br>15451, N. Psychico<br>Athens<br>Гърция           | Linco-Spectin 100<br>SP, Powder for oral<br>solution for chickens          | Lincomycin,<br>Spectinomycin                                                                                        | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                        | Пилета                                                | Перорално              |
| Чешка<br>република        | Zoetis Česká republika,<br>s.r.o.<br>Stroupežnického 17<br>Praha 5 150 00<br>Чешка република | LINCO SPECTIN 100<br>plv. sol.                                             | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                     | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                        | Прасета,<br>пилета                                    | Перорално              |
| Дания                     | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>FI 00330 Helsinki<br>Финландия                           | Linco-Spectin Vet.                                                         | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                     | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение във<br>водата за пиене | Прасета,<br>пилета                                    | Перорално              |
| Естония                   | Pfizer Manufacturing<br>Belgium N.V.<br>Rijksweg 12<br>B-2870 Puurs<br>Белгия                | Linco-Spectin 100<br>Soluble Powder                                        | Lincomycin/<br>Spectinomycin                                                                                        | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                        | Прасета,<br>пилета<br>(бройлери)                      | Перорално              |

|          |                                                                                                          |                                                                                                                              |                                                                                                       |                                                                  |                                                                                                 |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Франция  | Zoetis<br>23/25 Avenue Du Docteur<br>Lannelongue<br>75014 Paris<br>Франция                               | LINCO-SPECTIN 100                                                                                                            | Lincomycin<br>spectinomycin                                                                           | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                                                              | Прасета                                             | Перорално                                                                                                                                                                                                                      |
| Германия | Zoetis Deutschland GmbH<br>Schellingstraße 1,<br>D-10785 Berlin<br>Германия                              | Lincospectin Pulver<br>zum Eingeben über<br>das Trinkwasser für<br>Schweine, Hühner<br>(Broiler,<br>Junghennen) und<br>Puten | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                       | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах                                                                                            | Прасета,<br>пилета<br>(бройлери<br>и ярки)<br>пуйки | Перорално                                                                                                                                                                                                                      |
| Гърция   | Zoetis Hellas SA<br>L. Mesogion 253- 255<br>15451, N. Psichico<br>Athens<br>Гърция                       | LINCO SPECTIN 100                                                                                                            | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                       | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                                                              | Пилета<br>(бройлери)                                | Перорално                                                                                                                                                                                                                      |
| Унгария  | Zoetis Hungary Kft.<br>Alkotás u. 53.<br>H-1123 Budapest<br>Унгария                                      | Linco-Spectin 100<br>por belsőleges<br>oldathoz A.U.V.                                                                       | Lincomycin<br>hydrochloride and<br>spectinomycin<br>sulphate                                          | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение                                                              | Прасета,<br>пилета<br>бройлери,<br>пуйки            | Перорално                                                                                                                                                                                                                      |
| Ирландия | Pfizer Healthcare Ireland<br>Trading as Pfizer Animal<br>Health,<br>Ringaskiddy,<br>Co. Cork<br>Ирландия | Linco-Spectin 100<br>Soluble Powder                                                                                          | Lincomycin (as<br>Lincomycin<br>Hydrochloride) and<br>Spectinomycin (as<br>spectinomycin<br>sulphate) | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорално<br>приложение.<br>Бледо жълт до<br>светло<br>жълтокафяв<br>разтворим прах. | Прасета,<br>пилета (не<br>носачки)                  | Прасета:<br>Линко-Спектин<br>100 разтворим<br>прах е<br>предназначен<br>за прилагане с<br>водата за<br>пиене. Пресен<br>разтвор трябва<br>да се приготвя<br>всеки ден.<br><br>Пилета: За<br>прилагане с<br>водата за<br>пиене. |

|            |                                                                                                  |                                                                                                                                                 |                                                                   |                                                                  |                                                      |                                                                    |           |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|
| Италия     | ZOETIS ITALIA S.r.l.<br>Via Andrea Doria, 41 M<br>00192 Roma<br>Италия                           | LINCOSPECTIN<br>Polvere orale per<br>uso in acqua da bere<br>per polli da carne e<br>suini                                                      | LINCOMYCIN (as<br>Hydrochloride)<br>SPECTINOMYCIN (as<br>Sulfate) | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Перорален прах<br>за приложение с<br>водата за пиене | Прасета,<br>пилета                                                 | Перорално |
| Латвия     | Pfizer Animal Health MA<br>EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ<br>Великобритания | Linco-Spectin 100                                                                                                                               | Lincomycin<br>hydrochloride,<br>spectinomycin<br>sulfate          | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Разтворим прах<br>за перорален<br>разтвор            | Прасета,<br>пилета                                                 | Перорално |
| Литвания   | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Белгия                       | Linco-Spectin 100                                                                                                                               | Lincomycin<br>hydrochloride<br><br>Spectinomycin<br>sulphate      | 33.3 g<br><br><br>66.7 g                                         | Разтворим прах                                       | Прасета,<br>пилета (не<br>носачки)                                 | Перорално |
| Люксембург | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat, 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Белгия                      | LINCO-SPECTIN 100                                                                                                                               | Lincomycin and<br>spectinomycin                                   | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорален<br>разтвор                      | Прасета,<br>пилета                                                 | Перорално |
| Холандия   | Zoetis BV<br>Rivium Westlaan 74,<br>2909 LD Capelle a/d IJssel<br>Холандия                       | Linco-Spectin 100                                                                                                                               | Lincomycin and<br>spectinomycin                                   | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Перорален прах                                       | Прасета,<br>пилета, не<br>за яйца за<br>човешка<br>консума-<br>ция | Перорално |
| Полша      | Zoetis Polska Sp. z o.o.<br>ul. Postępu 17B<br>02-676 Warszawa<br>Poland                         | Linco-Spectin 100<br>(222g + 444g)/<br>1000g, proszek do<br>sporządzania<br>roztworu doustnego<br>dla świń, kur,<br>indyków, kaczek i<br>gołębi | Lincomycin and<br>spectinomycin                                   | 222 g<br>lincomycin<br>and 444 g<br>spectinomycin<br>per 1000 g  | Прах за<br>перорален<br>разтвор                      | Прасета,<br>пилета<br>бройлери,<br>пуйки,<br>патета,<br>гълъби     | Перорално |
| Португалия | Zoetis Portugal, Lda<br>Lagoas Park, Edifício 10<br>2740-271 Porto Salvo<br>Португалия           | LINCO-SPECTIN 100                                                                                                                               | Lincomycin and<br>Spectinomycin                                   | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Перорален прах                                       | Прасета,<br>пилета<br>(пилета<br>бройлери<br>и пуйки)              | Перорално |

|                |                                                                                                                    |                                                                                 |                                                                                                                      |                                                                  |                                 |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Румъния        | Pfizer Animal Health MA<br>EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ<br>Великобритания                   | LINCO-SPECTIN 100                                                               | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                      | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Разтворим прах                  | Прасета,<br>пилета<br>бройлери,<br>пуйки | Перорално                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Словакия       | Zoetis Česká republika,<br>s.r.o.<br>Stroupežnického 17<br>Praha 5 150 00<br>Чехия                                 | Linco-Spectin 100                                                               | Lincomycinum (ut<br>Lincomycini<br>hydrochloridum,<br>Spectinomycinum<br>(ut Spectinomycini<br>sulfas tetrahydricus) | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорален<br>разтвор | Прасета,<br>пилета                       | Перорално                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Словения       | Zoetis Belgium SA,<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Белгия                                       | LincoSpectin 100<br>prašek za peroralno<br>raztopino za prašiče<br>in perutnino | Lincomycin,<br>Spectinomycin                                                                                         | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорален<br>разтвор | Прасета,<br>пилета                       | Перорално                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Испания        | Zoetis Spain, S.L.<br>Avda. de Europa 20B Parque<br>empresarial La Moraleja<br>28108 Alcobendas, Madrid<br>Испания | LINCO-SPECTIN 100                                                               | Lincomycin and<br>spectinomycin                                                                                      | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Перорален прах                  | Прасета,<br>пилета                       | Перорално                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Великобритания | Zoetis UK Limited<br>5th Floor, 6 St. Andrew<br>Street<br>EC4A 3AE London<br>Великобритания                        | Linco-Spectin 100<br>Soluble Powder,<br>Powder for Oral<br>Solution             | Lincomycin<br>Spectinomycin                                                                                          | 33.3 g<br>lincomycin<br>and 66.7 g<br>spectinomycin<br>per 150 g | Прах за<br>перорален<br>разтвор | Прасета,<br>пилета                       | Прасета: за<br>прилагане с<br>водата за<br>пиене.<br><br>Пилета: за<br>прилагане като<br>единствен<br>дневен<br>източник на<br>вода за пиене<br>докато се<br>изконсумира,<br>след това при<br>необходимост<br>се дава не<br>медикирана<br>вода до края<br>на деня |

## **Приложение II**

**Научни заключения и основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката**

# Общо резюме на научната оценка на Linco-Spectin 100 и свързаните с него имена (вж. Приложение I)

## 1. Въведение

Linco-Spectin 100 е прах за перорален разтвор, съдържащ 33,3 г линкомицин (под формата на линкомицинов хидрохлорид) и 66,7 г спектиномицин (под формата на спектиномицинов сулфат) на 150 г опаковка. Линкомицин представлява линкозамиден антибиотик, свързан с антимикробните средства макролид и стрептограмин Б. Той инхибира синтеза на протеини чрез свързване с 50S бактериалната рибозомна подединица. Активен е главно срещу грам-положителни бактерии и облигатни анаероби, както и срещу микоплазми. Линкомицин се разпределя добре в тъканите и е известно, че води до високи вътреклетъчни концентрации. Спектиномицин се класифицира като аминоклитолен антибиотик, близък до аминогликозидите. Той инхибира синтеза на протеини чрез свързване с 30S рибозомната подединица. Спектърът на действие на спектиномицин включва микоплазми, аеробни грам-отрицателни бактерии и грам-положителни коки. Спектиномицин се абсорбира трудно в стомашно-чревните пътища и не преминава лесно през мембраните.

На 28 септември 2012 г. Белгия изпраща уведомление за сезиране по член 34, параграф 1 от Директива 2001/82/ЕО, както е изменена, до CVMP/Европейската агенция по лекарствата за Linco-Spectin 100 и свързаните с него имена. Белгия сезира по въпроса поради различните национални решения, взети от държавите членки на ЕС, които водят до несъответствия в информацията за продукта Linco-Spectin 100 и свързаните с него имена.

Основните области на несъответствие в съществуващата информация за продукта са свързани с:

- видовете животни, за които е предназначен ВМП;
- терапевтичните показания;
- дозировката;
- карентните срокове.

## 2. Обсъждане на наличните данни

### Прасета

Показанието за дизентерия при свине, причинена от *Brachyspira hyodysenteriae* и свързаните патогени, е обосновано чрез преглед на литературата и старите собствени данни относно *in vitro* податливостта, ново изследване, проведено във връзка с МИК на *B. hyodysenteriae*, и стари клинични проучвания.

Литературата и собствените стари данни относно *in vitro* податливостта показват, че общият диапазон на минимална инхибираща концентрация (МИК) на линкомицин за *B. hyodysenteriae* е много широк и стойностите МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> при популацията са много високи. В новото изследване на МИК, което използва 25 изолати от Белгия, е получен диапазон на МИК за линкомицин-спектиномицин от 1:2 до 32:64 µg/ml, с МИК<sub>50</sub> 16:32 и МИК<sub>90</sub> 32:64 µg/ml. Това отразява лесното придобиване на детерминанти за резистентност от бактерията. Pringle *et al.* (2012)<sup>1</sup> предлагат епидемиологична гранична точка >1 µg/ml за линкомицин, с която 90 до 100% от изолатите се класифицират като „*in vitro* резистентни“. По тези причини, въпреки че наличните данни не показват отрицателна еволюция в хода на времето, не може да се изключи, че резултатите,

<sup>1</sup> Pringle, M. *et al.* - Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta Vet Scand. 2012 Sep 21;54:54.

получени при старите клинични проучвания, проведени в момента на разработване на продукта, не отразяват клиничната ефикасност в съвременни огнища на дизентерия при свинете. Въпреки това не е установена точна клинична гранична стойност и от предоставените данни изглежда, че податливостта *in vitro* не корелира с клинична ефикасност. Не са предоставени скорошни клинични данни, които да докажат това твърдение. Възможно е несъответствието да е свързано с факта, че различни ентерични бактерии могат да допринесат за патогенезата на болестта и може да се постигне ефикасност при щамове с относително високи стойности на МИК поради висока локална антимикробна концентрация в червата. Спектиномицин няма значителен клиничен ефект върху *B. hyodysenteriae*. Притежателят на лиценза за употреба изказва хипотезата, че спектиномицин може да оказва ефект върху близки патогени, имащи връзка с дизентерията при свинете. Такова действие обаче не е официално демонстрирано *in vivo* върху специфични патогени.

Данните за *in vitro* податливостта за *Escherichia coli* и *Salmonella* не са изчерпателни, но сред тях има данни от ново паневропейско изследване на МИК, което е проведено в съответствие с принципите на добрата лабораторна практика (ДЛП) и включва 100 изолати на *E. coli* и 100 изолати на *Salmonella* от клинични проучвания. В това проучване диапазонът на МИК е от 4:8 µg/ml до ≥256:512, с високи стойности на МИК<sub>90</sub> >256 µg/ml за спектиномицин и, както изглежда, бимодално разпределение. Това показва значителен процент на резистентност от високо ниво, въпреки че не е определена твърда клинична гранична стойност. Това може да е отчасти свързано с естествената резистентност при тези видове бактерии.

Клиничната ефикасност срещу дизентерия при свинете в предложения дозов режим 10 mg/kg телесно тегло (тт) в продължение на 7 дни е доказана в две двойни изпитвания в лабораторни условия и две практически клинични проучвания. Те не съответстват на принципите на ДЛП и добрата клинична практика (ДКП) и целевото клинично и бактериологично състояние не е добре дефинирано в докладите относно проучванията. Също така в едно от практическите проучвания целевото състояние е смесена ентерична и респираторна инфекция, включваща *Salmonella* и *Mycoplasma*, което е слабо свързано с посоченото показание. Демонстрирано е също, че комбинацията линкомицин-спектиномицин е по-добра от всяка отделна активна субстанция. Въпреки че в тези проучвания дозите са посочени като концентрации в питейна вода, така че фактическите дози по отношение на mg/kg тт могат да се определят само ориентировъчно, приблизителните стойности са сметнати за достатъчно близки до препоръчителния режим. Нещо повече, хармонизираният дозов режим е този, който се препоръчва в огромно мнозинство от държавите членки.

Взимайки предвид всички данни, CVMP счита, че това показание може да продължи да се използва.

В подкрепа на показанието за пролиферативна ентеропатия, причинена от *Lawsonia intracellulari*, е предоставен преглед на литературата относно данните за *in vitro* податливост, както и две по-стари клинични проучвания на ефикасността.

Резултатите от данните за МИК, поместени в литературата, които засягат само няколко изолати, като цяло показват по-високи стойности на МИК както за линкомицин, така и за спектиномицин. Няма установена клинична гранична стойност.

В провокационно проучване, съответстващо на ДЛП, прасета са третирани с препоръчителната доза 10 mg/kg тт, но в продължение на 21 дни, вместо на 7 дни. Комбинацията показва ползотворни ефекти по отношение на намаляване на лезиите и зоотехническите крайни точки, като отделянето на вируса напълно спира. Комбинацията е по-добра от самостоятелно прилагания линкомицин. В съответстващо на ДКП, многоцентрично практическо проучване прасета са третирани съгласно препоръките, като терапията с Linco-Spectin 100 в продължение на 7 и 14 дни

е ефикасна за лечение на илеит при прасета. Не е наблюдавана полза, когато прасетата, страдащи от илеит, са третирани за по-дълго от 7 дни.

Въпреки че оскъдните налични данни показват, че *in vitro* действието на активните субстанции срещу *L. intracellularis* е слабо, като се има предвид добре наложената употреба на продукта в ЕС, както и че докладите за лекарствена безопасност не дават съобщения за липса на ефикасност, може да се предположи, че клиничната ситуация не корелира пряко с клиничната ефикасност на продукта. Това може да се дължи на комбинирано вътре- и извънклетъчно действие съответно на линкомицин и спектиномицин. В допълнение *L. intracellularis*, както *Brachyspira* spp. и други атипични чревни организми, вероятно зависят от условията, създадени в червата от други бактерии.

Взимайки предвид всички данни, CVMP счита, че това показание може да бъде одобрено.

Предложеният карентен срок 0 дни е добре обоснован от проучване за изчерпване на остатъчните количества, в което прасета са третирани с използване на предложени хармонизиран дозов режим 10 mg/kg тт/ден в продължение на 7 дни, като CVMP счита този срок за приемлив.

Като се вземе предвид обхвата на настоящата процедура по сезиране по член 34, предложеното показание за *L. intracellularis* при прасета е счетено за приемливо. Относно *B. hyodysenteriae*, в допълнение към вече споменатите положения са определени няколко проблема:

- Всички съвременни автори изглежда са съгласни, че има широко разпространената резистентност на *B. hyodysenteriae* към линкомицин, въпреки че няма налична клинична гранична точка и не е известно до каква степен щамове с повишени МИК са клинично резистентни;
- Няма нови клинични изпитвания, практически изпитвания или публикации, които демонстрират ефективността комбинацията линкомицин-спектиномицин срещу съвременни огнища на дизентерия при свинете и които са базирани на дозовите режими, одобрени понастоящем.

Въпреки това CVMP счита, че показанието за *B. hyodysenteriae* трябва да продължи да се използва, имайки предвид обхвата на процедурата по сезиране по член 34.

Все пак в точка 4.4. „Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП“ от кратката характеристика на продукта (КХП) трябва да се включи ясно предупреждение относно възможността за неуспех на лечението поради клинично резистентни щамове при *B. hyodysenteriae* и свързаните ентеробактерии (*E. coli*). Освен това в точка 5.1.

„Фармакодинамични свойства“ трябва да се добави информацията относно широко разпространената намалена податливост при *B. hyodysenteriae* и относно бимодалното разпределение на *E. coli*. Също така в гореспоменатите точки от КХП трябва да се включи информацията относно липсата на данни за развитието на резистентност при *L. intracellularis*.

## Пилета

Показанието за хронична респираторна болест (ХРБ), свързана с *Mycoplasma gallisepticum* и *E. coli*, е подкрепено от две скорошни изследвания на МИК и от по-стари данни относно МИК от литературата. Освен това в допълнение към стари експериментални и практически проучвания на клиничната ефикасност е представено скорошно собствено провокационно проучване, в което за изследване на ефикасността на продукта срещу индуцирана инфекция с *E. coli* и/или *M. gallisepticum* са използвани общо 210 пилета.

В предложената хармонизирана КХП са премахнати всички споменавания на профилактично третиране, което е потвърдено от CVMP.

В допълнение към данните за *in vitro* податливост за *M. gallisepticum* е проведено ново изследване на МИК на линкомицин-спектиномицин (съотношение 1:2) с 60 изолати, което показва диапазон на МИК [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml] и стойности на МИК<sub>50</sub>/МИК<sub>90</sub> съответно 0.5:1 и 2:4 µg/ml. Като цяло, имайки предвид и други по-стари данни от литературата, относително тесните диапазони на МИК и ниските стойности на МИК<sub>50</sub> и МИК<sub>90</sub> заедно с монодалното разпределение са показателни за ниски нива на резистентност, която изглежда не еволюира. Възможно е комбинацията да има синергично действие при *Mycoplasma*, но клиничното значение на това не е изследвано.

Относно *E. coli* новопроведено паневропейско изследване на МИК, включващо 67 изолати от пилета и 33 изолати от пуйки, показва широк диапазон на МИК (от 2:4 до ≥256:512 µg/ml), висока стойност на МИК<sub>90</sub> (256 µg/ml) за спектиномицин и бимодално разпределение. Като цяло, имайки предвид и другите данни от по-старата литература, е допуснат процент на клинична резистентност най-малко 10%. Възможно е това да се дължи отчасти на естествена резистентност. Отново, обаче, не е установена твърда гранична стойност. Няма доказателства, че тази ситуация еволюира.

От фармакокинетичните свойства на спектиномицин е известно, че в червата се абсорбират само пренебрежимо малки количества, както и че при всички случаи нивата в кръвта не достигат МИК концентрации в дихателните пътища на пилета след перорално приложение. Освен това спектиномицин е полярен, не преминава лесно мембраните и се разпределя слабо във вътреклетъчното отделение. Въз основа на *in vitro* изследвания е изказана хипотезата, че в червата се произвежда метаболит или продукт на разпадането на спектиномицин, който успява да достигне до мястото на инфекция и да попречи на прикрепването на *E. coli* към лигавицата на дихателните пътища, но това не е потвърдено (Goren *et al.*, 1988)<sup>2</sup>. Следователно има неяснота относно стойността на комбинирания продукт за това показание в сравнение с продукт, прилаган като монотерапия (напр. линкомицин).

Няколко стари провокационни лабораторни проучвания показват ефикасност на комбинацията срещу експериментални инокулации с *Mycoplasma spp.* и/или *E. coli* при пилета. Ефикасността изглежда е по-добра, отколкото при самостоятелно прилаган линкомицин, и малко по-добра, отколкото при самостоятелно прилаган спектиномицин. Въпреки това използваните дозови режими са много неясни и е възможно да варират от предложената доза 50 mg/kg тт/ден до най-високата одобрена доза 150 mg/kg тт. В новопредставено провокационно проучване, съответстващо на ДКП, е доказано, че продуктът, използван в доза 50 mg/kg/ден в продължение на 7 дни, е ефективен при намаляване на клиничните признаци и лезии, свързани с експериментално заразяване с *E. coli* и/или *M. gallisepticum* при пилета, въпреки че процентът на бактериална реизолация е висок – и неговото понижение не е статистически значимо за *E. coli* – като стойностите на МИК на инфекциозните щамове са в много ниския край на диапазона, определен в изследванията на МИК. Проучването е единствената официална демонстрация на ползата от дозата 50 mg/kg тт, като постигнатото провокиране е само от леко до умерено, без наблюдавана смъртност.

По-старите практически проучвания обикновено използват дозов режим 150 mg/kg тт през първата фаза, последван от 50 mg/kg тт през втората фаза. Счита се, че тяхното значение е минимално, тъй като се фокусират върху системната профилактика и зоотехническите/стопански крайни точки. Хармонизираната доза 50 mg/kg тт като цяло е най-ниската одобрена от националните органи и най-често препоръчваната само за третиране.

---

<sup>2</sup> Goren E, de Jong WA, Doornenbal P. Therapeutic efficacy of medicating drinking water with spectinomycin and lincomycin-spectinomycin in experimental *Escherichia coli* infection in poultry. Vet Q. 1988 Jul;10(3):191-7

Тъй като спектиномицин се абсорбира слабо в стомашно-чревните пътища и не преминава лесно мембраните, неговата ефикасност може да е свързана поне отчасти с неспецифични ефекти върху чревната флора или с ефектите на метаболит.

В допълнение са отбелязани дългосрочната употреба на продукта и отсъствието на съобщения за липса на ефикасност в данните относно лекарствената безопасност.

Карентният срок е подкрепен с проучване, в което пилета са третирани с доза 500 mg/kg тт през първата седмица от живота им и с доза 60 mg/kg през третата седмица от живота им. Проследяване за изчерпване на остатъчните количества е проведено само след втората фаза. CVMP счита предложения карентен срок 5 дни за достатъчен, когато пилетата се третират с използване на хармонизирания дозов режим 50 mg/kg тт/ден в продължение на 7 дни.

След цялостна оценка в контекста на хармонизирането на вече одобрения продукт и поради изброените по-долу причини, CVMP счита, че 50 mg/kg тт в продължение на 7 дни може да се приеме като хармонизирана доза при пилета:

- дозата 50 mg/kg тт е най-честата препоръка за „третиране“ в засегнатите КХП. В няколко други КХП дозата е представена като концентрация в питейна вода, което възлиза на около 50 mg/kg тт при значителна част от животните;
- В новопроведено проучване на клиничната ефикасност продуктът ясно индуцира подобрене на клиничните признаци на ХРБ и намалява степента на бактериално нашествие. Това е единственото налично проучване, в което твърдо е доказано, че дозата 50 mg/kg тт е ползотворна в контекста на третирането, въпреки че провокирането е доста леко (напр. не е документирана смъртност);
- Резистентността към засегнатите съединения при целевите бактерии не показва неблагоприятна еволюция в хода на времето и няма по-силни опасения, отколкото за другите съединения, които се използват по сходен начин;
- Възможно е да възникне нежелателно преминаване към употреба на други молекули, считани за по-важни за общественото здраве (напр. флуорохинолони), ако продуктът бъде оттеглен при пилета.

Поради това CVMP счита, че показанието при пилета следва да продължи да се използва. То обаче трябва да се адаптира както следва: „За третиране и профилактика на ХРБ, причинена от *Mycoplasma gallisepticum* и *E. coli*, свързани с нисък процент на смъртност. Трябва да се установи дали болестта присъства в ятото преди употреба на продукта.“

### 3. Оценка на съотношението полза/риск

#### Въведение

Оценката на съотношението полза/риск е извършена в контекста на член 34 от Директива 2001/82/ЕО. В настоящата процедура тя има за цел да постигне хармонизиране в рамките на ЕС на условията за лицензиране на продукта Linco-Spectin 100 (и свързаните с него имена). Сезирането води до пълно хармонизиране на информацията за продукта. Настоящата оценка се фокусира върху въпросите, свързани с хармонизирането, които могат да променят съотношението полза/риск.

Linco-Spectin 100 (и свързаните с него имена) представлява прах за приложение в питейна вода, съдържащ активните субстанции линкомицин (222 mg/g) и спектиномицин (444,7 mg/g). Той е лицензиран в 24 държави членки на ЕС. Първият лиценз за употреба е издаден през 1972 г.

## Оценка на ползите

### Преки ползи

#### Прасета

Продуктът се използва за предложените показания (дизентерия при свинете и пролиферативна ентеропатия) от няколко десетилетия насам в държавите членки на ЕС, въз основа на допълващия се спектър на действие на линкомицин и спектиномицин върху основните патогени *B. hyodysenteriae* и *L. intracellularis* и потенциално свързаните ентерични патогени като *E. coli*.

Клиничната ефикасност за дизентерия при свинете в дозов режим, близък до препоръчителния хармонизиран режим 10 mg/kg тт в продължение на 7 дни, е подкрепена от по-стари лабораторни и практически клинични проучвания, въпреки факта, че те не съответстват на принципите на ДЛП или ДКП, както и че клиничните и бактериологични критерии за включване не винаги са точно определени в докладите относно проучванията. Доказано е, че линкомицин и спектиномицин са по-ефективни от всяка отделна субстанция.

Клиничната ефикасност срещу пролиферативна ентеропатия е обоснована чрез едно лабораторно проучване, съответстващо на ДЛП, и едно многоцентрово практическо проучване, съответстващо на ДКП, като се изключи, че в лабораторното проучване животните са третирани в продължение на 21 дни. Доказано е, че комбинацията е по-добра от самостоятелно прилагания линкомицин. В провокационното проучване бактериалната инфекция изглежда е унищожена.

Данните от литературата показват, че понижена податливост при *B. hyodysenteriae* може да се преодолее до известна степен чрез високите концентрации, използвани на местно ниво. Въпреки слабото *in vitro* действие на активните субстанции срещу *L. intracellularis*, е възможно комбинацията да е ефективна поради комбинирано вътре- и извънклетъчно действие съответно на линкомицин и спектиномицин. В допълнение ефикасността може да се влияе от условията, създадени в червата от различните свързани ентерични бактерии.

Докладите относно лекарствената безопасност не съобщават липса на ефикасност на Linco-Spectin 100 за препоръчителните хармонизирани показания при прасета.

#### Пилета

При пилета продуктът вече е показан в много държави членки на ЕС за лечение на ХРБ, свързана с *Mycoplasma* и/или *E. coli*. Най-честата препоръка за дозировката при лечение е 50 mg/kg тт/ден. Няколко КХП препоръчват 150 mg/kg тт, а други дават само концентрацията във вода, която съответства на приблизително 50 mg/kg тт.

Въпреки че механизмът на действие на системно ниво на спектиномицин, прилаган перорално, не е изяснен, неговата клинична полза и ползата от комбинацията изглежда са демонстрирани в няколко по-стари лабораторни провокационни проучвания. Дозовите режими, прилагани в тези проучвания обаче могат да бъдат определени само приблизително и вероятно варират от хармонизираната доза 50 mg/kg тт/ден до поне най-високата одобрена доза 150 mg/kg тт/ден. По-старите практически проучвания са проведени в контекста на системната профилактика и използват дозови режими, включващи две фази. Условията на тези проучвания не дават доказателства за предложената доза 50 mg/kg тт.

В новопредставено провокационно проучване, съответстващо на ДКП, е доказано, че продуктът, използван в доза 50 mg/kg тт/ден в продължение на 7 дни, е ефективен при намаляване на клиничните признаци, лезиите и бактериологичната реизолация, свързани с експериментално заразяване с *E. coli* и/или *M. gallisepticum* при пилета, въпреки че процентът на бактериална реизолация е висок, с намаляване на *E. coli*, което не е статистически значимо, и ниски МИК на

инфекциозните щамове, когато се направи сравнение с повечето щамове в практиката. Проучването е единствената официална демонстрация на ползата от дозата 50 mg/kg тт, като постигнатото провокиране е само от леко до умерено, без наблюдавана смъртност.

Докладите относно лекарствената безопасност не съобщават липса на ефикасност на Linco-Spectin 100 за предложените хармонизирани показания при прасета.

### **Косвени ползи**

Особено за респираторни болести при пилета, наличието на Linco-Spectin 100 може да ограничи употребата на други антимикробни средства, считани за по-важни за здравето на животните и хората, напр. флуорохинолони.

### **Оценка на риска**

Тъй като дозовите режими, препоръчани от CVMP, не са повишени и що се отнася до показанията, одобрени в повечето КХП, няма разширяване, оценката на поносимостта при видовете животни, за които е предназначен ВМП, не поставя нови въпроси. Налични са стари проучвания на поносимостта за прасета, пилета и пуйки. Поносимостта продължава да е задоволително отразена в хармонизираните текстове на точки 4.5 (i) Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта, 4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност) и 4.10 Предозиране от КХП.

Също така, тъй като дозовите режими и показанията не са разширени, няма промяна в оценката на безопасността за потребителите.

Безопасността за потребителите остава гарантирана от препоръчителните хармонизирани карентни срокове, възлизаци на 0 дни при прасета и 5 дни при пилета.

Препоръчителните хармонизирани дозови режими не водят до повишена експозиция на околната среда към активните субстанции.

Възможната резистентност, генерирана от употребата на линкомицин при животни, може да повлияе на здравето на животните, включително чрез кръстосана резистентност с макролиди. Резистентността спрямо макролиди и линкозамиди е възникнала сред животинските патогени и тя е честа при някои видове. При *Brachyspira hyodysenteriae* почти всички изолати са резистентни поне що се отнася до *in vitro* податливостта на дивия тип. По тези причини, въпреки че предоставените от литературата данни не показват еволюция в хода на времето, не може да се изключи, че резултатите, получени при старите клинични проучвания, проведени в момента на разработване на продукта, не отразяват клиничната ефикасност в съвременни огнища на дизентерия при свинете.

Макар че този риск не е еднозначно оценен, възможността за въздействие върху човешкото здраве чрез кръстосана резистентност към клиндамицин и други субстанции от групата на макролидите, линкозамидите и стрептограмините (MLS) е реална. Човешките и животински бактерии имат еднакви детерминанти за резистентност. Резистентността може да е непосредствена заплаха, когато засяга зоонотични патогени като *Campylobacter* и *Enterococcus*, или се прехвърля хоризонтално към човешките патогени чрез мобилни генетични елементи. Антимикробните средства от групата на MLS са посочени от СЗО (AGISAR, 2009)<sup>3</sup> като изключително важни за лечението на определени зоонотични инфекции при хората (като инфекции на *Campylobacter*).

<sup>3</sup> Report of the first meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), 15-19 June 2009. [http://www.who.int/foodsafety/foodborne\\_disease/AGISAR\\_2009\\_report\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1)

## Управление на риска и мерки за ограничаването му

Потенциалният риск от развитие на резистентност, която може да повлияе на ефикасността на продукта и като цяло на здравето на животните и хората, е ограничена чрез:

- Ограничаване на показанията до тези, които са задоволително обосновани от данните относно ефикасността;
- Премахване на всички препоръки за профилактична употреба;
- Включване на информация относно статуса на резистентност и предупреждения относно внимателната употреба с оглед на резистентността в точки 4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП, 4.5 (i) Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта и 5.1 Фармакодинамични свойства от КХП.

## Оценка на съотношението полза/риск

Вследствие на оценката на наличните данни CVMP счита, че съотношението полза/риск при прасета като видове животни, за които е предназначен ВМП, остава положително. Възможното влияние върху клиничната ефикасност на високия процент *in vitro* резистентност, наблюдаван при *B. Hyodysenteriae*, не е оценено в скоростни клинични проучвания. Въпреки това в контекста на настоящата процедура по сезиране по член 34, целяща да хармонизира условията за лицензиране на вече одобрен продукт, е счетено, че показанието не трябва да се премахва на тази основа.

При пилета, за да се отрази фактът, че в единственото проучване, което официално демонстрира ефикасността на дозата 50 mg/kg срещу клинични признаци на ХРБ и лезии, провокирането е леко до умерено, без документирана смъртност, е предложено показанието да се измени както следва:

„За лечение и профилактика на хронична респираторна болест (ХРБ), причинена от *Mycoplasma gallisepticum* и *E. Coli* и свързана с нисък процент на смъртност.

Трябва да се установи дали болестта присъства в ятото преди употреба на продукта.”

Общото съотношение полза/риск на продукта при прасета и пилета е счетено за положително, при условие че в информацията за продукта се внесат препоръчаните промени (вж. Приложение III).

## Основания за изменение на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката

Като се има предвид, че:

- CVMP счита, че предметът на сезирането е хармонизиране на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката;
- CVMP направи преглед на кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, предложени от притежателите на лицензи за употреба, и взе предвид пълния набор подадени данни;

CVMP препоръчва изменения на лицензите за употреба на Linco-Spectin 100 и свързаните с него имена, както е посочено в Приложение I, като с тази цел в Приложение III е включена кратката характеристика на продукта, етикета и листовката.

## **Приложение III**

### **Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка**

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Търговско наименование> 222 mg/g + 444.7 mg/g прах за прилагане с водата за пиене при прасета и пилета

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Активни субстанции:

|                                             |            |
|---------------------------------------------|------------|
| Lincomycin (като lincomycin hydrochloride)  | 222 mg/g   |
| Spectinomycin (като spectinomycin sulphate) | 444.7 mg/g |

### Експципенти:

За пълния списък на експципентите, виж т.6.1.

## 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

Прах за прилагане с водата за пиене.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Видове животни, за които е предназначен ВМП

Прасета и пилета.

### 4.2 Терапевтични показания, определени за отделните видове животни

#### Прасета

За лечение и предпазване от дизентерия, причинена от *Brachyspira hyodysenteria*, както и за лечение и предпазване от свинска пролиферативна ентеропатия (илеит), причинен от *Lawsonia intracellularis* и асоциирани ентеропатогени (*Escherichia coli*).

Преди употреба на продукта, да се докаже наличието на заболяване в групата.

#### Пилета

За лечение и предпазване от хронична респираторна болест (CRD), причинена от *Mycoplasma gallisepticum* и *Escherichia coli*, асоциирани с нисък процент смъртност.

Преди употреба на продукта да се докаже наличието на заболяване в групата.

### 4.3 Противопоказания

Да не се използва при свръхчувствителност към активните субстанции или към някой от експципентите.

Да не се използва в случай на чернодробна дисфункция.

Не позволявайте достъпа на зайци, гризачи (вкл. чинчили, хамстери, морски свинчета), коне или преживни животни до вода или храна, която съдържа линкомицин. Поглъщането от тези видове животни може да доведе до тежки гастроинтестинални смущения.

Да не се използва при кокошки, чиито яйца са предназначени за човешка консумация.

### 4.4 Специални предпазни мерки за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП

При *E. coli* значителна част от щамовете показват високи нива на МИС (минимални инхибиращи концентрации) срещу комбинацията линкомицин-спектиномицин и могат клинично да бъдат резистентни, въпреки че няма определени нива.

Поради технически причини, възприемчивостта към *L. Intracellularis* е трудно да се определи *in vitro*, поради това липсват данни за нивото на резистентност при тези видове.

#### **4.5 Специални предпазни мерки при употреба**

##### Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта

При *B. Hyodysenteriae* резистентността към линкомицина е широко разпространена и това може да доведе до липса на клиничен отговор при лечение.

Съгласно правилата за добра клинична практика, лечението трябва да се базира на проведено изследване за чувствителност на изолираните от животното бактерии. Ако това не е възможно, терапията трябва да се базира на локалната (регионална или национална) епидемиологична информация за чувствителност на съответните бактерии.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт по начин, различен от описания в инструкциите на КХП, може да увеличи риска от развитие и създаване на резистентни бактерии и да намали ефективността от лечението с макролиди, поради възможна кръстосана резистентност.

Пероралната употреба на продукти, които съдържат линкомицин, е показана само при прасета и пилета. Не позволявайте други видове животни да имат достъп до медикаментозната вода. Линкомицинът може да причини тежки гастроинтестинални смущения при останалите видове животни.

Да се избягва повторна или продължителна употреба на продукта чрез подобряване на управлението на фермата и правилата за дезинфекция.

Диагнозата трябва да се преразгледа, ако до 5 дни след началото на лечението, няма подобрение.

Болните животни имат намален апетит и изменено желание за консумация на вода, поради тази причина тежко болните животни може да се нуждаят от парентерално лечение.

##### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните

Хора с установена свръхчувствителност към линкомицин, спектиномицин или продукти на основата на соя, трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Работете внимателно с праха, за да избегнете разпрашаване и вдишване. Да се избягва контакт с кожата и очите.

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от одобрена маска за прах (еднократна половин маска респиратор, одобрена с европейски стандарт EN149 или респиратор за многократна употреба, одобрен с европейски стандарт EN 140 с филтър EN 143), ръкавици и безопасни очила, трябва да се носи, когато се смесва или работи с ветеринарномедицинския продукт.

След работа с продукта незабавно измийте със сапун и вода ръцете си и части от тялото, които са имали контакт с продукта.

Ако след работа с продукта се появят симптоми като зачервяване на кожата или перзистиращо дразнене в очите, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукта.

#### **4.6 Неблагоприятни реакции (честота и важност)**

В началото на третирането са наблюдавани случаи на диария или меки фекалии и/или възпаление в перианалната област при здрави прасета. Тези симптоми изчезват 5 до 8 дни без допълнително лечение.

Рядко са наблюдавани случаи на раздразнителност/възбуда, кожни обриви/сърбеж.

Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) са рядко срещани, но могат да се появят и това налага спиране на лечението с ветеринарномедицинския продукт. В тези случаи да се приложи симптоматично лечение.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 животни проявяващи неблагоприятни реакции по време на курса на едно лечение)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 животни, включително изолирани съобщения).

#### **4.7 Употреба по време на бременност, лактация или яйценосене**

##### Прасета

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност и лактация.

Лабораторните проучвания при кучета и плъхове не показват никакви доказателства за тератогенност, фетотоксичност, репродуктивни смущения за линкомицин или спектиномицин. Линкомицинът се излъчва с млякото.

Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

##### Птици носачки:

Да не се използва при птици в периода на яйценосене.

#### **4.8 Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие**

Да се избягва смесването с други ветеринарномедицински продукти.

В комбинация линкозамидите и макролидите са антагонисти, поради конкурентно свързване с таргетните зони. В комбинация с анестетици може да доведат до възможни нервно-мускулни блокажи.

Да не се прилага заедно с каолин или пектин, тъй като влошават абсорбцията на линкомицин. Ако едновременно им прилагане е належащо, продуктите да се приложат с интервал 2 часа между приемите.

#### **4.9 Доза и начин на приложение**

За прилагане с водата за пиене.

Препоръчителните дози са:

Прасета: 3.33 mg линкомицин и 6.67 mg спектиномицин/kg т.м./дневно, за 7 дни. Това е еквивалентно на 15 mg прах/kg т.м./дневно за 7 дни.

Пилета: 16.65 mg линкомицин и 33.35 mg спектиномицин/kg т.м./дневно, за 7 дни. Това е еквивалентно на 75 mg прах/kg т.м./дневно за 7 дни.

Лечението трябва да започне с появата на първите клинични признаци.

При приготвяне на медикаментозната вода, количеството на продукта, който се влага, е в зависимост от теглото на животните и реалния дневен прием на вода.

За да се приложи правилната доза и да се избегне неточно дозиране, теглото на животните в групата трябва правилно да се определи, както и дневната консумация на вода.

Медикаментозната вода трябва да бъде единствен източник на вода за пиене по време на лечението. Медикаментозната вода, която не е консумирана в рамките на 24 часа, трябва да се унищожи.

В случай че клинично заболяването се проявява със значително намаляване приема на вода, да се започне парентерално третиране.

За правилно определяне на количеството на ветеринарномедицинския продукт, който да се вложи във водата за пиене, ползвайте като база следните инструкции:

#### Прасета:

За определяне на обема разтвор (в L вода за пиене) необходими за 150 g от ветеринарномедицинския продукт, ползвайте долната формула:

$$\begin{array}{l} \text{Обем (L) за 150 g от} \\ \text{ветеринарномедицинския} \\ \text{продукт} \end{array} = \frac{10,000 \times [\text{дневна консумация на вода за животно (L)}]}{\text{Средна телесна маса на едно прасе (kg)}}$$

При прасета 150 g от ветеринарномедицинския продукт съответстват на доза за 10 000 kg телесна маса за един ден.

Ориентировъчно средният прием на вода се движи около 0,15 L/kg т.м./дневно. Таблицата по-долу показва обема вода, който се ползва за разтваряне на 150 g от ветеринарномедицинския продукт.

| Консумация на вода    | 150 g от праха = 100 g антибиотична активност за разтваряне в.... |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 0.1 L/kg т.м./дневно  | 1,000 L питейна вода                                              |
| 0.15 L/kg т.м./дневно | 1,500 L питейна вода                                              |
| 0.2 L/kg т.м./дневно  | 2,000 L питейна вода                                              |
| 0.25 L/kg т.м./дневно | 2,500 L питейна вода                                              |

#### Пилета:

За определяне на обема за разтваряне (в L вода за пиене) за 150 g от ветеринарномедицинския продукт, ползвайте формулата по-долу:

$$\begin{array}{l} \text{Обем (L) за 150 g от} \\ \text{ветеринарномедицинския} \\ \text{продукт} \end{array} = \frac{2,000 \times [\text{дневна консумация на вода за птица (L)}]}{\text{Средна телесна маса на една птица (kg)}}$$

150 g от ветеринарномедицинския продукт съответстват на доза за 2 000 kg телесна маса за един ден.

### **4.10 Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти), ако е необходимо**

При предозиране при прасета може да се наблюдава промяна в консистенцията на изпражненията (меки фекалии и/или диария).

При птици при прилагане на доза неколкостранно надвишаваща препоръчаната, се наблюдават увеличаване на цекума и неестествено съдържимо на цекума.

В случай на предозиране третирането трябва да се прекрати и да се започне отново в препоръчаната доза.

### **4.11 Карентни срокове**

#### Прасета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

#### Пилета:

Месо и вътрешни органи: 5 дни.

Не се разрешава употребата при птици, чиито яйца са предназначени за човешка консумация, включително ремонтни подрастващи ярки, чиито яйца са предназначени за човешка консумация.

По време на лечението животните не трябва да се ползват за човешка консумация.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, комбинации с линкомицин.

Ветеринарномедицински Анатомо-Терапевтичен Код: QJ01FF52.

### 5.1 Фармакодинамични свойства

“Наименование на продукта (да се попълни на национално ниво)” е комбинация от 2 антибиотика, линкомицин и спектиномицин, които имат допълващ се спектър на активност.

#### Линкомицин

Линкомицинът е антибиотик от групата на линкозамидите, получен от *Streptomyces lincolnensis*, който инхибира протеиновата синтеза. Линкомицинът се свързва с 50S субединицата на бактериалната рибозома близо до центъра за пептидил трансфер и взаимодейства с процеса на канална елонгация на пептидите чрез инхибиране на формирането на 50S субединицата и чрез стимулиране на рибозомното пептидил – tRNA разединение.

Линкомицинът е активен срещу Грам-положителни бактерии, някои анаеробни Грам-отрицателни бактерии (като *Brachyspira hyodysenteriae*) и микоплазми. Ефективността му срещу Грам-отрицателни бактерии като *Escherichia coli* е малка или липсва.

Смята се, че линкозамидите са бактериостатични средства, но активността им зависи от чувствителността на микроорганизмите и концентрацията на антибиотика. Линкомицинът може да проявява бактерициден или бактериостатичен ефект.

Резистентността към линкомицин често се свързва с плазмид-произлизащи фактори (erm гени), които кодират метилазната модификация на рибозомния свързващ край и често водят до кръстосана резистентност с други антимикробни средства от MLSb групата. Въпреки това най-често срещания механизъм при *B. hyodysenteriae* и микоплазмите е промяна в свързващия край чрез мутация (хромозомна резистентност). Описаната резистентност към линкомицина се медира от ефлуксната помпа или от инактивирани ензими. Често се среща пълна кръстосана резистентност между линкомицин и клиндамицин.

Резистентността към линкомицин лесно се развива при *B. Hyodysenteriae* и при повечето проучени изолати се описва намаляваща *in vitro* чувствителност.

#### Спектиномицин

Спектиномицинът е аминоклитолов антибиотик, получен от *Streptomyces spectabilis*, има бактериостатична активност и е ефективен срещу *Mycoplasma* spp. и срещу някои Грам-отрицателни бактерии като *E. coli*.

Механизмът, по който спектиномицин, приложен перорално действа на патогените на системно ниво, въпреки слабата му абсорбция, не е напълно изяснен и може частично да се дължи на индиректни ефекти върху жлъчната флора или ефекти върху метаболитите.

Бързи хромозомни мутации до високостепенна резистентност към спектиномицин, се развива при много чревни бактерии като *E. coli*. Плазмид-медирана резистентност е по-рядко срещана. Щамовете с хромозомна резистентност не показват кръстосана резистентност с аминогликозиди.

При *E. coli* и *Salmonella* spp. разпространението на MIC е двуфазно, със значителен брой щамове, които показват високи нива, което частично може да се дължи на естествена (присъща) резистентност.

*In vitro* проучванията, както и данните за клинична ефикасност, показват, че комбинацията линкомицин-спектиномицин, е активна срещу *Lawsonia intracellularis*.

Поради технически причини, чувствителността на *Lawsonia intracellularis* е трудно да се определи *in vitro*, затова данните за нивото на резистентност при тези видове, са ограничени.

## 5.2 Фармакокинетични особености

### Линкомицин

При прасета след перорално приложение линкомицина бързо се абсорбира. След еднократно перорално приложение на линкомицин хидрохлорид в доза приблизително 22, 55 и 100 mg/kg т.м. серумни нива на линкомицин се откриват 24-36 часа след прилагането му. Пикът на концентрацията в серума се установява 4 часа след прилагането му. Подобни резултати са отчетени след прилагане на еднократна перорална доза 4,4 и 11,0 mg/kg т.м. при прасета. Тези нива са установени за 12 до 16 часа с пик на концентрацията на 4-тия час. Приложена е еднократна перорална доза 10 mg/kg т.м за установяване на бионаличност. Установено е, че оралната абсорбция на линкомицин е 53% ± 19%.

При прилагане на линкомицин в доза 22 mg/kg т.м. за 3 дни при прасета, не се отчита акумулиране на линкомицин при тези видове, не се откриват и следи от антибиотика в серума 24 часа след последното му прилагане.

Фармакокинетичните данни за линкомицин показват бионаличност след интравенозно, интрамускулно или перорално прилагане. Средният полуживот на елиминиране на при всички начини на прилагане е 2,82 часа при прасета.

При пилета третиран с “Наименование на продукта (да се попълни на национално ниво)” с водата за пиене в доза 50 mg/kg т.м. от общата активност (в съотношение 1:2 линкомицин:спектиномицин) за 7 последователни дни,  $C_{max}$  след първото прилагане на медикаментозната вода е определено 0.0631 µg/ml.  $C_{max}$  се открива 4 часа след предоставяне на медикаментозната вода.

### Спектиномицин

Проучвания, направени при различни видове животни показват, че при спектономицин абсорбцията от червата е ограничена след перорално приложение (по-малко от 4-7 %). Спектиномицинът в много ниска степен се свързва с протеините и е слабо липоразтворим.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Списък на ексципиентите

Sodium benzoate  
Lactose

### 6.2 Несъвместимости

При липса на данни за съвместимост, този ветеринарномедицински продукт не трябва да бъде смесван с други ветеринарномедицински продукти.

### 6.3 Срок на годност

Срок на годност на крайния ветеринарномедицински продукт: “да се попълни на национално ниво”.  
Срок на годност след разтваряне в съответствие с инструкциите: 24 часа.

Медикаментозна вода, която не е употребена в рамките на 24 часа, да се унищожи съгласно инструкциите.

#### **6.4. Специални условия за съхранение на продукта**

Да не се съхранява при температура над 25 °C.

Да се съхранява на сухо място.

#### **6.5 Вид и състав на първичната опаковка**

Бяла HDPE бутилка, която съдържа 150g и 1,5kg прах за перорален разтвор с бяла LDPE външна капачка.

Двойна LDPE торба с 4,5 kg прах във вътрешна полипропиленова туба с полипропиленова капачка.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

#### **6.6 Специални мерки за унищожаване на неизползван продукт или остатъци от него**

Всеки неизползван ветеринарномедицински продукт или остатъци от него, трябва да бъдат унищожени, в съответствие с изискванията на местното законодателство.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално нив.*

### **8. НОМЕР НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО ИЗДАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

### **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

*Да се попълни на национално ниво*

### **ЗАБРАНА ЗА ПРОДАЖБА, СНАБДЯВАНЕ И/ИЛИ УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ЕТИКЕТ И ЛИСТОВКА**

## **А. ЕТИКЕТ**

**ИНФОРМАЦИЯ, КОЯТО СЕ ИЗПИСВА ВЪРХУ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

Бутилки, които съдържат 150 g или 1,5 kg и туба, която съдържа 4,5 kg

**1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ**

<Търговско наименование> 222 mg/g + 444.7 mg/g прах за прилагане с водата за пиене  
lincomycin (като lincomycin hydrochloride)/spectinomycin (като spectinomycin sulphate)

**2. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНАТА(ИТЕ) СУБСТАНЦИЯ(И) И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ**

|                                             |             |
|---------------------------------------------|-------------|
| Lincomycin (като lincomycin hydrochloride)  | 222 mg/g    |
| Spectinomycin (като spectinomycin sulphate) | 444.7 mg/g. |

**3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА**

Прах за прилагане с водата за пиене.

**4. РАЗМЕР НА ОПАКОВКАТА**

150 g  
1,5 kg  
4,5 kg

**5. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП**

Прасета и пилета.

**6. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ**

Преди употреба прочети листовката.

**7. МЕТОД И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Преди употреба прочети листовката.

**8. КАРЕНТЕН СРОК**

Карентен срок:

Прасета: месо и вътрешни органи: нула дни.

Пилета: месо и вътрешни органи: 5 дни.

Не се разрешава употребата при птици, чиито яйца са предназначени за човешка консумация.

**9. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Преди употреба прочети листовката.

**10. СРОК НА ГОДНОСТ**

Годен до {месец/година}

Срок на годност след разтваряне, в съответствие с инструкциите: 24 часа.

Медикаментозна вода, която не е употребена в рамките на 24 часа, да се унищожи съгласно инструкциите.

**11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява при температура над 25 °C.

Да се съхранява на сухо място.

**12. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА**

Унищожаване: Преди употреба прочети листовката.

**13. НАДПИСЪТ “САМО ЗА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА” И УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО И УПОТРЕБАТА, АКО Е ПРИЛОЖИМО**

Само за ветеринарномедицинска употреба. Да се отпуска само по лекарско предписание.

**14. НАДПИСЪТ “ДА СЕ СЪХРАНЯВА ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И НА НЕДОСТЪПНИ ЗА ДЕЦА МЕСТА”**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

**15. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА**

*Да се попълни на национално ниво*

**16. НОМЕР НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА НА ВМП**

*Да се попълни на национално ниво*

**17. ПАРТИДЕН НОМЕР**

*Партида №*

## **В. ЛИСТОВКА**

## ЛИСТОВКА ЗА:

<Търговско наименование> 222 mg/g + 444.7 mg/g прах за прилагане с водата за пиене

### 1. ИМЕ И ПОСТОЯНЕН АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА ЛИЦЕНЗА ЗА УПОТРЕБА И НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ, АКО ТЕ СА РАЗЛИЧНИ

Притежател на лиценза за употреба:

*Да се попълни на национално ниво*

Производител, отговорен за освобождаване на партидата:

*Да се попълни на национално ниво*

### 2. НАИМЕНОВАНИЕ НА ВЕТЕРИНАРНОМЕДИЦИНСКИЯ ПРОДУКТ

<Търговско наименование> 222 mg/g + 444.7 mg/g прах за прилагане с водата за пиене

### 3. СЪДЪРЖАНИЕ НА АКТИВНИТЕ СУБСТАНЦИИ И ЕКСЦИПИЕНТИТЕ

#### Активни субстанции:

|                                             |            |
|---------------------------------------------|------------|
| Lincomycin (като lincomycin hydrochloride)  | 222 mg/g   |
| Spectinomycin (като spectinomycin sulphate) | 444.7 mg/g |

#### Експципиенти:

Sodium benzoate, lactose.

### 4. ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОКАЗАНИЯ

#### Прасета

За лечение и предпазване от дизентерия, причинена от *Brachyspira hyodysenteria*, както и за лечение и предпазване от свинска пролиферативна ентеропатия (илеит), причинен от *Lawsonia intracellularis* и асоциирани ентеропатогени (*Escherichia coli*).

Преди употреба на продукта, да се докаже наличието на заболяване в групата.

#### Пилета

За лечение и предпазване от хронична респираторна болест (CRD), причинена от *Mycoplasma gallisepticum* и *Escherichia coli*, асоциирани с нисък процент смъртност.

Преди употреба на продукта да се докаже наличието на заболяване в групата.

### 5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Да не се използва при свръхчувствителност към активните субстанции или към някой от експципиентите.

Да не се използва в случай на чернодробна дисфункция.

Не позволявайте достъпа на зайци, гризачи (вкл. чинчили, хамстери, морски свинчета), коне или преживни животни до вода или храна, която съдържа линкомицин. Поглъщането от тези видове животни може да доведе до тежки гастроинтестинални смущения.

Да не се използва при кокошки, чиито яйца са предназначени за човешка консумация.

## 6. НЕБЛАГОПРИЯТНИ РЕАКЦИИ

В началото на третирането са наблюдавани случаи на диария или меки фекалии и/или възпаление в перианалната област при здрави прасета. Тези симптоми изчезват 5 до 8 дни без допълнително лечение.

Рядко са наблюдавани случаи на раздразнителност/възбуда, кожни обриви/сърбеж.

Алергични реакции (реакции на свръхчувствителност) са рядко срещани, но могат да се появят и това налага спиране на лечението с ветеринарномедицинския продукт. В тези случаи да се приложи симптоматично лечение.

Честотата на неблагоприятните реакции се определя чрез следната класификация:

- много чести (повече от 1 на 10 животни проявяващи неблагоприятни реакции по време на курса на едно лечение)
- чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 100 животни)
- не чести (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 1,000 животни)
- редки (повече от 1, но по-малко от 10 животни на 10,000 животни)
- много редки (по-малко от 1 животно на 10,000 животни, включително изолирани съобщения).

Ако забележите някакво сериозно въздействие или други ефекти, вследствие от употребата на този ВМП, които не са описани в тази листовка, моля незабавно да уведомите Вашия ветеринарен лекар.

## 7. ВИДОВЕ ЖИВОТНИ, ЗА КОИТО Е ПРЕДНАЗНАЧЕН ВМП

Прасета и пилета.

## 8. ДОЗИРОВКА ЗА ВСЕКИ ВИД ЖИВОТНО, МЕТОД И НАЧИН(И) НА ПРИЛАГАНЕ

За прилагане с водата за пиене.

Препоръчителните дози са:

Прасета: 3.33 mg линкомицин и 6.67 mg спектиномицин/kg т.м./дневно, за 7 дни. Това е еквивалентно на 15 mg прах/kg т.м./дневно за 7 дни.

Пилета: 16.65 mg линкомицин и 33.35 mg спектиномицин/kg т.м./дневно, за 7 дни. Това е еквивалентно на 75 mg прах/kg т.м./дневно за 7 дни.

Лечението трябва да започне с появата на първите клинични признаци.

При приготвяне на медикаментозната вода, количеството на продукта, който се влага, е в зависимост от теглото на животните и реалния дневен прием на вода.

За да се приложи правилната доза и да се избегне неточно дозиране, теглото на животните в групата трябва правилно да се определи, както и дневната консумация на вода.

Медикаментозната вода трябва да бъде единствен източник на вода за пиене по време на лечението. Медикаментозната вода, която не е консумирана в рамките на 24 часа, трябва да се унищожи.

В случай че клинично заболяването се проявява със значително намаляване приема на вода, да се започне парентерално третиране.

За правилно определяне на количеството на ветеринарномедицинския продукт, който да се вложи във водата за пиене, ползвайте като база следните инструкции:

#### Прасета:

За определяне на обема разтвор (в L вода за пиене) необходими за 150 g от ветеринарномедицинския продукт, ползвайте долната формула:

$$\frac{\text{Обем (L) за 150 g от ветеринарномедицинския продукт}}{10,000 \times [\text{дневна консумация на вода за животно (L)}]} = \frac{10,000 \times [\text{дневна консумация на вода за животно (L)}]}{\text{Средна телесна маса на едно прасе (kg)}}$$

При прасета 150 g от ветеринарномедицинския продукт съответстват на доза за 10 000 kg телесна маса за един ден.

Ориентировъчно средният прием на вода се движи около 0,15 L/kg т.м./дневно. Таблицата по-долу показва обема вода, който се ползва за разтваряне на 150 g от ветеринарномедицинския продукт.

| Консумация на вода    | 150 g от праха = 100 g антибиотична активност за разтваряне в.... |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 0.1 L/kg т.м./дневно  | 1,000 L питейна вода                                              |
| 0.15 L/kg т.м./дневно | 1,500 L питейна вода                                              |
| 0.2 L/kg т.м./дневно  | 2,000 L питейна вода                                              |
| 0.25 L/kg т.м./дневно | 2,500 L питейна вода                                              |

#### Пилета:

За определяне на обема за разтваряне (в L вода за пиене) за 150 g от ветеринарномедицинския продукт, ползвайте формулата по-долу:

$$\frac{\text{Обем (L) за 150 g от ветеринарномедицинския продукт}}{2,000 \times [\text{дневна консумация на вода за птица (L)}]} = \frac{2,000 \times [\text{дневна консумация на вода за птица (L)}]}{\text{Средна телесна маса на една птица (kg)}}$$

150 g от ветеринарномедицинския продукт съответстват на доза за 2 000 kg телесна маса за един ден.

## **9. СЪВЕТ ЗА ПРАВИЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

Този прах е предназначен за употреба само с водата за пиене и трябва да се разтвори преди употреба.

Медикаментозната вода трябва да бъде единствен източник на вода по време на лечението. Медикаментозната вода да се подменя всеки ден с нов разтвор.

Да се избягва повторна или продължителна употреба на продукта чрез подобряване на управлението на фермата и правилата за дезинфекция.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт да се базира на проведено изследване за чувствителност на изолираните от животното стопанство бактерии. Ако това не е възможно, терапията трябва да се базира на локалната (регионална или национална) епидемиологична информация за чувствителност на съответните бактерии.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт по начин, различен от описания в инструкциите на тази листовка, може да увеличи риска от развитие и създаване на резистентни на линкомицин и спектиномицин бактерии и да намали ефективността от лечението с макролиди, поради възможна кръстосана резистентност.

Диагнозата трябва да се преразгледа, ако до 5 дни след началото на лечението, няма подобрение.

## **10. КАРЕНТЕН СРОК**

#### Прасета:

Месо и вътрешни органи: нула дни.

#### Пилета:

Месо и вътрешни органи: 5 дни.

Не се разрешава употребата при птици, чиито яйца са предназначени за човешка консумация, включително ремонтни подрастващи ярки, чиито яйца са предназначени за човешка консумация.

По време на лечението животните не трябва да се ползват за човешка консумация.

### **11. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ НА ПРОДУКТА**

Да се съхранява далеч от погледа и на недостъпни за деца места.

Да не се съхранява при температура над 25 °C.

Да се съхранява на сухо място.

Медикаментозната вода, която не е употребена в рамките на 24 часа, да се унищожи съгласно инструкциите.

Да не се използва този ветеринарномедицински продукт след изтичане срока на годност, посочен върху етикета. Срокът на годност отговаря на последния ден от този месец.

Срок на годност след разтваряне в съответствие с инструкциите: 24 часа.

### **12. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**

#### Специални предупреждения за всеки вид животни, за които е предназначен ВМП:

При *B. Hyodysenteriae* резистентността към линкомицин е широко разпространена и това може да доведе до липса на клиничен отговор при лечение.

Съгласно правилата за добра клинична практика, лечението трябва да се базира на проведено изследване за чувствителност на изолираните от животното бактерии. Ако това не е възможно, терапията трябва да се базира на локалната (регионална или национална) епидемиологична информация за чувствителност на съответните бактерии.

Употребата на ветеринарномедицинския продукт по начин, различен от описания в инструкциите на тази листовка, може да увеличи риска от развитие и създаване на резистентни бактерии и да намали ефективността от лечението с макролиди, поради възможна кръстосана резистентност.

При *E. coli* значителен брой щамове, които показват високи нива на МИС (минимални инхибиращи концентрации) срещу комбинацията линкомицин-спектиномицин, и могат да бъдат клинично резистентни, въпреки че това не е потвърдено.

Поради технически причини, чувствителността на *Lawsonia intracellularis* е трудно да се определи *in vitro*, затова данните за нивото на резистентност при тези видове, са ограничени.

#### Специални предпазни мерки за животните при употребата на продукта:

Пероралната употреба на продукти, които съдържат линкомицин, е показана само при прасета и пилета. Не позволявайте други видове животни да имат достъп до медикаментозната вода.

Линкомицинът може да причини тежки гастроинтестинални смущения при останалите видове животни.

Да се избягва повторна или продължителна употреба на продукта чрез подобряване на управлението на фермата и правилата за дезинфекция.

Диагнозата трябва да се преразгледа, ако до 5 дни след началото на лечението, няма подобрене.

Болните животни имат намален апетит и изменено желание за консумация на вода, поради тази причина тежко болните животни може да се нуждаят от парентерално лечение.

Прахът е предназначен за употреба с водата за пиене и трябва да се разтвори във вода, не може да се ползва като прах.

### Специални предпазни мерки за лицата, прилагащи ветеринарномедицинския продукт на животните:

Хора с установена свръхчувствителност към линкомицин, спектиномицин или продукти на основата на соя, трябва да избягват контакт с ветеринарномедицинския продукт. Работете внимателно с праха, за да избегнете разпрашаване и вдишване. Да се избягва контакт с кожата и очите.

Индивидуално предпазно оборудване, състоящо се от одобрена маска за прах (еднократна половин маска респиратор, одобрена с европейски стандарт EN149 или респиратор за многократна употреба, одобрен с европейски стандарт EN 140 с филтър EN 143), ръкавици и безопасни очила, трябва да се носи, когато се смесва или работи с ветеринарномедицинския продукт. След работа с продукта незабавно измийте със сапун и вода ръцете си и части от тялото, които са имали контакт с продукта.

Ако след работа с продукта се появят симптоми като зачервяване на кожата или перзистиращо дразнене в очите, незабавно да се потърси медицински съвет, като на лекаря се предостави листовката за употреба или етикета на продукт.

### Бременност и лактация:

#### Прасета

Безопасността на ветеринарномедицинския продукт не е доказана по време на бременност и лактация.

Лабораторните проучвания при кучета и плъхове не показват никакви доказателства за тератогенност, фетотоксичност, репродуктивни смущения за линкомицин или спектиномицин. Линкомицинът се излъчва с млякото.

Прилага се само след преценка полза/риск от отговорния ветеринарен лекар.

#### Яйценосене:

##### Птици носачки:

Да не се използва при птици в периода на яйценосене.

### Взаимодействие с други ветеринарномедицински продукти и други форми на взаимодействие:

Да се избягва смесването с други ветеринарномедицински продукти.

В комбинация линкозамидите и макролидите са антагонисти, поради конкурентно свързване с таргетните зони. В комбинация с анестетици може да доведат до възможни нервно-мускулни блокажи.

Да не се прилага заедно с каолин или пектин, тъй като влошават абсорбцията на линкомицин. Ако едновременно им прилагане е належащо, продуктите да се приложат с интервал 2 часа между приемите.

### Предозиране (симптоми, спешни мерки, антидоти):

При предозиране при прасета може да се наблюдава промяна в консистенцията на изпражненията (меки фекалии и/или диария).

При пилета при прилагането на доза, неколккратно надвишаваща препоръчаната, се наблюдават увеличаване на цекума и неестествено съдържимо на цекума.

Лечението е симптоматично. В случай на неволно предозиране, третирането трябва да се прекрати и да се започне отново в препоръчаната доза.

### Несъвместимости:

Поради липса на информация от съвместното използване на този ветеринарномедицински продукт с други ветеринарномедицински продукти, да се избягва смесването с други продукти.

### 13. СПЕЦИАЛНИ МЕРКИ ЗА УНИЩОЖАВАНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАН ПРОДУКТ ИЛИ ОСТАТЪЦИ ОТ НЕГО, АКО ИМА ТАКИВА

Попитайте Вашия ветеринарен лекар какво да правите с ненужните ВМП. Тези мерки ще помогнат за опазване на околната среда.

### 14. ДАТАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

*Да се попълни на национално ниво*

### 15. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

#### **Фармакодинамични свойства**

Линкомицинът е антибиотик от групата на линкозамидите, получен от *Streptomyces lincolnensis*, който инхибира протеиновата синтеза. Линкомицинът се свързва с 50S субединицата на бактериалната рибозома близо до центъра за пептидил трансфер и взаимодейства с процеса на канална елонгация на пептидите чрез инхибиране на формирането на 50S субединицата и чрез стимулиране на рибозомното пептидил – tRNA разединение.

Линкомицинът е активен срещу Грам-положителни бактерии, някои анаеробни Грам-отрицателни бактерии (като *Brachyspira hyodysenteriae*) и микоплазми. Ефективността му срещу Грам-отрицателни бактерии като *Escherichia coli* е малка или липсва.

Смята се, че линкозамидите са бактериостатични средства, но активността им зависи от чувствителността на микроорганизмите и концентрацията на антибиотика. Линкомицинът може да проявява бактерициден или бактериостатичен ефект.

Резистентността към линкомицин често се свързва с плазмид-произлизащи фактори (erm гени), които кодират метилазната модификация на рибозомния свързващ край и често водят до кръстосана резистентност с други антимикробни средства от MLSb групата. Въпреки това най-често срещания механизъм при *B. hyodysenteriae* и микоплазмите е промяна в свързващия край чрез мутация (хромозомна резистентност). Описаната резистентност към линкомицин се медира от ефлуксната помпа или от инактивиращи ензими. Често се среща пълна кръстосана резистентност между линкомицин и клиндамицин.

Резистентността към линкомицин лесно се развива при *B. Hyodysenteriae* и при повечето проучени изолати се описва намаляваща *in vitro* чувствителност.

#### Спектиномицин

Спектиномицинът е аминокиклитолов антибиотик, получен от *Streptomyces spectabilis*, има бактериостатична активност и е ефективен срещу *Mycoplasma* spp. и срещу някои Грам-отрицателни бактерии като *E. coli*.

Механизмът, по който спектиномицин, приложен перорално действа на патогените на системно ниво, въпреки слабата му абсорбция, не е напълно изяснен и може частично да се дължи на индиректни ефекти върху жлъчната флора или ефекти върху метаболитите.

Бързи хромозомни мутации до високостепенна резистентност към спектиномицин, се развива при много чревни бактерии като *E. coli*. Плазмид-медирана резистентност е по-рядко срещана. Щамове с хромозомна резистентност не показват кръстосана резистентност с аминогликозиди.

При *E. coli* и *Salmonella* spp. разпространението на MIC е двуфазно, със значителен брой щамове, които показват високи нива, което частично може да се дължи на естествена (присъща) резистентност.

*In vitro* проучванията, както и данните за клинична ефикасност, показват, че комбинацията линкомицин-спектиномицин, е активна срещу *Lawsonia intracellularis*.

Поради технически причини, чувствителността на *Lawsonia intracellularis* е трудно да се определи *in vitro*, затова данните за нивото на резистентност при тези видове, са ограничени.

## **Фармакокинетични особености**

### Линкомицин

При прасета след перорално приложение линкомицина бързо се абсорбира. След еднократно перорално приложение на линкомицин хидрохлорид в доза приблизително 22, 55 и 100 mg/kg т.м. серумни нива на линкомицин се откриват 24-36 часа след прилагането му. Пикът на концентрацията в серума се установява 4 часа след прилагането му. Подобни резултати са отчетени след прилагане на еднократна перорална доза 4,4 и 11,0 mg/kg т.м. при прасета. Тези нива са установени за 12 до 16 часа с пик на концентрацията на 4-тия час. Приложена е еднократна перорална доза 10 mg/kg т.м. за установяване на бионаличност. Установено е, че оралната абсорбция на линкомицин е  $53\% \pm 19\%$ .

При прилагане на линкомицин в доза 22 mg/kg т.м. за 3 дни при прасета, не се отчита акумулиране на линкомицин при тези видове, не се откриват и следи от антибиотика в серума 24 часа след последното му прилагане.

Фармакокинетичните данни за линкомицин показват бионаличност след интравенозно, интрамускулно или перорално прилагане. Средният полуживот на елиминиране на при всички начини на прилагане е 2,82 часа при прасета.

При пилета третиран с ЛИНКО-СПЕКТИН 100 РАЗТВОРИМ ПРАХ с водата за пиене в доза 50 mg/kg т.м. от общата активност (в съотношение 1:2 линкомицин:спектиномицин) за 7 последователни дни,  $C_{\max}$  след първото прилагане на медикаментозната вода е определено 0.0631  $\mu\text{g/ml}$ .  $C_{\max}$  се открива 4 часа след предоставяне на медикаментозната вода.

### Спектиномицин

Проучвания, направени при различни видове животни показват, че при спектиномицин абсорбцията от червата е ограничена след перорално приложение (по-малко от 4-7 %).

Спектиномицинът в много ниска степен се свързва с протеините и е слабо липорастворим.

Не всички размери на опаковката могат да бъдат предлагани на пазара.

За всяка информация относно този ветеринарномедицински продукт, моля свържете се с териториалния представител на притежателя на лиценза за употреба.