

Příloha I

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

Členský stát EU/EEA	Držitel registračního rozhodnutí	Název	INN	Síla	Léková forma	Cílové druhy zvířat	Cesta podání
Rakousko	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Rakousko	Linco-Spectin forte-lösliches Pulver für Tiere	Lincomycin (as lincomycin- hydrochlorid- monohydrat) a spectinomycin (as spectinomycin sulfate)	22.2 g lincomycin a 44.5 g spectinomycin per 100 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Kur domácí	Perorální
Belgie	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) a Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Kur domácí	Perorální
Bulharsko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Bulharsko	Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež – slepice, kuřata a krůty	Perorální
Kypr	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Řecko	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Kur domácí	Perorální
Česká republika	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Česká republika	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež	Perorální
Dánsko	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finsko	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu roztoku v pitné vodě	Prasata Kur domácí	Perorální

Estonsko	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgie	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež (broileři)	Perorální
Francie	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francie	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata	Perorální
Německo	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Německo	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Junghennen) und Puten	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek	Prasata Kur domácí (broileři, slepice) Krůty	Perorální
Řecko	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Řecko	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Kur domácí (broileři)	Perorální
Maďarsko	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Maďarsko	Linco-Spectin 100 por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride a spectinomycin sulphate	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Kur domácí Krůty	Perorální
Irsko	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irsko	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as Lincomycin Hydrochloride) a Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku. Světle žlutý až hnědý rozpuštěný prášek.	Prasata a drůbež (ne nosnice)	Prasata: Linco- Spectin 100 Soluble Powder je určen pro podání v pitné vodě. Čerstvý roztok by měl být připraven každý den. Drůbež: Pro dávkování pomocí pitné vody.

Itálie	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Itálie	LINCOSPECTIN Polvere orale per uso in acqua da bere per polli da carne e suini	LINCOMYCIN (as Hydrochloride) SPECTINOMYCIN (as Sulfate)	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku v pitné vodě	Prasata Kur domácí	Perorální
Lotyšsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Spojené království	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Rozpustný prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež	Perorální
Litva	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Rozpustný prášek	Prasata Drůbež (ne nosnice)	Perorální
Lucembursko	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež	Perorální
Nizozemí	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemí	Linco-Spectin 100	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Perorální prášek	Prasata Drůbež, ne vejce pro lidskou spotřebu	Perorální
Polsko	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polsko	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indykówek, kaczek i gołębi	Lincomycin a spectinomycin	222 g lincomycin a 444 g spectinomycin per 1000 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Kur domácí Krůty Kachny Holubi	Perorální
Portugalsko	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugalsko	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin a Spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Perorální prášek	Prasata Drůbež (broileři, slepice a krůty)	Perorální

Portugalsko	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Spojené království	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Rozpustný prášek	Prasata Kur domácí Krůty	Perorální
Slovensko	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Česká republika	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež	Perorální
Slovinsko	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgie	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež	Perorální
Španělsko	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španělsko	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin a spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Perorální prášek	Prasata Drůbež	Perorální
Spojené království	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Spojené království	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Perorální Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prášek pro přípravu perorálního roztoku	Prasata Drůbež	Prasata: pro podání v pitné vodě. Drůbež: pro podání jako jediný zdroj pitné vody do spotřebování následováno podáním nemedikované vody po zbytek dne, pokud je to nutné.

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravku Linco-Spectin 100 a souvisejících názvů (viz příloha I)

1. Úvod

Linco-Spectin 100 je prášek pro přípravu perorálního roztoku obsahující 33,3 g linkomycinu (v podobě lincomycin hydrochloridu) a 66,7 g spektinomycinu (v podobě spektinomycin sulfátu) na 150g balení. Linkomycin je linkosamidové antibiotikum úzce příbuzné antimikrobiálním látkám, konkrétně makrolidu a streptograminu B. Inhibuje syntézu bílkovin vazbou na podjednotku bakteriálních ribozomů 50S. Působí zejména proti grampozitivním bakteriím a běžným anaerobům i proti mykoplazmatům. Linkomycin rychle proniká do tkání a je známo, že dosahuje vysoké intracelulární koncentrace. Spektinomycin patří mezi aminocyklitolová antibiotika blízká aminoglykosidům; inhibuje syntézu proteinů vazbou na ribozomální podjednotku 30S. Spektinomycin působí proti širokému spektru látek, včetně mykoplazmat, aerobních gramnegativních bakterií a gram pozitivních koků. Spektinomycin se špatně vstřebává z gastrointestinálního traktu a obtížně prochází membránami.

Dne 28. září 2012 zaslala Belgie Výboru pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) / Evropské agentuře pro léčivé přípravky oznámení o postoupení záležitosti přípravku Linco-Spectin 100 a souvisejících názvů k přezkoumání podle čl. 34 odst. 1 směrnice 2001/82/ES, ve znění pozdějších předpisů. Belgie záležitost postoupila s ohledem na rozdílnost rozhodnutí jednotlivých členských států EU, jejichž důsledkem jsou rozpory v informacích o přípravku Linco-Spectin 100 a souvisejících názvů.

Hlavními oblastmi nesrovnalostí v dosavadních informacích o přípravku jsou:

- cílové druhy zvířat;
- indikace;
- dávkování;
- ochranné lhůty.

2. Diskuse týkající se dostupných údajů

Prasata

Indikace prasečí dyzentérie vyvolané bakterií *Brachyspira hyodysenteriae* a příbuznými patogeny byla podložena přehledem literatury a staršími údaji, na něž se vztahuje vlastnické právo a týkají se citlivosti *in vitro*, nově provedeným průzkumem MIC zkoumajícím *B. hyodysenteriae* a dřívějšími klinickými studiemi.

Z literatury a starších údajů, na něž se vztahuje vlastnické právo a které se týkají citlivosti *in vitro*, vyplývá, že rozmezí minimální inhibiční koncentrace (MIC) linkomycinu je pro *B. hyodysenteriae* obecně velmi široké a populační hodnoty MIC₅₀ a MIC₉₀ jsou vysoké. V novém průzkumu MIC, ve kterém bylo použito 25 izolátů z Belgie, bylo zjištěno rozmezí MIC linkomycinu-spektinomycinu 1:2 až 32:64 µg/ml s hodnotami MIC₅₀ 16:32 a MIC₉₀ 32:64 µg/ml. Toto zjištění dokládá možnost snadného vytvoření determinantů rezistence u bakterií. Pringle *a kol.* (2012)¹ navrhli epidemiologickou hraniční hodnotu >1 µg/ml pro linkomycin, při které je 90 až 100 % izolátů klasifikováno jako „rezistentní *in vitro*“. Z těchto důvodů, i přesto, že dostupné údaje neukazují žádný pozdější nepříznivý vývoj, nelze vyloučit, že výsledky ze starších klinických studií provedených v době vývoje přípravku neodrážejí klinickou účinnost při vypuknutí prasečí dyzentérie v současné době. Nebyla však stanovena žádná přesná klinická hraniční hodnota a z předložených údajů lze usoudit, že citlivost *in vitro* nebyla

¹ 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.

zkoumána v souvislosti s klinickou účinností. Nebyly předloženy žádné aktuální klinické údaje, které by toto tvrzení podložily. Rozpor může souviset se skutečností, že k patogenezi onemocnění mohou přispívat různé střevní bakterie a účinnosti lze dosáhnout u kmenů s relativně vysokými hodnotami MIC z důvodu vysoké lokální koncentrace antimikrobiální látky ve střevě. Spektinomycin nemá na *B. hyodysenteriae* žádný klinicky významný účinek. Držitel rozhodnutí o registraci se domnívá, že by spektinomycin mohl působit na příbuzné patogeny spojené s prasečí dyzentérií, avšak takový účinek nebyl u konkrétních patogenů formálně *in vivo* prokázán.

Údaje o citlivosti *Escherichia coli* a salmonel *in vitro* nebyly rozsáhlé, ale byly mezi nimi údaje z nově provedeného celoevropského průzkumu MIC vyhovujícího požadavkům správné laboratorní praxe (GLP), který zkoumal 100 izolátů *E. coli* a 100 izolátů salmonel odebraných klinickým případům. V této studii činilo rozmezí MIC 4:8 µg/ml až $\geq 256:512$ s vysokou hodnotou MIC₉₀ > 256 µg/ml pro spektinomycin a se zdánlivě bimodální distribucí. Lze tudíž předpokládat značnou míru vysoké úrovně rezistence, přestože nebyla stanovena žádná pevná klinická hraniční hodnota. To by mohlo částečně souviset s přirozenou rezistencí těchto druhů bakterií.

Klinickou účinnost při navrženém režimu dávkování 10 mg/kg živé váhy po dobu 7 dnů u prasečí dyzentérie podpořily dvě duplicitní studie v laboratorních podmínkách a dvě terénní klinické studie. Nesplňovaly podmínky správné laboratorní praxe (GLP) ani správné klinické praxe (GCP) a cílový klinický a bakteriologický stav nebyl ve zprávách ze studií správně vymezen. V jedné z terénních studií byl cílový stav stanoven jako střevní i respirační infekce vyvolané salmonelami nebo mykoplazmaty, což jen velmi vzdáleně souvisí s uváděnou indikací. Rovněž bylo zjištěno, že kombinace linkomycin-spektinomycin je účinnější než každá z obou léčivých látek samostatně. Ačkoli v těchto studiích byly dávky vyjádřeny jako koncentrace v pitné vodě a tudíž lze pouze odhadovat skutečné dávky z hlediska mg/kg živé váhy, byly odhady považovány za dostatečně podobné doporučenému režimu. V naprosté většině členských států je navíc doporučen jeden harmonizovaný režim dávkování.

Po zvážení všech údajů dospěl výbor CVMP k názoru, že tuto indikaci lze zachovat.

Na podporu indikace proliferativní enteropatie vyvolané *Lawsonia intracellularis* byl předložen přehled literatury údajů o citlivosti *in vitro* společně se dvěma staršími klinickými studiemi zkoumajícími účinnost.

Výsledky údajů ohledně MIC z literatury, které se týkaly pouze několika izolátů, celkově ukázaly vysoké hodnoty MIC u linkomycinu i spektinomycinu. Není stanovena žádná klinická hraniční hodnota.

V zátěžové studii vyhovující správné laboratorní praxi byla prasata léčena doporučenou dávkou 10 mg/g živé váhy, léčba však trvala 21 dnů a nikoli jen 7 dnů. Kombinace vykazala příznivé účinky z hlediska zmírnění léze a zootechnologických sledovaných parametrů a ztráta srsti vyvolaná bakteriemi byla zcela zastavena. Kombinace byla účinnější než samotný linkomycin. V multicentrické terénní studii vyhovující požadavkům správné klinické praxe byla prasata léčena podle doporučení, přičemž podávání přípravku Linco-Spectin 100 po dobu 7 a 14 dnů bylo účinné v léčbě ileitidy prasat. Nebyl prokázán žádný přínos léčby prasat trpících ileitidou déle než 7 dnů.

Přestože omezené dostupné údaje ukazují na slabou účinnost léčivých látek *in vitro* proti *L. intracellularis*, lze při zvážení dobře zavedeného používání přípravku v EU a skutečnosti, že farmakovigilanční zprávy neobsahují žádná hlášení o nedostatečné účinnosti, namítnout, že klinický stav nekoreluje přímo s klinickou účinností přípravku. To by mohlo být způsobeno kombinací intracelulárního a extracelulárního působení linkomycinu, resp. spektinomycinu. Navíc *L. intracellularis*, podobně jako druhy *Brachyspira* a další atypické střevní mikroorganismy závisí pravděpodobně na podmínkách, které ve střevě vytvářejí jiné bakterie.

Po zvážení všech údajů dospěl výbor CVMP k názoru, že tuto indikaci lze akceptovat.

Navrhovaná ochranná lhůta 0 dnů byla uspokojivě podložena studií reziduí, v níž byla prasata léčena v navrženém harmonizovaném režimu dávkování 10 mg/kg živé váhy / den po dobu 7 dnů, a výbor CVMP ji považoval za přijatelnou.

Po zvážení rozsahu tohoto postupu přezkoumání podle článku 34 byla navrhovaná indikace *L. intracellularis* u prasat považována za přijatelnou. Ohledně *B. hyodysenteriae* bylo kromě již zmíněných záležitostí zjištěno několik problémů:

- všichni moderní autoři se zřejmě shodují na existující rozšířené rezistenci *B. hyodysenteriae* k linkomycinu, přestože neexistuje dostupná klinická hraniční hodnota a není známo, do jaké míry jsou kmeny se zvýšenou MIC klinicky rezistentní;
- neexistují žádné nové klinické studie, terénní studie ani publikace, které by prokázaly účinnost kombinace linkomycin-spektinomycin proti vypuknutí prasečí dyzentérie v dnešní době a na základě aktuálních schválených režimů dávkování.

Výbor CVMP však po zvážení rozsahu tohoto postupu přezkoumání podle článku 34 dospěl k názoru, že by indikace *B. hyodysenteriae* měla být zachována.

Do bodu 4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh v souhrnu údajů o přípravku by nicméně mělo být zařazeno jednoznačné upozornění na možnost selhání léčby v důsledku klinicky rezistentních kmenů *B. hyodysenteriae* a souvisejících enterobakterií (*E. coli*). Do bodu 5.1 Farmakodynamické vlastnosti by měla být přidána informace o rozšířeném snížení citlivosti *B. hyodysenteriae* a o bimodální distribuci *E. coli*. Kromě toho by do výše uvedených bodů souhrnu údajů o přípravku měly být zařazeny informace týkající se nedostatku údajů o vývoji rezistence *L. intracellularis*.

Kuřata

Indikace chronického respiračního onemocnění (CRD) souvisejícího s *Mycoplasma gallisepticum* a *E. coli* byla podložena dvěma nedávno provedenými průzkumy MIC a údaji ohledně MIC ze starší literatury. Dále kromě dřívějších experimentálních a terénních klinických studií účinnosti byla předložena nedávno provedená zátěžová studie, na niž se vztahuje vlastnické právo a v níž bylo použito 210 kuřat k ověření účinnosti přípravku proti infekci vyvolané *E. coli* a/nebo *M. gallisepticum*.

V navrhovaném harmonizovaném souhrnu údajů o přípravku byly vymazány všechny zmínky týkající se profylaktické léčby, což výbor CVMP potvrdil.

Údaje o citlivosti *M. gallisepticum* zkoumané *in vitro* doplnil nový průzkum MIC s linkomycinem-spektinomycinem (poměr 1:2) se 60 izoláty, který vykázal rozmezí MIC [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml] a hodnoty MIC₅₀/MIC₉₀ 0,5:1, resp. 2:4 µg/ml. Úzké rozpětí MIC a nízké hodnoty MIC₅₀ a MIC₉₀ spolu s monomodální distribucí a při současném zvážení údajů ze starší literatury svědčí celkově o nízké úrovni rezistence, která se pravděpodobně nezvyšuje. Kombinace může mít synergický účinek na mykoplazmata, i když klinický význam nebyl zjišťován.

Nově provedený celoevropský průzkum MIC zahrnující 67 izolátů z kuřat a 33 izolátů z krůt vykázal u *E. coli* široké rozpětí MIC (od 2:4 po ≥ 256:512 µg/ml), vysokou hodnotu MIC₉₀ spektinomycinu (256 µg/ml) a bimodální distribuci. Celkově a při současném zohlednění údajů ze starší literatury byla navržena míra klinické rezistence nejméně 10 %. To může být částečně dáno přirozenou rezistencí. Ovšem opět nebyla stanovena žádná pevná hraniční hodnota. Nejsou k dispozici žádné důkazy, že by se tato situace vyvíjela.

Z farmakokinetických vlastností spektinomycinu je známo, že se ze střeva vstřebává pouze v zanedbatelném množství a že v krvi v oblasti respiračního traktu po perorálním podání u kuřat v žádném případě nedosáhne MIC. Navíc spektinomycin je polární, obtížně prochází membránami a nedistribuuje se v intracelulárním kompartmentu. Na základě testů *in vitro* vznikla hypotéza, že se ve

střevěch vytváří metabolit nebo produkt rozkladu spektinomycinu, který se může dostat na místo infekce a ovlivnit přilnavost *E. coli* k respirační sliznici, což ovšem nebylo ověřeno (Goren *et al.*, 1988)². Proto není jasné porovnání hodnot u kombinovaného přípravku v této indikaci a u přípravku pro monoterapii (např. u linkomycinu).

Několik dřívějších laboratorních studií prokázalo účinnost kombinace při experimentálních inokulacích *Mycoplasma spp. a/nebo E. coli* u kuřat. Účinnost zde byla vyšší než u samotného linkomycinu a o trochu vyšší než u samotného spektinomycinu. Nicméně použité režimy dávkování byly velmi nejasné a pohybovaly se pravděpodobně od navržené dávky 50 mg/kg živé váhy/den až po nejvyšší schválenou dávku 150 mg/kg živé váhy. V nově předložené zátěžové studii vyhovující správné klinické praxi vykázal přípravek podávaný v dávce 50 mg/kg/den po dobu 7 dnů účinnost ve zmírnění klinických příznaků a lézí souvisejících s experimentální infekcí *E. coli a/nebo M. gallisepticum* u kuřat, přestože míra opakovaných izolací byla vysoká – a její snížení nebylo u *E. coli* statisticky významné – a hodnoty MIC se u infekčních kmenů pohybovaly těsně nad dolní hranicí rozmezí zjištěného v průzkumech MIC. Tato studie byla jediným formálním důkazem přínosu dávky 50 mg/kg živé váhy, přičemž dosažená zátěž byla pouze mírná až střední bez pozorované mortality.

V dřívějších terénních studiích se obvykle používal režim dávkování 150 mg/kg živé váhy v první fázi a poté 50 mg/kg živé váhy ve druhé fázi. Byly však shledány nepříliš relevantní, protože byly zaměřeny na systematickou profylaxi a zootechnologické/ekonomické sledované parametry. Harmonizovaná dávka 50 mg/kg živé váhy je obecně nejnižší schválená dávka v národních registracích a nejčastěji doporučovaná pouze pro léčbu.

Jelikož se spektinomycin špatně vstřebává z gastrointestinálního traktu a obtížně prochází membránami, může jeho účinnost souviset alespoň částečně s nespecifickými účinky na střevní floru nebo s účinky jeho metabolitu.

Dále bylo zohledněno dlouhodobé užívání přípravku a absence hlášené nedostatečné účinnosti v rámci farmakovigilančních dat.

Ochranná lhůta je podložena studií, ve které byla kuřata léčena první týden života dávkou 500 mg/kg živé váhy a třetí týden života dávkou 60 mg/kg, přičemž sledování deplece bylo provedeno pouze po druhé fázi. Navrhovanou ochrannou lhůtu 5 dnů považuje výbor CVMP za přijatelnou, pokud jsou kuřata léčena v navrženém harmonizovaném režimu dávkování 50 mg/kg živé váhy/den po dobu 7 dnů.

Po celkovém zhodnocení z hlediska harmonizace již schváleného přípravku a z níže uvedených důvodů se výbor CVMP domnívá, že 50 mg/kg živé váhy po dobu 7 dnů lze akceptovat jako harmonizovanou dávku u kuřat:

- dávka 50 mg/kg živé váhy je nejčastějším doporučením k „léčbě“ v dotčených souhrnech údajů o přípravku. V několika dalších souhrnech údajů o přípravku je dávka vyjádřena jako koncentrace v pitné vodě a u podstatné části zvířat odpovídá asi 50 mg/kg živé váhy;
- v nově provedené klinické studii účinnosti vedl přípravek zřetelně ke zmírnění klinických příznaků chronických respiračních onemocnění a omezil rozsah bakteriální invaze. To byla jediná dostupná studie, v níž byl jasně prokázán přínos dávky 50 mg/kg živé váhy v léčbě, přestože zátěž byla spíše mírná (např. nebyla zaznamenána žádná mortalita);
- rezistence cílových bakterií na dotčené sloučeniny nevykázala nepříznivý vývoj v čase ani nevyvolává větší obavy než u jiných látek používaných podobným způsobem;

² 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

- pokud by byl přípravek u kuřat stažen, mohlo by dojít k nepříznivému přesunu k používání jiných molekul, které jsou považovány za méně bezpečné pro veřejné zdraví (např. fluorochinolony).

Proto výbor CVMP usoudil, že by indikace u kuřat měla být zachována, avšak měla by být upravena následujícím způsobem: „K léčbě a prevenci chronických respiračních onemocnění vyvolaných *Mycoplasma gallisepticum* a *E. coli* spojených s nízkou mortalitou. Před použitím přípravku je třeba stanovit přítomnost onemocnění v hejnu.“

3. Vyhodnocení přínosů a rizik

Úvod

Hodnocení přínosů a rizik se provádí podle článku 34 směrnice 2001/82/ES a jeho účelem v tomto postupu je dosáhnout harmonizace podmínek registrace přípravku Linco-Spectin 100 (a souvisejících názvů) v rámci EU. Předložení záležitosti k přezkoumání vede k úplné harmonizaci informací o přípravku. Toto hodnocení se zaměřuje na otázky týkající se harmonizace, které by mohly změnit poměr přínosů a rizik.

Linco-Spectin 100 (a související názvy) je prášek pro podání v pitné vodě a obsahuje léčivé látky linkomycin (222 mg/g) a spektinomycin (444,7 mg/g). Byl schválen ve 24 členských státech EU. První rozhodnutí o registraci bylo uděleno v roce 1972.

Vyhodnocení přínosů

Přímé přínosy

Prasata

Přípravek se používá v navrhovaných indikacích (prasečí dyzentérie a proliferativní enteropatie) již několik desetiletí v mnoha členských státech EU na základě komplementárního spektra účinnosti linkomycinu a spektinomycinu na primární patogeny *B. hyodysenteriae* a *L. intracellularis* a potenciální související střevní patogeny, jako např. *E. coli*.

Klinická účinnost je u prasečí dyzentérie v režimu dávkování blízkému se doporučenému harmonizovanému režimu 10 mg/kg živé váhy po dobu 7 dnů podložena staršími laboratorními a klinickými studiemi, přestože nevyhovují správné laboratorní praxi a správné klinické praxi a ve zprávách ze studie nejsou vždy přesně vymezena klinická ani bakteriologická kritéria pro zařazení. U linkomycinu a spektinomycinu byla prokázána větší účinnost než u každé z obou látek samostatně.

U proliferativní enteropatie je klinická účinnost podložena jednou laboratorní studií vyhovující správné laboratorní praxi a jednou multicentrickou terénní studií vyhovující správné klinické praxi, kdy však byla zvířata v laboratorní studii léčena po dobu 21 dní. Ukázalo se, že kombinace je účinnější než samotný linkomycin. V zátěžové studii byly bakterie způsobující infekci zřejmě zcela vyhlazeny.

Z údajů z literatury vyplývá, že sníženou citlivost *B. hyodysenteriae* lze do určité míry překonat místně dosaženými vysokými koncentracemi. I přes nízkou účinnost léčivých látek *in vitro* proti *L. intracellularis* by mohla být kombinace účinná díky spojení intracelulárních a extracelulárních účinků linkomycinu, resp. spektinomycinu. Kromě toho může být účinnost ovlivněna podmínkami, které vytvářejí ve střevech různé související střevní bakterie.

Farmakovigilanční zprávy neuvádějí žádnou nedostatečnou účinnost přípravku Linco-Spectin 100 v doporučených harmonizovaných indikacích u prasat.

Kuřata

U kuřat je přípravek již indikován v mnoha členských státech EU k léčbě chronických respiračních onemocnění spojených s mykoplazmaty a/nebo *E. coli*. Nejčastějším doporučeným dávkováním pro léčbu je 50 mg/kg živé váhy/den. Některé souhrny údajů o přípravku doporučují 150 mg/kg živé váhy a jiné uvádějí pouze koncentraci ve vodě, která odpovídá přibližně 50 mg/kg živé váhy.

Přestože dosud není objasněn mechanismus účinku perorálně podaného spektinomycinu na systémové úrovni, jeho klinický přínos a přínos kombinace je zřejmě prokázán v několika dřívějších laboratorních zátěžových studiích. Režimy dávkování použité v těchto studiích lze však pouze odhadovat a pohybují se pravděpodobně od harmonizované dávky 50 mg/kg živé váhy/den až po nejvyšší schválenou dávku 150 mg/kg živé váhy/den. Dřívější terénní studie byly provedeny v souvislosti se systematickou profylaxí a používaly dvoufázové dávkovací režimy. Vzhledem k podmínkám provedení neposkytují tyto studie podklady pro navrženou dávku 50 mg/kg živé váhy.

V nově předložené zátěžové studii vyhovující správné klinické praxi vykázal přípravek podávaný v dávce 50 mg/kg/den živé váhy po dobu 7 dnů účinnost ve zmírnění klinických příznaků, lézí a opakovaných izolací bakterií souvisejících s experimentální infekcí *E. coli* a/nebo *M. gallisepticum* u kuřat, přestože míra opakovaných izolací byla vysoká – a její snížení nebylo u *E. coli* statisticky významné – a hodnoty MIC byly u infekčních kmenů v porovnání s většinou kmenů v terénu nízké. Tato studie je jediným formálním důkazem přínosu dávky 50 mg/kg živé váhy, přičemž dosažená zátěž byla pouze mírná až střední bez pozorované mortality.

Farmakovigilanční zprávy neuvádějí žádnou nedostatečnou účinnost přípravku Linco-Spectin 100 v navržených harmonizovaných indikacích u kuřat.

Nepřímé přínosy

Zejména u respiračních onemocnění kuřat může dostupnost přípravku Linco-Spectin 100 omezit používání jiných antimikrobiálních látek, např. fluorochinolonů, které jsou z hlediska zdraví zvířat i lidí považovány za méně bezpečné.

Vyhodnocení rizik

Vzhledem k tomu, že nebyly zvýšeny režimy dávkování doporučené výborem CVMP a indikace nebyly rozšířeny oproti indikacím schváleným ve většině souhrnů údajů o přípravku, nepřináší hodnocení snášenlivosti u cílových druhů žádné nové skutečnosti. K dispozici jsou dřívější studie snášenlivosti provedené u prasat, kuřat a krůt. Snášenlivost je stále dostatečným způsobem popsána v harmonizovaném textu souhrnů údajů o přípravku v bodech 4.5 i) Zvláštní upozornění pro použití u zvířat, 4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost) a 4.10 Předávkování.

Jelikož režimy dávkování a indikace nebyly rozšířeny, nedochází ke změně v hodnocení bezpečnosti spotřebitele.

Bezpečnost spotřebitelů je i nadále zajištěna doporučenou harmonizovanou ochrannou lhůtou 0 dnů u prasat a 5 dnů u kuřat.

Doporučené harmonizované režimy dávkování nevedou ke zvýšenému úniku léčivých látek do životního prostředí.

Možná rezistence vyvolaná používáním linkomycinu u zvířat by mohla ovlivnit zdraví zvířat, rovněž i cestou zkřížené rezistence s makrolidy. Rezistence na makrolidy a linkosamidy se objevila u zvířecích patogenů a u některých druhů je běžná. Téměř všechny izoláty *Brachyspira hyodysenteriae* jsou rezistentní přinejmenším z hlediska citlivosti divokého typu *in vitro*. Tudíž přestože předložené údaje z literatury neukazují žádný pozdější vývoj, nelze vyloučit, že výsledky ze starších klinických studií

provedených v době vývoje přípravku nevykazují klinickou účinnost při vypuknutí prasečí dyzentérie v současné době.

Přestože toto riziko nebylo jednoznačně posouzeno, existuje možnost vlivu na lidské zdraví cestou zkřížené rezistence na klindamycin a jiné látky ze skupiny makrolidů, linkosamidů a streptograminů (MLS). Lidské i zvířecí bakterie vykazují stejné determinanty rezistence. Rezistence může být přímým problémem, pokud postihne zoonotické patogeny, například kampylobakterie a enterokoky, nebo jestliže může být přenesena horizontálně na lidské patogeny mobilními genetickými elementy. Antimikrobiální látky proti MLS uvádí Světová zdravotnická organizace (WHO) (AGISAR, 2009)³ jako zásadně důležité pro léčbu určitých zoonotických infekcí u lidí (např. infekcí kampylobakteriemi).

Řízení nebo zmírňování rizik

Potenciální riziko rozvoje rezistence, které může ovlivnit účinnost přípravku a obecné zdraví zvířat i lidí, je omezeno těmito opatřeními:

- zúžením indikací pouze na indikace, které jsou podloženy dostatečnými údaji o účinnosti;
- vyřazením veškerých doporučení k profylaktickému podávání;
- zařazením informací o stavu rezistence a upozornění na obezřetné podávání z důvodu rezistence do souhrnu údajů o přípravku, bod 4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh, 4.5 i) Zvláštní opatření pro použití u zvířat a 5.1 Farmakodynamické vlastnosti.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

Po posouzení dostupných údajů dospěl výbor CVMP k závěru, že poměr přínosů a rizik zůstává pro cílovou skupinu prasat příznivý. Možný vliv vysoké míry rezistence *in vitro* u *B. hyodysenteriae* na klinickou účinnost nebyl v nedávných klinických studiích hodnocen. Avšak v souvislosti s tímto postupem přezkoumání podle článku 34 s cílem harmonizovat podmínky registrace již schváleného přípravku výbor usoudil, že indikace by na základě těchto skutečností neměla být zrušena.

Aby se zohlednila skutečnost, že v jediné studii u kuřat, která formálně prokázala účinnost dávky 50 mg/kg na klinické příznaky a léze u chronických respiračních onemocnění, byla zátěž mírná až střední a nebyla zaznamenána žádná mortalita, je navrženo upravit indikace následujícím způsobem:

„K léčbě a prevenci chronických respiračních onemocnění vyvolaných *Mycoplasma gallisepticum* a *Escherichia coli* a spojených s nízkou mortalitou.

Před použitím přípravku je třeba stanovit přítomnost onemocnění v hejnu.“

Celkový poměr přínosů a rizik přípravku při použití u prasat a kuřat byl považován za příznivý, jestliže budou provedeny doporučené změny v informacích o přípravku (viz příloha III).

Zdůvodnění potřebných úprav v souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informaci

Vzhledem k tomu, že:

- pro výbor CVMP bylo důvodem pro přezkoumání sjednocení souhrnu údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace;
- výbor CVMP přezkoumal souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalovou informaci, které navrhuje držitelé rozhodnutí o registraci, a zvažil veškeré předložené údaje;

³ 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

výbor CVMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Linco-Spectin 100 a souvisejících názvů uvedených v příloze I, pro které je v příloze III uveden souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace.

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyslený název> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivé látky:

Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)	222 mg/g
Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas)	444,7 mg/g

Pomocné látky:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro podání v pitné vodě.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Cílové druhy zvířat

Prasata a kur domácí.

4.2 Indikace s upřesněním pro cílový druh zvířat

Prasata:

Léčba a prevence dyzentérie vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae* a proliferativní enteropatie (ileitis) vyvolané *Lawsonia intracellularis* a přidruženými enteropatogenními druhy (*Escherichia coli*).
Před použitím přípravku musí být potvrzena přítomnost nákazy v dané skupině zvířat.

Kur domácí:

Léčba a prevence chronické respirační choroby (CRD) vyvolané *Mycoplasma gallisepticum* a *Escherichia coli* spojené s nízkou mortalitou.
Před použitím přípravku musí být potvrzena přítomnost nákazy v celém hejnu.

4.3 Kontraindikace

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívat v případě jaterní dysfunkce.

Nedovolte, aby králíci, hlodavci (např. činčily, křečci, morčata), koně nebo přežvýkavci měli přístup k vodě nebo krmivu obsahujícímu linkomycin. Při požití jmenovanými druhy může dojít k těžkým zažívacím potížím.

Nepoužívat u nosnic.

4.4 Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Mnoho kmenů *E. coli* vykazuje vysoké hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro kombinaci linkomycinu a spektinomycinu a mohou tedy být klinicky rezistentní, hraniční koncentrace (breakpoint) nicméně není definován.

Citlivost *L. intracellularis* vůči antibiotikům je obtížné testovat *in vitro*, údaje o rezistenci ke kombinaci linkomycinu a spektinomycinu proto u tohoto druhu chybí.

4.5 Zvláštní opatření pro použití

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Rezistence *B. hyodysenteriae* k linkomycinu je velmi rozšířená, což může vést k selhání léčby.

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledcích testů citlivosti bakterií izolovaných z konkrétního zvířete. Pokud to není možné, použití přípravku by mělo být založeno na lokálních (regionálních, na úrovni farmy) epidemiologických informacích o citlivosti cílových bakterií. Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v SPC může vést ke zvýšenému riziku vývoje a selekce rezistentních kmenů a snížení účinnosti léčby makrolidovými antibiotiky kvůli potenciálním zkříženým rezistencím.

Perorální použití přípravků obsahujících linkomycin je indikováno pouze pro prasata a kura domácího. Zamezte přístupu jiných zvířat k medikované vodě. Požití jinými druhy může vyvolat vážné zažívací potíže.

Zamezte opakovanému nebo prodlouženému použití přípravku zlepšeným řízením chovu nebo postupy dezinfekce.

Pokud nedojde ke zlepšení po 5 dnech, je vhodné zvážit přehodnocení diagnózy.

Nemocná zvířata mají sníženou chuť přijímat krmivo a mají jiný pitný režim než zdravá, u těžce nemocných zvířat může proto být nutná parenterální léčba.

Tento prášek je určen pouze pro použití v pitné vodě a před podáním se musí rozpustit.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na linkomycin, spektinomycin nebo sojovou mouku by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem. Předcházejte zvířeti a inhalaci prášku. Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima.

Při manipulaci a míchání přípravku by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z respirátoru (buď jednorázový respirátor vyhovující Evropské normě EN149, nebo respirátor pro více použití vyhovující Evropské normě EN140 vybavený filtrem podle normy EN143), rukavic a ochranných brýlí.

Po použití si ihned umyjte ruce a zasaženou kůži mýdlem a vodou.

Pokud příznaky jako vyrážka nebo podráždění očí přetrvávají, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

4.6 Nežádoucí účinky (frekvence a závažnost)

V počátku léčby byly u zdravých prasat zaznamenány případy diarei, řídkých faeces anebo perianálního zánětu. Tyto příznaky zmizely po 5 až 8 dnech bez přerušení léčby.

Vzácně bylo zaznamenáno podráždění pokožky, vyrážka a svědění.

Vzácně se může objevit alergická/hypersenzitivní reakce vyžadující přerušení léčby. Příznaky by měly být léčeny symptomaticky.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinky se projevily u více než 1 z 10 zvířat v průběhu jednoho ošetření)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

4.7 Použití v průběhu březosti, laktace nebo snášky

Prasata:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace. Laboratorní studie u psů a potkanů nepodaly důkaz o teratogenním, fetotoxickém účinku a maternální toxicitě linkomycinu a spektinomycinu.

Linkomycin je vylučován mlékem.

Používejte pouze po zhodnocení rizika a přínosů veterinárním lékařem.

Kur domácí:

Nepoužívat u nosnic ve snášce.

4.8 Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce

Všeobecně by přípravek neměl být míchán s jinými veterinárními léčivými přípravky.

Kombinace linkosamidů a makrolidů je antagonistická kvůli jejich kompetitivnímu vázání na stejné cílové místo. Kombinace s anestetiky může vést k neuromuskulárnímu bloku.

Nepodávejte souběžně s kaolinem nebo pektinem, které ovlivňují absorpci linkomycinu. Pokud je souběžně podání nutné, dodržujte časový odstup 2 hodiny.

4.9 Podávané množství a způsob podání

Pro podání v pitné vodě.

Doporučené dávkování:

Prasata: 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů. To odpovídá 15 mg přípravku/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů.

Kur domácí: 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů. To odpovídá 75 mg přípravku/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů.

Léčba by měla být zahájena co nejdříve při projevech prvních příznaků.

Koncentrace přípravku v medikované pitné vodě závisí na živé hmotnosti zvířat a jejich denní spotřebě vody.

K zajištění správného dávkování a zabránění poddávkování je třeba co nejpřesněji zjistit průměrnou živou hmotnost zvířat ve skupině a jejich denní spotřebu vody.

Medikovaná pitná voda by měla být jediným zdrojem pitné vody po dobu léčby. Nespotřebovanou medikovanou vodu zlikvidovat po 24 hodinách.

Jestliže v důsledku onemocnění dojde u zvířete k velkému snížení spotřeby vody, může být nutné použití parenterální léčby.

Postupujte podle následujících instrukcí pro určení přesného množství veterinárního léčivého přípravku ke smíchání s pitnou vodou:

Prasata:

Ke stanovení objemu pitné vody pro rozpuštění 150 g přípravku použijte vzorec:

$$\text{Objem (l) pro 150 g veterinárního léčivého přípravku} = \frac{10\,000 \times [\text{denní spotřeba vody na zvíře (l)}]}{\text{průměrná živá hmotnost jednoho zvířete (kg)}}$$

U prasat odpovídá 150 g veterinárního léčivého přípravku denní dávce pro 10 000 kg ž.hm.

Běžná spotřeba vody u prasat je asi 0,15 l/kg ž.hm./den. Tabulka níže uvádí objem vody potřebný pro rozpuštění 150 g přípravku.

Spotřeba vody	150 g prášku = 100 g antibiotické aktivity rozpuštěné v...
0,1 l/kg ž.hm./den	1 000 l pitné vody
0,15 l/kg ž.hm./den	1 500 l pitné vody
0,2 l/kg ž.hm./den	2 000 l pitné vody
0,25 l/kg ž.hm./den	2 500 l pitné vody

Kur domácí:

Ke stanovení objemu pitné vody pro rozpuštění 150 g přípravku použijte vzorec:

$$\text{Objem (l) pro 150 g veterinárního léčivého přípravku} = \frac{2\,000 \times [\text{denní spotřeba vody na zvíře (l)}]}{\text{průměrná živá hmotnost jednoho zvířete (kg)}}$$

U kura domácího odpovídá 150 g veterinárního léčivého přípravku denní dávce pro 2 000 kg ž.hm.

4.10 Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota), pokud je to nutné

V případě předávkování může u prasat dojít ke změně konzistence faeces (řidší faeces a/nebo průjem). Několikanásobné překročení dávky u kura domácího může vést k zvětšení slepého střeva a jeho nezvyklému obsahu.

V případě předávkování by měla být léčba přerušena a započata znovu se správným dávkováním.

4.11 Ochranné lhůty

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Kur domácí:

Maso: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu, včetně kuřic určených k produkci vajec pro lidskou spotřebu.

Během léčby nesmí být zvířata porážena pro lidskou spotřebu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémové podání, kombinace s linkomycinem

ATCvet kód: QJ01FF52

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

“Název přípravku (bude vyplněno národně)” 222 mg/g + 444,7 mg/g je kombinací dvou antibiotik, linkomycinu a spektinomycinu, jejichž spektrum účinnosti se doplňuje.

Linkomycin

Linkomycin je linkosamidové antibiotikum produkované bakterií druhu *Streptomyces lincolnensis*, které inhibuje proteosyntézu. Váže se na 50 S ribozomální podjednotku v blízkosti peptidyl transferázového místa, ovlivňuje elongaci peptidového řetězce inhibicí asociace 50 S podjednotky a stimulací disociace peptidyl-tRNA.

Linkomycin působí na grampozitivní bakterie, některé anaerobní gramnegativní bakterie (např. *Brachyspira hyodysenteriae*) a mykoplazmata. Má malý nebo žádný vliv na proliferaci gramnegativních bakterií jako je *Escherichia coli*.

Ačkoliv jsou linkosamidy obecně považovány za bakteriostatické, jejich účinnost závisí na citlivosti mikroorganismu a koncentraci antibiotika. Linkomycin tak může být považován buď za baktericidní, nebo bakteriostatický.

Rezistence k linkomycinu je většinou zprostředkována geny (*erm* geny) na plasmidech, které kódují metylázy, jež modifikují vazebné místo linkomycinu na ribozomu. Tyto metylázy často způsobují zkříženou rezistenci k dalším antibiotikům skupiny MLSb. Naproti tomu rezistence u *B. hyodysenteriae* a mykoplazmat je většinou způsobena mutacemi vazebného místa (chromozomální rezistence). Byla rovněž popsána rezistence k linkomycinu v důsledku působení efluxních pump a linkomycin inaktivujících enzymů. Existuje zkřížená rezistence linkomycinu a klindamycinu.

U *B. hyodysenteriae* se rezistence k linkomycinu může vyvinout velmi rychle. Většina studovaných izolátů vykazuje sníženou citlivost *in vitro*.

Spektinomycin

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

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

Jednostupňová chromozomální mutace vede u mnoha enterobakterií (např. *E. coli*) k vysokému stupni rezistence na spektinomycin. Méně častá je rezistence přenášená plasmidy. Kmeny s chromozomální rezistencí nevykazují zkříženou rezistenci vůči aminoglykosidům.

U *E. coli* a rodu *Salmonella* spp. je distribuce MIC (minimální inhibiční koncentrace) bimodální. Velký počet kmenů vykazuje vysoké hodnoty MIC, což zřejmě částečně odpovídá přirozenému výskytu rezistence.

Podle *in vitro* studií a údajů z klinických testů účinnosti je kombinace linkomycin-spektinomycin účinná proti *Lawsonia intracellularis*. Testování *in vitro* je však kvůli technickým problémům velmi obtížné provést, proto přesné údaje o citlivosti *Lawsonia intracellularis* nejsou známy.

5.2 Farmakokinetické údaje

Linkomycin

Po perorálním podání prasatům je linkomycin velmi rychle absorbován. Podání linkomycinu hydrochloridu v jednotlivých dávkách přibližně 22, 55 a 100 mg/kg ž.hm. vedlo k odpovídající hladině antibiotika v séru detekované 24-36 hodin po podání. Maximální hodnoty byly zaznamenány 4 hodiny po podání. Podobných výsledků bylo u prasat dosaženo po podání dávek 4,4 a 11,0 mg/kg ž.hm. Antibiotikum bylo možné detekovat v séru 12 až 16 hodin po podání s maximálními hodnotami 4 hodiny po podání. Biologická dostupnost byla testována pro dávku 10 mg/kg ž.hm. a pro perorální podání má hodnotu 53% ± 19%.

Opakované podání linkomycinu prasatům v denní dávce 22 mg linkomycinu/kg ž.hm. po dobu 3 dnů nevedlo k akumulaci linkomycinu, hladina v séru není detekovatelná 24 hodin po podání.

Farmakokinetické studie ukázaly, že linkomycin je biologicky dostupný při intravenózním, intramuskulárním a perorálním podání. Střední hodnota poločasu eliminace u prasat pro všechny způsoby podání je 2,82 hodin.

U kura domácího léčeného přípravkem “*název přípravku (bude vyplněno národně)*” 222 mg/g + 444,7 mg/g v pitné vodě v dávce 50 mg/kg ž.hm. (poměr 1 díl linkomycinu : 2 díly spektinomycinu) po dobu 7 následujících dnů, byla $c_{\max}$ po prvním podání medikované vody 0,0631 µg/ml. Této koncentrace bylo dosaženo 4 hodiny po podání.

Spektinomycin

Studie provedené na různých druzích zvířat ukázaly, že spektinomycin je velmi omezeně absorbován z gastrointestinálního traktu po perorálním podání (méně než 4-7 %). Téměř se neváže na proteiny a je velmi špatně rozpustný v tucích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Natrium-benzoát
Laktosa

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti veterinárního léčivého přípravku v neporušeném obalu: *“bude vyplněno národně”*..
Doba použitelnosti po rozpuštění podle návodu: 24 hodin.
Nespotřebovanou medikovanou vodu zlikvidujte po 24 hodinách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte v suchu.

6.5 Druh a složení vnitřního obalu

Bílá HDPE láhev obsahující 150 g nebo 1,5 kg vodorozpustného prášku s bílým LDPE víkem zajištěným proti neoprávněné manipulaci.
Dvojitý LDPE pytel obsahující 4,5 kg vodorozpustného prášku v polypropylenové nádobě s polypropylenovým víkem zajištěným proti neoprávněné manipulaci.

6.6 Zvláštní opatření pro zneškodňování nepoužitého veterinárního léčivého přípravku nebo odpadu, který pochází z tohoto přípravku

Všechny nepoužité veterinární léčivé přípravky nebo odpady, které pochází z tohoto přípravku, musí být likvidovány podle místních právních předpisů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude vyplněno národně

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Bude vyplněno národně

9. DATUM REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Bude vyplněno národně

10. DATUM REVIZE TEXTU

Bude vyplněno národně

ZÁKAZ PRODEJE, VÝDEJE A/NEBO POUŽITÍ

Bude vyplněno národně

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

PODROBNÉ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

Láhev obsahující 150 g nebo 1,5 kg a nádoba obsahující 4,5 kg

1. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyšlený název> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího
Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum) / Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas)

2. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)	222 mg/g
Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas)	444,7 mg/g

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro podání v pitné vodě.

4. VELIKOST BALENÍ

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata a kur domácí

6. INDIKACE

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

7. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

8. OCHRANNÁ LHŮTA

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Kur domácí:

Maso: 5 dnů.

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu, nebo kuřic, u kterých se tato produkce předpokládá.

9. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE (JSOU) NUTNÉ(Á)

Před použitím čtěte příbalovou informaci.

10. DATUM EXSPIRACE

EXP

Doba použitelnosti po rozpuštění podle návodu: 24 hodin.

Nspotřebovanou medikovanou vodu zlikvidujte po 24 hodinách.

11. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v suchu.

12. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

Zneškodňování odpadu: čtěte příbalovou informaci.

13. OZNAČENÍ „POUZE PRO ZVÍŘATA“ A PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ TÝKAJÍCÍ SE VÝDEJE A POUŽITÍ, POKUD JE JICH TŘEBA

Pouze pro zvířata. Veterinární léčivý přípravek je vydáván pouze na předpis.

14. OZNAČENÍ „UCHOVÁVAT MIMO DOSAH DĚTÍ“

Uchovávat mimo dosah dětí.

15. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bude vyplněno národně

16. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Bude vyplněno národně

17. ČÍSLO ŠARŽE OD VÝROBCE

Šarže: {číslo}

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE PRO:

<Smyšlený název> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího

1. JMÉNO A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI A DRŽITELE POVOLENÍ K VÝROBĚ ODPOVĚDNÉHO ZA UVOLNĚNÍ ŠARŽE, POKUD SE NESHODUJE

Držitel rozhodnutí o registraci:

Bude vyplněno národně

Výrobce odpovědný za uvolnění šarže:

Bude vyplněno národně

2. NÁZEV VETERINÁRNÍHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

<Smyšlený název> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášek pro podání v pitné vodě pro prasata a kura domácího

3. OBSAH LÉČIVÝCH A OSTATNÍCH LÁTEK

Léčivé látky:

Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum)	222 mg/g
Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas)	444,7 mg/g

Pomocné látky:

Natrium-benzoát, laktosa

4. INDIKACE

Prasata:

Léčba a prevence dyzentérie vyvolané *Brachyspira hyodysenteriae* a proliferativní enteropatie (ileitis) vyvolané *Lawsonia intracellularis* a přidruženými enteropatogenními druhy (*Escherichia coli*).
Před použitím přípravku musí být potvrzena přítomnost nákazy v dané skupině zvířat.

Kur domácí:

Léčba a prevence chronické respirační choroby (CRD) vyvolané *Mycoplasma gallisepticum* a *Escherichia coli* spojené s nízkou mortalitou.

Před použitím přípravku musí být potvrzena přítomnost nákazy v celém hejnu.

5. KONTRAINDIKACE

Nepoužívat v případě přecitlivělosti na léčivou látku, nebo na některou z pomocných látek.

Nepoužívat v případě jaterní dysfunkce.

Nedovolte, aby králíci, hlodavci (např. činčily, křečci, morčata), koně nebo přežvýkavci měli přístup k vodě nebo krmivu obsahujícímu linkomycin. Při požití jmenovanými druhy může dojít k těžkým zažívacím potížím.

Nepoužívat u nosnic.

6. NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

V počátku léčby byly u zdravých prasat zaznamenány případy diarei, řídkých faeces anebo perianálního zánětu. Tyto příznaky zmizely po 5 až 8 dnech bez přerušení léčby.

Vzácně bylo zaznamenáno podráždění pokožky, vyrážka a svědění.

Vzácně se může objevit alergická/hypersenzitivní reakce vyžadující přerušení léčby. Příznaky by měly být léčeny symptomaticky.

Četnost nežádoucích účinků je charakterizována podle následujících pravidel:

- velmi časté (nežádoucí účinky se projeví u více než 1 z 10 zvířat v průběhu jednoho ošetření)
- časté (u více než 1, ale méně než 10 ze 100 zvířat)
- neobvyklé (u více než 1, ale méně než 10 z 1000 zvířat)
- vzácné (u více než 1, ale méně než 10 z 10000 zvířat)
- velmi vzácné (u méně než 1 z 10000 zvířat, včetně ojedinělých hlášení).

Jestliže zaznamenáte jakékoliv závažné nežádoucí účinky či jiné reakce, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, oznamte to prosím vašemu veterinárnímu lékaři.

7. CÍLOVÝ DRUH ZVÍŘAT

Prasata a kur domácí.

8. DÁVKOVÁNÍ PRO KAŽDÝ DRUH, CESTA A ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro podání v pitné vodě.

Doporučené dávkování:

Prasata: 3,33 mg linkomycinu a 6,67 mg spektinomycinu/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů. To odpovídá 15 mg přípravku/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů.

Kur domácí: 16,65 mg linkomycinu a 33,35 mg spektinomycinu/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů. To odpovídá 75 mg přípravku/kg ž.hm./den po dobu 7 dnů.

Léčba by měla být zahájena co nejdříve při projevech prvních příznaků.

Koncentrace přípravku v medikované pitné vodě závisí na živé hmotnosti zvířat a jejich denní spotřebě vody.

K zajištění správného dávkování a zabránění poddávkování je třeba co nejpřesněji zjistit průměrnou živou hmotnost zvířat ve skupině a jejich denní spotřebu vody.

Medikovaná pitná voda by měla být jediným zdrojem pitné vody po dobu léčby. Nespotřebovanou medikovanou vodu zlikvidovat po 24 hodinách a nahradit čerstvým roztokem.

Jestliže v důsledku onemocnění dojde u zvířete k velkému snížení spotřeby vody, může být nutné použití parenterální léčby.

Postupujte podle následujících instrukcí pro určení přesného množství veterinárního léčivého přípravku ke smíchání s pitnou vodou:

Prasata:

Ke stanovení objemu pitné vody pro rozpuštění 150 g přípravku použijte vzorec:

$$\text{Objem (l) pro 150 g veterinárního léčivého přípravku} = \frac{10\,000 \times [\text{denní spotřeba vody na zvíře (l)}]}{\text{průměrná živá hmotnost jednoho zvířete (kg)}}$$

U prasat odpovídá 150 g veterinárního léčivého přípravku denní dávce pro 10 000 kg ž.hm.

Běžná spotřeba vody u prasat je asi 0,15 l/kg ž.hm./den. Tabulka níže uvádí objem vody potřebný pro rozpuštění 150 g přípravku.

Spotřeba vody	150 g prášku = 100 g antibiotické aktivity rozpuštěné v...
0,1 l/kg ž.hm./den	1 000 l pitné vody
0,15 l/kg ž.hm./den	1 500 l pitné vody
0,2 l/kg ž.hm./den	2 000 l pitné vody
0,25 l/kg ž.hm./den	2 500 l pitné vody

Kur domácí:

Ke stanovení objemu pitné vody pro rozpuštění 150 g přípravku použijte vzorec:

$$\text{Objem (l) pro 150 g veterinárního léčivého přípravku} = \frac{2\,000 \times [\text{denní spotřeba vody na zvíře (l)}]}{\text{průměrná živá hmotnost jednoho zvířete (kg)}}$$

U kura domácího odpovídá 150 g veterinárního léčivého přípravku denní dávce pro 2 000 kg ž.hm.

9. POKYNY PRO SPRÁVNÉ PODÁNÍ

Tento prášek je určen pouze pro použití v pitné vodě a před podáním se musí rozpustit.

Medikovaná pitná voda by měla být jediným zdrojem pitné vody po dobu léčby. Nespotřebovanou medikovanou vodu zlikvidovat po 24 hodinách a nahradit čerstvým roztokem.

Zamezte opakovanému nebo prodlouženému použití přípravku zlepšeným řízením chovu nebo postupy dezinfekce.

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledcích testů citlivosti bakterií izolovaných z konkrétního zvířete. Pokud to není možné, použití přípravku by mělo být založeno na lokálních (regionálních, na úrovni farmy) epidemiologických informacích o citlivosti cílových bakterií. Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v SPC může vést ke zvýšenému riziku vývoje a selekce rezistentních kmenů a snížení účinnosti léčby makrolidovými antibiotiky kvůli potenciálním zkříženým rezistencím.

Pokud nedojde ke zlepšení po 5 dnech, je vhodné zvážit přehodnocení diagnózy.

10. OCHRANNÁ LHŮTA

Prasata:

Maso: Bez ochranných lhůt.

Kur domácí:

Maso: 5 dnů

Nepoužívat u nosnic, jejichž vejce jsou určena pro lidskou spotřebu, včetně kuřic určených k produkci vajec pro lidskou spotřebu.

Během léčby nesmí být zvířata porážena pro lidskou spotřebu.

11. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávat mimo dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v suchu.

Nespotřebovanou medikovanou vodu zlikvidujte po 24 hodinách.

Nepoužívejte tento veterinární léčivý přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na láhvi nebo pytli.

Doba použitelnosti končí posledním dnem v uvedeném měsíci.

Doba použitelnosti po rozpuštění dle návodu: 24 hodin.

12. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ

Zvláštní upozornění pro každý cílový druh

Rezistence *B. hyodysenteriae* k linkomycinu je velmi rozšířená, což může vést k selhání léčby.

Použití přípravku by mělo být založeno na výsledcích testů citlivosti bakterií izolovaných z konkrétního zvířete. Pokud to není možné, použití přípravku by mělo být založeno na lokálních (regionálních, na úrovni farmy) epidemiologických informacích o citlivosti cílových bakterií. Použití přípravku v rozporu s pokyny uvedenými v SPC může vést ke zvýšenému riziku vývoje a selekci rezistentních kmenů a snížení účinnosti léčby makrolidovými antibiotiky kvůli potenciálním zkříženým rezistencím.

Mnoho kmenů *E. coli* vykazuje vysoké hodnoty MIC (minimální inhibiční koncentrace) pro kombinaci linkomycinu a spektinomycinu a mohou tedy být klinicky rezistentní, hraniční koncentrace (breakpoint) nicméně není definován.

Citlivost *L. intracellularis* vůči antibiotikům je obtížné testovat *in vitro*, údaje o rezistenci ke kombinaci linkomycinu a spektinomycinu proto u tohoto druhu chybí.

Zvláštní opatření pro použití u zvířat

Perorální použití přípravků obsahujících linkomycin je indikováno pouze pro prasata a kura domácího. Zamezte přístupu jiných zvířat k medikované vodě. Požití jinými druhy může vyvolat vážné zažívací potíže.

Zamezte opakovanému nebo prodlouženému použití přípravku zlepšeným řízením chovu nebo postupy dezinfekce.

Pokud nedojde ke zlepšení po 5 dnech, je vhodné zvážit přehodnocení diagnózy.

Nemocná zvířata mají sníženou chuť přijímat potravu a mají jiný pitný režim než zdravá, u těžce nemocných zvířat může proto být nutná parenterální léčba.

Tento prášek je určen pouze pro použití v pitné vodě a před podáním se musí rozpustit.

Zvláštní opatření určené osobám, které podávají veterinární léčivý přípravek zvířatům

Lidé se známou přecitlivělostí na linkomycin, spektinomycin nebo sojovou mouku by se měli vyhnout kontaktu s veterinárním léčivým přípravkem. Předcházejte zvířeti a inhalaci prášku. Zabraňte kontaktu přípravku s kůží a očima.

Při manipulaci a míchání přípravku by se měly používat osobní ochranné prostředky skládající se z respirátoru (buď jednorázový respirátor vyhovující Evropské normě EN149, nebo respirátor pro více použití vyhovující Evropské normě EN140 vybavený filtrem podle normy EN143), rukavic a ochranných brýlí.

Po použití si ihned umyjte ruce a zasaženou kůži mýdlem a vodou.

Pokud příznaky jako vyrážka nebo podráždění očí přetrvávají, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a ukažte příbalovou informaci nebo etiketu praktickému lékaři.

Březost a laktace

Prasata:

Nebyla stanovena bezpečnost veterinárního léčivého přípravku pro použití během březosti a laktace.

Laboratorní studie u psů a potkanů nepodaly důkaz o teratogenním, fetotoxickém účinku a maternální toxicitě linkomycinu a spektinomycinu.

Linkomycin je vylučován mlékem.

Používejte pouze po zhodnocení rizika a přínosů veterinárním lékařem.

Snáška:

Kur domácí:

Nepoužívat u nosnic ve snášce.

Interakce s dalšími léčivými přípravky a další formy interakce:

Všeobecně by přípravek neměl být míchán s jinými veterinárními léčivými přípravky.

Kombinace linkosamidů a makrolidů je antagonistická kvůli jejich kompetitivnímu vázání na stejné cílové místo. Kombinace s anestetiky může vést k neuromuskulárnímu bloku.

Nepodávejte souběžně s kaolinem nebo pektinem, které ovlivňují absorpci linkomycinu. Pokud je souběžné podání nutné, dodržujte časový odstup 2 hodiny.

Předávkování (symptomy, první pomoc, antidota):

V případě předávkování může u prasat dojít ke změně konzistence faeces (řidší faeces a/nebo průjem). Několikanásobné překročení dávky u kura domácího může vést k zvětšení slepého střeva a jeho nezvyklému obsahu.

V případě předávkování by měla být léčba přerušena a započata znovu se správným dávkováním.

Inkompatibility:

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento veterinární léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími veterinárními léčivými přípravky.

13. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO ZNEŠKODŇOVÁNÍ NEPOUŽITÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU, POKUD JE JICH TŘEBA

O možnostech likvidace nepotřebných léčivých přípravků se poradte s vaším veterinárním lékařem. Tato opatření napomáhají chránit životní prostředí.

14. DATUM POSLEDNÍ REVIZE PŘÍBALOVÉ INFORMACE

Bude vyplněno národně

15. DALŠÍ INFORMACE

Farmakodynamické údaje

Linkomycin

Linkomycin je linkosamidové antibiotikum produkované bakterií druhu *Streptomyces lincolnensis*, které inhibuje proteosyntézu. Váže se na 50 S ribozomální podjednotku v blízkosti peptidyl transferázového místa, ovlivňuje elongaci peptidového řetězce inhibicí asociace 50 S podjednotky a stimulací disociace peptidyl-tRNA.

Linkomycin působí na grampozitivní bakterie, některé anaerobní gramnegativní bakterie (např. *Brachyspira hyodysenteriae*) a mykoplazmata. Má malý nebo žádný vliv na proliferaci gramnegativních bakterií jako je *Escherichia coli*.

Ačkoliv jsou linkosamidy obecně považovány za bakteriostatické, jejich účinnost závisí na citlivosti mikroorganismu a koncentraci antibiotika. Linkomycin tak může být považován buď za baktericidní, nebo bakteriostatický.

Rezistence k linkomycinu je většinou zprostředkována geny (*erm* geny) na plasmidech, které kódují metylázy, jež modifikují vazebné místo linkomycinu na ribozomu. Tyto metylázy často způsobují zkříženou rezistenci k dalším antibiotikům skupiny MLSb. Naproti tomu rezistence u *B. hyodysenteriae* a mykoplazmat je většinou způsobena mutacemi vazebného místa (chromozomální rezistence). Byla rovněž popsána rezistence k linkomycinu v důsledku působení efluxních pump a linkomycin inaktivujících enzymů. Existuje zkřížená rezistence linkomycinu a klindamycinu.

U *B. hyodysenteriae* se rezistence k linkomycinu může vyvinout velmi rychle. Většina studovaných izolátů vykazuje sníženou citlivost *in vitro*.

Spektinomycin

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

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

Jednostupňová chromozomální mutace vede u mnoha enterobakterií (např. *E. coli*) k vysokému stupni rezistence na spektinomycin. Méně častá je rezistence přenášená plasmidy Kmeny s chromozomální rezistencí nevykazují zkříženou rezistenci vůči aminoglykosidům.

U *E. coli* a rodu *Salmonella* spp. je distribuce MIC (minimální inhibiční koncentrace) bimodální. Velký počet kmenů vykazuje vysoké hodnoty MIC, což zřejmě částečně odpovídá přirozenému výskytu rezistence.

Podle *in vitro* studií a údajů z klinických testů účinnosti je kombinace linkomycin-spektinomycin účinná proti *Lawsonia intracellularis*. Testování *in vitro* je však kvůli technickým problémům velmi obtížné provést, proto přesné údaje o citlivosti *Lawsonia intracellularis* nejsou známy.

Farmakokinetické vlastnosti

Linkomycin

Po perorálním podání prasatům je linkomycin velmi rychle absorbován. Podání linkomycin hydrochloridu v jednotlivých dávkách přibližně 22, 55 a 100 mg/kg ž.hm. vedlo k odpovídající hladině antibiotika v séru detekované 24-36 hodin po podání. Maximální hodnoty byly zaznamenány 4 hodiny po podání. Podobných výsledků bylo u prasat dosaženo po podání dávek 4,4 a 11,0 mg/kg ž.hm. Antibiotikum bylo možné detekovat v séru 12 až 16 hodin po podání s maximálními hodnotami 4 hodiny po podání. Biologická dostupnost byla testována pro dávku 10 mg/kg ž.hm. a pro perorální podání má hodnotu 53% ± 19%.

Opakované podání linkomycinu prasatům v denní dávce 22 mg linkomycinu/kg ž.hm. po dobu 3 dnů nevedlo k akumulaci linkomycinu, hladina v séru není detekovatelná 24 hodin po podání.

Farmakokinetické studie ukázaly, že linkomycin je biologicky dostupný při intravenózním, intramuskulárním a perorálním podání. Střední hodnota poločasu eliminace u prasat pro všechny způsoby podání je 2,82 hodin.

U kura domácího léčeného přípravkem “*název přípravku (bude vyplněno národně)*” 222 mg/g + 444,7 mg/g v pitné vodě v dávce 50 mg/kg ž.hm. (poměr 1 díl linkomycinu : 2 díly spektinomycinu) po dobu 7 následujících dnů, byla $c_{\max}$ po prvním podání medikované vody 0,0631 µg/ml. Této koncentrace bylo dosaženo 4 hodiny po podání.

Spektinomycin

Studie provedené na různých druzích zvířat ukázaly, že spektinomycin je velmi omezeně absorbován z gastrointestinálního traktu po perorálním podání (méně než 4-7 %). Téměř se neváže na proteiny a je velmi špatně rozpustný v tucích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Pokud chcete získat informace o tomto veterinárním léčivém přípravku, kontaktujte prosím příslušného místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.