

Παράρτημα Ι

Κατάλογος των ονομάτων, των φαρμακευτικών μορφών, τις δυνάμεις του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, το είδος των ζώων, την οδό χορήγησης, τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας στα Κράτη-Μέλη

Κράτος Μέλος EU / EEA	Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας	Όνομα	INN	Συγκέντρωση	Φαρμακευτική Μορφή	Είδη ζώων	Οδός χορήγησης
Αυστρία	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Αυστρία	Linco-Spectin forte- lösliches Pulver für Tiere	Lincomycin (as lincomycin- hydrochlorid- monohydrat) and spectinomycin (as spectinomycin sulfate)	22.2 g lincomycin and 44.5 g spectinomycin per 100 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι ορνίθια	Από το στόμα
Βέλγιο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι ορνίθια	Από το στόμα
Βουλγαρία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά - όρνιθες, ορνίθια και ινδόρνιθες	Από το στόμα
Κύπρος	Zoetis Hellas SA Λ.Μεσογείων 253- 255 15451, Ν. Ψυχικό Αθήνα Ελλάδα	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Ορνίθια	Από το στόμα
Τσεχία	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Τσεχία	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά	Από το στόμα
Δανία	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Φινλανδία	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για διάλυμα σε πόσιμο νερό	Χοίροι ορνίθια	Από το στόμα
Εσθονία	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Βέλγιο	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά (αναπαραγ ωγής)	Από το στόμα

Γαλλία	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Γαλλία	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι	Από το στόμα
Γερμανία	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Γερμανία	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Junghennen) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις	Χοίροι πτηνά (αναπαραγ ωγής, νεαρά ορνίθια) Ινδόρνια	Από το στόμα
Ελλάδα	Zoetis Hellas SA Λ. Μεσογείων 253- 255 15451, Ν. Ψυχικό Αθήνα Ελλάδα	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g λινκομυκίνη και 66.7 g σπεκτινομυκίνης ανά 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	πτηνά (αναπαραγ ωγής)	Από το στόμα
Ουγγαρία	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Ουγγαρία	Linco-Spectin 100 por belsőleges oldathoz A.U.V.	Lincomycin hydrochloride and spectinomycin sulphate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι Ορνίθια Ινδόρνια	Από το στόμα
Ιρλανδία	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Ιρλανδία	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as Lincomycin Hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα. Υποκίτρινου έως ανοικτού καστανού χρώματος διαλυτή σκόνη	Χοίροι Και πτηνά (μη- ωοτόκα)	Χοίροι: Linco- Spectin 100 διαλυτή σκόνη παρασκευάζεται για χορήγηση μέσω πόσιμου νερού. Ένα φρέσκο διάλυμα θα πρέπει να παρασκευάζεται κάθε ημέρα. Πουλερικά: Για τη χορήγηση μέσω του πόσιμου νερού.

Ιταλία	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Ιταλία	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 and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Πόσιμη σκόνη για χρήση σε νερό	Χοίροι πτηνά	Από το στόμα
Λετονία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	διαλυτή σκόνη για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά	Από το στόμα
Λιθουανία	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	διαλυτή σκόνη	Χοίροι πτηνά (μη- ωστόκα)	Από το στόμα
Λουξεμβούργο	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά	Από το στόμα
Ολλανδία	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d Ijssel Ολλανδία	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Πόσιμη σκόνη	χοίροι Πουλερικά, όχι σε αυγά για ανθρώπινη κατανάλωσ η	Από το στόμα
Πολωνία	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Πολωνία	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indykówek, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι Ορνιθια Ινδόρνιθες Πάπια Περιστέρη	Από το στόμα

Πορτογαλία	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Πορτογαλία	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Πόσιμη σκόνη	Χοίροι πτηνά (αναπαραγ ωγής , νεαρές όρνιθες και ινδόρνιθες)	Από το στόμα
Ρουμανία	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ηνωμένο Βασίλειο	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	διαλυτή σκόνη	Χοίροι ορνίθια Ινδόρνιθες	Από το στόμα
Σλοβακία	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Τσεχία	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά	Από το στόμα
Σλοβενία	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Βέλγιο	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά	Από το στόμα
Ισπανία	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Ισπανία	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Πόσιμη σκόνη	Χοίροι πτηνά	Από το στόμα

Ηνωμένο Βασίλειο	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Ηνωμένο Βασίλειο	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Κόνις για πόσιμο διάλυμα	Χοίροι πτηνά	Χοίροι: για χορήγηση μέσω πόσιμου νερού. Πτηνά: για χορήγηση ως η μόνη καθημερινή πηγή πόσιμου νερού μέχρι να καταναλωθεί, ακολουθούμενη από μη φαρμακούχο νερό για το υπόλοιπο της ημέρας, εάν χρειάζεται
------------------	--	---	-----------------------------	--	-----------------------------	-----------------	--

Παράρτημα ΙΙ

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση της
περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της
επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Linco-Spectin 100 και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του (βλ. παράρτημα Ι)

1. Εισαγωγή

Το Linco-Spectin 100 είναι κόνις για πόσιμο διάλυμα η οποία περιέχει 33,3 g λινκομυκίνης (με τη μορφή υδροχλωρικής λινκομυκίνης) και 66,7 g σπεκτινομυκίνης (με τη μορφή θειικής σπεκτινομυκίνης) ανά συσκευασία των 150 g. Η λινκομυκίνη είναι αντιβιοτικό της κατηγορίας των λινκοσαμιδών, η οποία παρουσιάζει μεγάλο βαθμό συνάφειας με τα αντιμικροβιακά της ομάδας των μακρολιδίων και τις στρεπτογραμμίνες της ομάδας Β. Η δράση της συνίσταται στην αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης μέσω της προσκόλλησής της στην υπομονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος. Η λινκομυκίνη είναι δραστική κυρίως έναντι των θετικών κατά Gram βακτηρίων, των υποχρεωτικών αναερόβιων βακτηρίων και των μυκοπλάσμάτων. Η λινκομυκίνη κατανέμεται ικανοποιητικά στους ιστούς και είναι γνωστό ότι παρουσιάζει υψηλή ενδοκυτταρική συγκέντρωση. Η σπεκτινομυκίνη είναι αντιβιοτικό της κατηγορίας των αμινοκυκλιτολών, η οποία παρουσιάζει στενή συνάφεια με τις αμινογλυκοσίδες. Δρα αναστέλλοντας την πρωτεϊνική σύνθεση μέσω της προσκόλλησής της στην υπομονάδα 30S του ριβοσώματος. Το φάσμα δράσης της σπεκτινομυκίνης περιλαμβάνει τα μυκοπλάσματα, τα αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια και τους θετικούς κατά Gram κόκκους. Ο βαθμός απορρόφησής της από τη γαστρεντερική οδό είναι μικρός και η διέλευσή της από μεμβράνες δύσκολη.

Στις 28 Σεπτεμβρίου 2012, το Βέλγιο απέστειλε στη CVMP του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων κοινοποίηση παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34 παράγραφος 1 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ, όπως τροποποιήθηκε, για το Linco-Spectin 100 και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του. Το Βέλγιο παρέπεμψε το ζήτημα, διότι οι αποκλίσεις στις εθνικές αποφάσεις που έλαβαν τα κράτη μέλη της ΕΕ συνεπάγονται διαφορές στις πληροφορίες προϊόντος του Linco-Spectin 100 και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του.

Οι βασικοί τομείς των υφιστάμενων πληροφοριών προϊόντος στους οποίους παρατηρείται έλλειψη εναρμόνισης είναι οι ακόλουθοι:

- Είδη ζώων
- Ενδείξεις
- Δοσολογία
- Χρόνοι αναμονής.

2. Συζήτηση σχετικά με τα διαθέσιμα δεδομένα

Χοίροι

Η ένδειξη για τη δυσεντερία των χοίρων που προκαλείται από *Brachyspira hyodysenteriae* και σχετιζόμενα με αυτά παθογόνα τεκμηριώθηκε μέσω βιβλιογραφικής ανασκόπησης και εξέτασης των προγενέστερων αποκλειστικών δεδομένων ευαισθησίας *in vitro*, μιας πρόσφατης μελέτης της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης για τα *B. hyodysenteriae*, καθώς και μέσω προγενέστερων κλινικών μελετών.

Από τα βιβλιογραφικά δεδομένα και τα προγενέστερα αποκλειστικά δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* προκύπτει ότι το συνολικό εύρος τιμών ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) της λινκομυκίνης για το *B. hyodysenteriae* είναι πολύ μεγάλο και ότι οι τιμές MIC₅₀ και MIC₉₀ στον πληθυσμό είναι υψηλές. Στη νέα έρευνα ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης (MIC) με 25 στελέχη που απομονώθηκαν στο Βέλγιο, το εύρος τιμών MIC της λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης κυμάνθηκε από 1:2 έως 32:64 µg/ml, με MIC₅₀ ίση με 16:32 και MIC₉₀ ίση με 32:64 µg/ml. Οι τιμές αυτές αντικατοπτρίζουν

το γεγονός ότι το βακτήριο αναπτύσσει άμεσα καθοριστικούς παράγοντες αντοχής. Οι Pringle *et al.* (2012)¹ πρότειναν για τη λινκομυκίνη επιδημιολογική τιμή διαχωρισμού >1 µg/ml, βάσει της οποίας το 90-100% των απομονωθέντων στελεχών ταξινομούνται ως «ανθεκτικά *in vitro*». Για τους λόγους αυτούς, παρά το γεγονός ότι τα διαθέσιμα δεδομένα δεν δείχνουν αρνητική εξέλιξη με την πάροδο του χρόνου, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι τα αποτελέσματα που προήλθαν από τις προγενέστερες κλινικές δοκιμές οι οποίες διενεργήθηκαν κατά τη φάση ανάπτυξης του προϊόντος δεν αντανακλούν την κλινική αποτελεσματικότητα στις σύγχρονες εξάρσεις της δυσεντερίας των χοίρων. Ωστόσο, δεν έχει καθορισθεί συγκεκριμένο κλινικό όριο ευαισθησίας, από τα δε υποβληθέντα δεδομένα προκύπτει ότι η ευαισθησία *in vitro* δεν σχετίζεται με την κλινική αποτελεσματικότητα. Ο ισχυρισμός αυτός δεν επιβεβαιώνεται από προσφάτως υποβληθέντα κλινικά δεδομένα. Η απόκλιση ενδέχεται να σχετίζεται αφενός με το γεγονός ότι στην παθογένεια της νόσου ενδέχεται να συμβάλλουν διάφορα εντερικά βακτήρια και, αφετέρου, με το ότι, λόγω της υψηλής τοπικής συγκέντρωσης αντιμικροβιακών στο έντερο, ήταν δυνατόν να διαπιστωθεί η αποτελεσματικότητα έναντι στελεχών με σχετικά υψηλές τιμές MIC. Η σπεκτινομυκίνη δεν έχει καμία σημαντική κλινική επίδραση στο *B. hyodysenteriae*. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πιθανολογεί ότι η σπεκτινομυκίνη ενδέχεται να έχει επίδραση σε συναφή με αυτό παθογόνα που σχετίζονται με τη δυσεντερία των χοίρων. Ωστόσο, μια τέτοια επίδραση δεν έχει αποδειχθεί επισήμως *in vivo* σε συγκεκριμένα παθογόνα.

Τα δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* για το *Escherichia coli* και τη *Salmonella* ήταν περιορισμένα, ωστόσο περιελάμβαναν δεδομένα από την πρόσφατη πανευρωπαϊκή μελέτη ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης, η οποία διενεργήθηκε σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής εργαστηριακής πρακτικής με αντικείμενο 100 απομονωθέντα στελέχη *E. coli* και 100 απομονωθέντα στελέχη *Salmonella* από κλινικά περιστατικά. Στη μελέτη αυτή το εύρος τιμών της MIC κυμαινόταν από 4:8 µg/ml έως ≥256:512, με τιμές κορυφής της MIC₉₀ για τη σπεκτινομυκίνη >256 µg/ml και με δικόρυφη κατανομή. Παρότι δεν έχει προσδιορισθεί σαφές κλινικό όριο ευαισθησίας, οι τιμές αυτές υποδεικνύουν υψηλό ποσοστό αντοχής υψηλού επιπέδου, το οποίο θα μπορούσε να εξηγηθεί εν μέρει από τη φυσική αντοχή των συγκεκριμένων ειδών βακτηρίων.

Η κλινική αποτελεσματικότητα με το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα των 10 mg/kg σωματικού βάρους επί 7 ημέρες για τη δυσεντερία των χοίρων υποστηρίχθηκε από δύο διπλές δοκιμές υπό εργαστηριακές συνθήκες, καθώς και από δύο κλινικές μελέτες πεδίου. Οι μελέτες αυτές δεν διεξήχθησαν σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής εργαστηριακής ή της ορθής κλινικής πρακτικής, ενώ η κλινική και η βακτηριακή πάθηση-στόχος δεν προσδιοριζόταν ικανοποιητικά στις εκθέσεις μελέτης. Επίσης, σε μια από τις μελέτες πεδίου η πάθηση-στόχος ήταν μια μεικτή εντερική και αναπνευστική λοίμωξη από *Salmonella* και *Mycoplasma*, η οποία σχετίζεται ελάχιστα με την αιτούμενη ένδειξη, ο δε συνδυασμός λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης αποδείχθηκε αποτελεσματικότερος από έκαστη δραστική ουσία χορηγούμενη μόνη της. Αν και στις εν λόγω μελέτες οι δόσεις εκφράστηκαν ως συγκεντρώσεις στο πόσιμο νερό, γεγονός που καθιστά εφικτό μόνο τον κατ' εκτίμηση προσδιορισμό των πραγματικών δόσεων σε mg/kg σωματικού βάρους, θεωρήθηκε ότι οι εκτιμήσεις προσεγγίζουν επαρκώς το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα. Επιπλέον, από τη συντριπτική πλειονότητα των κρατών μελών προτείνεται το εναρμονισμένο δοσολογικό σχήμα.

Η CVMP, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα, έκρινε ότι η συγκεκριμένη ένδειξη μπορεί να διατηρηθεί.

Προς στήριξη της ένδειξης για την υπερπλαστική εντεροπάθεια που προκαλείται από *Lawsonia intracellularis* υποβλήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση των δεδομένων ευαισθησίας *in vitro*, καθώς και δύο παλαιότερες κλινικές μελέτες αποτελεσματικότητας.

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.

Τα αποτελέσματα από τα βιβλιογραφικά δεδομένα για τη MIC, τα οποία αφορούν λίγα μόνο απομονωθέντα στελέχη, υποδεικνύουν σε γενικές γραμμές υψηλές τιμές MIC τόσο για τη λινκομυκίνη όσο και για τη σπεκτινομυκίνη. Δεν έχει προσδιορισθεί κλινικό όριο ευαισθησίας.

Σε μια μελέτη πρόκλησης η οποία διεξήχθη σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής εργαστηριακής πρακτικής, οι χοίροι έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 10 mg/kg σωματικού βάρους, επί 21 ημέρες αντί 7 ημερών. Ο συνδυασμός είχε ευεργετική επίδραση σε ό,τι αφορά τη μείωση των βλαβών και τα ζωοτεχνικά τελικά σημεία, η δε μετάδοση βακτηρίων ανασχέθηκε πλήρως. Ο συνδυασμός ήταν αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία με λινκομυκίνη. Σε μια πολυκεντρική μελέτη πεδίου η οποία διεξήχθη σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής κλινικής πρακτικής, οι χοίροι έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τις συστάσεις, η δε αγωγή με το Linco-Spectin 100 επί 7 και 14 ημέρες ήταν αποτελεσματική για τη θεραπεία της ειλεΐτιδας σε χοίρους. Η παράταση της θεραπείας πέραν των 7 ημερών δεν είχε κανένα όφελος για τους χοίρους που έπασχαν από ειλεΐτιδα.

Παρότι τα ελάχιστα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η δράση *in vitro* των δραστικών ουσιών έναντι του *L. intracellularis* είναι ανεπαρκής, από την καθιερωμένη χρήση του προϊόντος στην ΕΕ και το γεγονός ότι οι αναφορές φαρμακοεπαγρύπνησης δεν επισημαίνουν ελλιπή αποτελεσματικότητα τεκμαίρεται ότι δεν υπάρχει άμεσος συσχετισμός της κλινικής κατάστασης με την κλινική αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στη συνδυασμένη ενδοκυτταρική και εξωκυτταρική δράση της λινκομυκίνης και της σπεκτινομυκίνης. Επιπλέον, το *L. intracellularis*, όπως και το *Brachyspira* spp. και άλλοι άτυποι οργανισμοί του εντέρου, εξαρτάται πιθανόν από παθήσεις που προκαλούνται στο έντερο από άλλα βακτήρια.

Η CVMP, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα δεδομένα, έκρινε ότι η ένδειξη αυτή μπορεί να γίνει αποδεκτή.

Ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής των 0 ημερών υποστηρίχθηκε επαρκώς από μια μελέτη καταλοίπων στην οποία οι χοίροι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με χρήση του προτεινόμενου εναρμονισμένου δοσολογικού σχήματος των 10 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 7 ημέρες. Ο συγκεκριμένος χρόνος αναμονής θεωρείται αποδεκτός από τη CVMP.

Λαμβανομένου υπόψη του αντικειμένου της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34, η προτεινόμενη ένδειξη για το *L. intracellularis* σε χοίρους κρίθηκε αποδεκτή. Σε ό,τι αφορά το *B. hyodysenteriae*, περιλαμβανομένων των προαναφερθέντων σημείων, προσδιορίστηκαν τα ακόλουθα ζητήματα:

- Όλοι οι σύγχρονοι συγγραφείς φαίνεται να συμφωνούν με την ύπαρξη εκτεταμένης αντοχής του *B. hyodysenteriae* στη λινκομυκίνη, παρότι δεν έχει προσδιορισθεί κλινικό όριο ευαισθησίας και δεν είναι γνωστός ο βαθμός κλινικής αντοχής των στελεχών για τα οποία οι MIC είναι αυξημένες.
- Δεν υπάρχουν νέες κλινικές δοκιμές, δοκιμές πεδίου ή εκδόσεις που να αποδεικνύουν, με βάση τα επί του παρόντος εγκεκριμένα δοσολογικά σχήματα, την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης έναντι σύγχρονων εξάρσεων της δυσεντερίας των χοίρων.

Ωστόσο, λαμβανομένου υπόψη του αντικειμένου της παραπομπής με βάση το άρθρο 34, η CVMP έκρινε ότι η ένδειξη για το *B. hyodysenteriae* πρέπει να διατηρηθεί.

Παρόλα αυτά, στην παράγραφο 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) πρέπει να προστεθεί σαφής προειδοποίηση σχετικά με το ενδεχόμενο αστοχίας της θεραπείας λόγω κλινικής αντοχής των στελεχών *B. hyodysenteriae* και των σχετιζόμενων παθογόνων της οικογένειας των Enterobacteriaceae (*E. coli*). Επίσης, στην παράγραφο 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες πρέπει να προστεθούν πληροφορίες σχετικά με την εκτεταμένη μειωμένη ευαισθησία του *B. hyodysenteriae* και τη δικόρυφη κατανομή του *E. coli*. Ομοίως, στις προαναφερθείσες παραγράφους της ΠΧΠ πρέπει να προστεθούν πληροφορίες σχετικά με την έλλειψη δεδομένων για την ανάπτυξη αντοχής του *L. intracellularis*.

Ορνίθια

Η ένδειξη για τη χρόνια αναπνευστική νόσο που σχετίζεται με το *Mycoplasma gallisepticum* και το *E. coli* υποστηρίχθηκε από δύο πρόσφατες έρευνες της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης, καθώς και από παλαιότερα συναφή βιβλιογραφικά δεδομένα. Επιπλέον, πέραν των παλαιών πειραματικών μελετών αποτελεσματικότητας και των κλινικών μελετών αποτελεσματικότητας υπό συνθήκες πεδίου, υποβλήθηκε μια πρόσφατη αποκλειστική μελέτη πρόκλησης στην οποία χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 210 ορνίθια για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας του προϊόντος έναντι λοίμωξης προκαλούμενης από *E. coli* ή/και *M. gallisepticum*.

Στην προτεινόμενη εναρμονισμένη ΠΧΠ διαγράφηκαν όλες οι αναφορές στην προφυλακτική θεραπεία, γεγονός που επικροτήθηκε από τη CVMP.

Σε ό,τι αφορά τα δεδομένα ευαισθησίας *in vitro* του *M. gallisepticum*, διενεργήθηκε μια νέα μελέτη MIC για τον συνδυασμό λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης (αναλογία 1:2) σε 60 απομονωθέντα στελέχη, η οποία έδειξε εύρος MIC από 0,25:0,5 έως 8:16 µg/ml, και τιμές MIC₅₀/MIC₉₀ της τάξης του 0,5:1 και 2:4 µg/ml, αντίστοιχα. Συνολικά, λαμβανομένων υπόψη και των παλαιότερων βιβλιογραφικών δεδομένων, το σχετικά στενό εύρος των τιμών MIC και οι χαμηλές τιμές MIC₅₀ και MIC₉₀, σε συνδυασμό με τη μονοκόρυφη κατανομή, υποδεικνύουν χαμηλό επίπεδο αντοχής το οποίο φαίνεται να μην εξελίσσεται. Ο συνδυασμός ενδέχεται να έχει συνεργιστική επίδραση στο *Mycoplasma*, αλλά η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν διερευνήθηκε.

Σε ό,τι αφορά το *E. coli*, μια προσφάτως διενεργηθείσα πανευρωπαϊκή μελέτη MIC, με 67 απομονωθέντα στελέχη από ορνίθια και 33 απομονωθέντα στελέχη από γαλοπούλες, έδειξε μεγάλο εύρος τιμών MIC (από 2:4 έως $\geq 256:512$ µg/ml), υψηλή τιμή MIC₉₀ για τη σπεκτινομυκίνη (256 µg/ml) και δικόρυφη κατανομή. Συνολικά, λαμβανομένων υπόψη και των παλαιότερων βιβλιογραφικών δεδομένων, προτάθηκε ποσοστό κλινικής αντοχής της τάξης τουλάχιστον του 10%. Αυτό ενδέχεται να οφείλεται εν μέρει στη φυσική αντοχή. Ωστόσο, και πάλι δεν προσδιορίστηκε σαφές όριο ευαισθησίας. Δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι η κατάσταση αυτή είναι εξελισσόμενη.

Όπως είναι γνωστό από τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της σπεκτινομυκίνης, οι ποσότητες που απορροφώνται από το έντερο είναι αμελητέες και, σε κάθε περίπτωση, τα επίπεδα της ουσίας στο αίμα δεν φθάνουν τις ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις στην αναπνευστική οδό των ορνιθίων μετά από χορήγηση από το στόμα. Επιπλέον, η σπεκτινομυκίνη είναι πολική ουσία και δεν διαπερνά άμεσα τις μεμβράνες, ούτε κατανέμεται στο ενδοκυτταρικό διαμέρισμα. Βάσει δοκιμών *in vitro* διατυπώθηκε η υπόθεση ότι ένας μεταβολίτης ή κάποιο προϊόν αποδόμησης της σπεκτινομυκίνης που παράγεται στο έντερο καταφέρει να φθάσει στο σημείο της λοίμωξης και να παρεμποδίσει την προσκόλληση του *E. coli* στον βλεννογόνο του αναπνευστικού συστήματος. Ωστόσο, η υπόθεση αυτή δεν τεκμηριώθηκε (Goren *et al.*, 1988)² και, ως εκ τούτου, δεν είναι σαφής η υπεροχή του προϊόντος συνδυασμού έναντι της μονοθεραπείας (π.χ. λινκομυκίνη) στη συγκεκριμένη ένδειξη.

Αρκετές παλαιές εργαστηριακές μελέτες πρόκλησης έδειξαν αποτελεσματικότητα του συνδυασμού έναντι πειραματικών εμβολιασμών με *Mycoplasma spp.* ή/και *E. coli* σε ορνίθια. Ο συνδυασμός φάνηκε αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία με λινκομυκίνη και ελαφρώς πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία με σπεκτινομυκίνη. Ωστόσο, υπήρχε ασάφεια ως προς τα χρησιμοποιηθέντα δοσολογικά σχήματα, το δε εύρος τους μπορούσε να κυμαίνεται από την προτεινόμενη δόση των 50 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα έως την υψηλότερη εγκεκριμένη δόση των 150 mg/kg σωματικού βάρους. Σύμφωνα με μια προσφάτως υποβληθείσα μελέτη πρόκλησης συμβατή με την ορθή κλινική πρακτική, το προϊόν που χρησιμοποιήθηκε σε δόση 50 mg/kg/ημέρα επί 7 ημέρες ήταν αποτελεσματικό στη μείωση των κλινικών ενδείξεων και των βλαβών που σχετίζονται με τις πειραματικές λοιμώξεις από *E. coli* ή/και

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

M. gallisepticum σε ορνίθια, παρότι το ποσοστό βακτηριακής επαναπομόνωσης ήταν υψηλό (η μείωσή του δεν ήταν στατιστικά σημαντική για το *E. coli*) και οι τιμές MIC για τα μολυσματικά στελέχη βρίσκονταν στο κατώτερο όριο του εύρους που προσδιορίστηκε στις μελέτες MIC. Η μελέτη αυτή παρέσχε τη μοναδική επίσημη απόδειξη του οφέλους της δόσης των 50 mg/kg σωματικού βάρους, η δε πρόκληση που επιτεύχθηκε στο πλαίσιο της μελέτης ήταν μόνο ήπια έως μέτρια, ενώ δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα.

Στις παλαιότερες μελέτες πεδίου χρησιμοποιήθηκε κατά κανόνα στην πρώτη φάση το δοσολογικό σχήμα των 150 mg/kg σωματικού βάρους και στη δεύτερη φάση το δοσολογικό σχήμα των 50 mg/kg σωματικού βάρους. Η συνάφεια των εν λόγω μελετών κρίθηκε ανεπαρκής, καθώς είχαν ως επίκεντρο τη συστηματική προφύλαξη και τα ζωοτεχνικά/οικονομικά τελικά σημεία. Η εναρμονισμένη δόση των 50 mg/kg σωματικού βάρους είναι γενικά η χαμηλότερη εγκεκριμένη δόση στις εθνικές άδειες κυκλοφορίας, η οποία συνιστάται με τη μεγαλύτερη συχνότητα σε ό,τι αφορά την ένδειξη της θεραπείας.

Επειδή η σπεκτινομυκίνη δεν απορροφάται επαρκώς από τη γαστρεντερική οδό και δεν διαπερνά άμεσα τις μεμβράνες, η αποτελεσματικότητά της ενδέχεται να σχετίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, με μη ειδικές επιδράσεις στη χλωρίδα του εντέρου ή με τις επιδράσεις ενός μεταβολίτη.

Επιπλέον, επισημάνθηκε η μακροχρόνια χρήση του προϊόντος και η απουσία αναφορών στα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης περί ελλιπούς αποτελεσματικότητας.

Ο χρόνος αναμονής υποστηρίζεται από μια μελέτη στην οποία τα ορνίθια έλαβαν θεραπεία με δόση 500 mg/kg σωματικού βάρους κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής τους, ενώ κατά την τρίτη εβδομάδα της ζωής τους έλαβαν θεραπεία με δόση 60 mg/kg. Η παρακολούθηση της μείωσης των καταλοίπων πραγματοποιήθηκε μόνο μετά τη δεύτερη φάση της μελέτης. Ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής των 5 ημερών κρίνεται επαρκής από τη CVMP, όταν τα ορνίθια λαμβάνουν θεραπεία με το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα των 50 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 7 ημέρες.

Μετά από συνολική αξιολόγηση στο πλαίσιο της εναρμόνισης ενός ήδη εγκεκριμένου προϊόντος, η CVMP έκρινε ότι η δόση των 50 mg/kg σωματικού βάρους επί 7 ημέρες μπορεί να γίνει αποδεκτή ως εναρμονισμένη δόση για ορνίθια, για τους ακόλουθους λόγους:

- Η δόση των 50 mg/kg σωματικού βάρους είναι η συχνότερα συνιστώμενη δόση για «θεραπεία» στις αντίστοιχες ΠΧΠ. Σε αρκετές άλλες ΠΧΠ, η δόση εκφράζεται ως συγκέντρωση στο πόσιμο νερό, η οποία, για σημαντικό αριθμό ζώων, αντιστοιχεί σε περίπου 50 mg/kg σωματικού βάρους.
- Στην προσφάτως υποβληθείσα μελέτη κλινικής αποτελεσματικότητας, το προϊόν προκάλεσε σαφή βελτίωση των κλινικών ενδείξεων της χρόνιας αναπνευστικής νόσου, ενώ παράλληλα περιόρισε το εύρος βακτηριακής εισβολής. Η δοκιμή αυτή ήταν η μοναδική στην οποία διαπιστώθηκε σαφές όφελος της δόσης των 50 mg/kg σωματικού βάρους στο πλαίσιο της θεραπείας, παρά το γεγονός ότι η πρόκληση ήταν μάλλον ήπια (π.χ. δεν καταγράφηκε θνησιμότητα).
- Η αντοχή των βακτηρίων-στόχων στις υπό εξέταση ουσίες δεν είναι ενδεικτική κάποιας δυσμενούς εξέλιξης με την πάροδο του χρόνου, ούτε εγείρει μεγαλύτερη ανησυχία από την αντοχή σε άλλες ουσίες με παρόμοια χρήση.
- Σε περίπτωση απόσυρσης του προϊόντος για τα ορνίθια, η πιθανή αντικατάστασή του με άλλα μόρια (π.χ. φθοριοκινολόνες), η συνετή χρήση των οποίων είναι αυξημένης σημασίας για τη δημόσια υγεία, μπορεί να αποβεί επιζήμια.

Συνεπώς, η CVMP έκρινε ότι η ένδειξη για τα ορνίθια πρέπει να διατηρηθεί, αφού πρώτα προσαρμοσθεί ως ακολούθως: «Για τη θεραπεία και πρόληψη χρόνιων αναπνευστικών νόσων (ΧΑΝ) που προκαλούνται από *Mycoplasma gallisepticum* και *E. coli* και σχετίζονται με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας. Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να διαπιστώνεται η παρουσία της νόσου στο κοπάδι».

3. Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Εισαγωγή

Η παρούσα αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου διενεργείται στο πλαίσιο του άρθρου 34 της οδηγίας 2001/82/EK, με στόχο την επίτευξη εναρμόνισης των όρων της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος Linco-Spectin 100 (και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του) εντός της ΕΕ. Σκοπός της παραπομπής είναι η πλήρης εναρμόνιση των πληροφοριών του προϊόντος. Η παρούσα αξιολόγηση επικεντρώνεται σε ζητήματα που αφορούν την εναρμόνιση και ενδέχεται να μεταβάλουν τη σχέση οφέλους-κινδύνου.

Το Linco-Spectin 100 (και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες του) είναι κόνις για χρήση σε πόσιμο νερό η οποία περιέχει τις δραστικές ουσίες λινκομυκίνη (222 mg/g) και σπεκτινομυκίνη (444,7 mg/g). Έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σε 24 κράτη μέλη της ΕΕ. Η πρώτη άδεια κυκλοφορίας χορηγήθηκε το 1972.

Αξιολόγηση οφέλους

Άμεσα οφέλη

Χοίροι

Το προϊόν χρησιμοποιείται εδώ και αρκετές δεκαετίες σε πολλά κράτη μέλη της ΕΕ για τις προτεινόμενες ενδείξεις (δυσεντερία των χοίρων και υπερπλαστική εντεροπάθεια), με βάση το συμπληρωματικό εύρος δράσης της λινκομυκίνης και της σπεκτινομυκίνης έναντι των βασικών παθογόνων *B. hyodysenteriae* και *L. intracellularis* και των δυνητικά σχετιζόμενων με αυτά παθογόνων όπως το *E. coli*.

Η κλινική αποτελεσματικότητα στη δυσεντερία των χοίρων σε δόση παρόμοια με αυτή του συνιστώμενου εναρμονισμένου δοσολογικού σχήματος των 10 mg/kg σωματικού βάρους επί 7 ημέρες υποστηρίζεται από προγενέστερες εργαστηριακές και κλινικές μελέτες πεδίου, παρά το γεγονός ότι αφενός οι μελέτες αυτές δεν συμμορφώνονται προς την ορθή εργαστηριακή ή κλινική πρακτική και, αφετέρου, ότι στις εκθέσεις μελέτης δεν προσδιορίζονται πάντα με ακρίβεια τα κλινικά και βακτηριολογικά κριτήρια ένταξης στις μελέτες. Ο συνδυασμός λινκομυκίνης και σπεκτινομυκίνης αποδείχθηκε αποτελεσματικότερος από τα μεμονωμένα συστατικά.

Η κλινική αποτελεσματικότητα στην υπερπλαστική εντεροπάθεια τεκμηριώνεται με μια εργαστηριακή μελέτη σύμφωνη προς την ορθή εργαστηριακή πρακτική και με μια πολυκεντρική μελέτη πεδίου σύμφωνη προς την ορθή κλινική πρακτική, με τη διαφορά ότι στην εργαστηριακή μελέτη τα ζώα υποβλήθηκαν σε θεραπεία επί 21 ημέρες. Ο συνδυασμός ήταν αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία λινκομυκίνης. Στη μελέτη πρόκλησης η βακτηριολογική λοίμωξη φάνηκε να εκριζώνεται.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η μειωμένη ευαισθησία του *B. hyodysenteriae* μπορεί σε κάποιο βαθμό να αντιμετωπιστεί με την επίτευξη υψηλών τοπικών συγκεντρώσεων. Παρά την ανεπαρκή δράση *in vitro* των δραστικών ουσιών έναντι του *L. intracellularis*, ο συνδυασμός ενδέχεται να είναι αποτελεσματικός λόγω της συνδυασμένης ενδοκυτταρικής και εξωκυτταρικής δράσης της λινκομυκίνης και της σπεκτινομυκίνης αντίστοιχα. Επιπλέον, η αποτελεσματικότητα ενδέχεται να επηρεάζεται από παθήσεις που προκαλούνται στο έντερο από διάφορα σχετιζόμενα εντερικά βακτήρια.

Στις αναφορές φαρμακοεπαγρύπνησης δεν γίνεται μνεία περί ελλιπούς αποτελεσματικότητας του Linco-Spectin 100 στις προτεινόμενες εναρμονισμένες ενδείξεις για τους χοίρους.

Ορνίθια

Σε ό,τι αφορά τα ορνίθια, το προϊόν είναι ήδη εγκεκριμένο σε πολλά κράτη μέλη της ΕΕ για τη θεραπεία των χρόνιων αναπνευστικών νόσων που σχετίζονται με το *Mycoplasma* ή/και το *E. coli*. Το συχνότερα συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα θεραπείας είναι 50 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Σε λίγες ΠΧΠ

συνιστάται η χορήγηση 150 mg/kg σωματικού βάρους, ενώ σε ορισμένες άλλες αναφέρεται μόνο η συγκέντρωση στο νερό, που αντιστοιχεί περίπου σε 50 mg/kg σωματικού βάρους.

Παρά το γεγονός ότι ο μηχανισμός δράσης της χορηγούμενης από το στόμα σπεκτινομυκίνης παραμένει αδιευκρίνιστος σε συστημικό επίπεδο, το κλινικό της όφελος και το όφελος του συνδυασμού φαίνεται να αποδεικνύεται σε αρκετές παλαιότερες εργαστηριακές μελέτες πρόκλησης. Ωστόσο, τα δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιήθηκαν στις εν λόγω μελέτες προσδιορίζονται κατ' εκτίμηση και πιθανόν κυμαίνονται από την εναρμονισμένη δόση των 50 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα έως τουλάχιστον την υψηλότερη εγκεκριμένη δόση των 150 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα. Οι παλαιότερες μελέτες πεδίου διενεργήθηκαν στο πλαίσιο συστηματικής προφύλαξης με τη χρήση δοσολογικών σχημάτων σε δύο φάσεις. Οι συνθήκες των εν λόγω μελετών δεν υποστηρίζουν την προτεινόμενη δόση των 50 mg/kg σωματικού βάρους.

Σε μια προσφάτως υποβληθείσα μελέτη πρόκλησης, σύμφωνη προς την ορθή κλινική πρακτική, το προϊόν που χρησιμοποιήθηκε σε δόση 50 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα επί 7 ημέρες ήταν αποτελεσματικό στη μείωση των κλινικών ενδείξεων, των βλαβών και της βακτηριακής επαναπομόνωσης που συσχετίστηκε με τις πειραματικές λοιμώξεις των ορνιθίων από *E. coli* ή/και *M. gallisepticum*, παρά το υψηλό ποσοστό βακτηριακής επαναπομόνωσης, με στατιστικά μη σημαντική μείωση για το *E. coli*, και τις χαμηλές τιμές MIC των μολυσματικών στελεχών σε σύγκριση με τα περισσότερα στελέχη υπό πραγματικές συνθήκες. Η μελέτη αυτή παρέσχε τη μοναδική επίσημη απόδειξη του οφέλους της δόσης των 50 mg/kg σωματικού βάρους, η δε πρόκληση που επιτεύχθηκε στο πλαίσιο της μελέτης ήταν μόνο ήπια έως μέτρια, ενώ δεν παρατηρήθηκε θνησιμότητα.

Στις αναφορές φαρμακοεπαγρύπνησης δεν έγινε μνεία περί ελλιπούς αποτελεσματικότητας του Linco-Spectin 100 στις προτεινόμενες εναρμονισμένες ενδείξεις για τα ορνίθια.

Έμμεσα οφέλη

Σε ό,τι αφορά ιδίως τις αναπνευστικές νόσους των ορνιθίων, η διαθεσιμότητα του Linco-Spectin 100 θα μπορούσε να περιορίσει τη χρήση άλλων αντιμικροβιακών φαρμάκων, όπως οι φθοριοκινολόνες, η συνετή χρήση των οποίων κρίνεται αυξημένης σημασίας για την υγεία των ζώων και των ανθρώπων.

Αξιολόγηση κινδύνου

Δεδομένου ότι τα δοσολογικά σχήματα που προτάθηκαν από τη CVMP δεν έχουν αυξηθεί, ούτε έχουν επεκταθεί οι ενδείξεις σε σχέση με τις ήδη εγκεκριμένες ενδείξεις στις περισσότερες ΠΧΠ, από την αξιολόγηση της ανοχής στα είδη-στόχους δεν προκύπτουν νέα ζητήματα. Έχουν διενεργηθεί προγενέστερες μελέτες ανοχής σε χοίρους, ορνίθια και γαλοπούλες. Η ανοχή εξακολουθεί να αντικατοπτρίζεται επαρκώς στα εναρμονισμένα κείμενα των παραγράφων της ΠΧΠ, όπως η παράγραφος 4.5 (i) Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα, η παράγραφος 4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα) και η παράγραφος 4.10 Υπερδοσολογία.

Επίσης, δεδομένου ότι τα δοσολογικά σχήματα και οι ενδείξεις δεν έχουν επεκταθεί, δεν υπάρχει καμία αλλαγή στην αξιολόγηση της ασφάλειας των χρηστών.

Η ασφάλεια των καταναλωτών παραμένει διασφαλισμένη με τους συνιστώμενους εναρμονισμένους χρόνους αναμονής των 0 ημερών για τους χοίρους και των 5 ημερών για τα ορνίθια.

Τα συνιστώμενα εναρμονισμένα δοσολογικά σχήματα δεν οδηγούν σε αυξημένη έκθεση του περιβάλλοντος στις δραστικές ουσίες.

Η πιθανή ανάπτυξη αντοχής λόγω της χρήσης της λινκομυκίνης σε ζώα, όπως και η διασταυρούμενη αντοχή που παρατηρείται με τα μακρολίδια, ενδέχεται να επηρεάσει την υγεία των ζώων. Ορισμένα ζωικά παθογόνα άρχισαν να αναπτύσσουν αντοχή στα μακρολίδια και στις λινκοσαμίδες, η οποία είναι συχνή σε κάποια είδη. Σχεδόν όλα τα απομονωθέντα στελέχη του *Brachyspira hyodysenteriae*

παρουσιάζουν αντοχή, τουλάχιστον σε ό,τι αφορά την ευαισθησία *in vitro* του άγριου τύπου. Συνεπώς, παρά το γεγονός ότι από τα υποβληθέντα βιβλιογραφικά δεδομένα δεν προκύπτει καμία εξέλιξη με την πάροδο του χρόνου, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ότι τα αποτελέσματα από τις παλαιές κλινικές μελέτες που διενεργήθηκαν κατά τη φάση ανάπτυξης του προϊόντος δεν αντανakλούν την κλινική αποτελεσματικότητα στις σύγχρονες εξάρσεις δυσεντερίας των χοίρων.

Αν και ο κίνδυνος αυτός δεν έχει αξιολογηθεί με βεβαιότητα, το ενδεχόμενο επίδρασης στην υγεία των ανθρώπων μέσω διασταυρούμενης αντοχής στην κλινδαμυκίνη και σε άλλες ουσίες των κατηγοριών των μακρολιδίων, των λινκοσαμίδων και των στρεπτογραμίνων (MLS) είναι υπαρκτό. Τα ανθρώπινα και ζωικά βακτήρια χαρακτηρίζονται από τους ίδιους καθοριστικούς παράγοντες αντοχής. Αντοχή μπορούν να αναπτύσσουν άμεσα τα παθογόνα ζωνοδόων όπως το *Campylobacter* και το *Enterococcus*, ή η αντοχή μπορεί να μεταβιβάζεται οριζόντια σε ανθρώπινα παθογόνα μέσω κινητών γενετικών στοιχείων. Τα αντιμικροβιακά των κατηγοριών των μακρολιδίων, των λινκοσαμίδων και των στρεπτογραμίνων (MLS) χαρακτηρίζονται από τον ΠΟΥ (AGISAR, 2009)³ ως κρίσιμης σημασίας για τη θεραπεία συγκεκριμένων λοιμώξεων από ζωνοδόους στους ανθρώπους (όπως οι λοιμώξεις από *Campylobacter*).

Μέτρα διαχείρισης ή περιορισμού του κινδύνου

Ο δυνητικός κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και, γενικότερα, την υγεία των ζώων και των ανθρώπων, περιορίζεται μέσω:

- διατήρησης αποκλειστικά και μόνο των ενδείξεων που τεκμηριώνονται επαρκώς από τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα
- διαγραφής όλων των συστάσεων για προφυλακτική χρήση
- συμπερίληψης πληροφοριών σχετικά με το καθεστώς αντοχής και προειδοποιήσεων σχετικά με τη συνετή χρήση σε ό,τι αφορά την αντοχή, στις παραγράφους 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου, 4.5 (i) Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα και 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ΠΧΠ.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου

Κατόπιν αξιολόγησης των διαθέσιμων δεδομένων, η CVMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για τους χοίρους παραμένει θετική. Η επίδραση που μπορεί να έχει το υψηλό ποσοστό αντοχής *in vitro* του *B. hyodysenteriae* στην κλινική αποτελεσματικότητα δεν αξιολογήθηκε στις πρόσφατες κλινικές μελέτες. Ωστόσο, στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 34, η οποία έχει ως στόχο την εναρμόνιση των όρων των αδειών κυκλοφορίας ενός ήδη εγκεκριμένου προϊόντος, κρίθηκε ότι το γεγονός αυτό δεν συνιστά λόγο διαγραφής της ένδειξης.

Σε ό,τι αφορά τα ορνίθια, προκειμένου να αντικατοπτριστεί το γεγονός ότι, στη μοναδική μελέτη που αποδεικνύει επίσημα την αποτελεσματικότητα της δόσης των 50 mg/kg έναντι των κλινικών ενδείξεων και των βλαβών που σχετίζονται με τις χρόνιες αναπνευστικές νόσους, η πρόκληση ήταν ήπια έως μέτρια χωρίς να καταγραφούν περιστατικά θνησιμότητας, προτείνεται η τροποποίηση της ένδειξης ως ακολούθως:

«Για τη θεραπεία και πρόληψη χρόνιων αναπνευστικών νόσων (ΧΑΝ) που προκαλούνται από *Mycoplasma gallisepticum* και *Escherichia coli* και σχετίζονται με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας.

Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να διαπιστώνεται η παρουσία της νόσου στο κοπάδι».

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

Η συνολική σχέση οφέλους-κινδύνου του προϊόντος για χρήση σε χοίρους και ορνίθια κρίθηκε θετική, υπό την επιφύλαξη της προσθήκης των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος (βλ. παράρτημα ΙΙΙ).

Λόγοι για την τροποποίηση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης

Εκτιμώντας ότι

- η CVMP έκρινε ότι αντικείμενο της παραπομπής ήταν η εναρμόνιση της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης,
- η CVMP εξέτασε την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης που προτάθηκαν από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας και έλαβε υπόψη το σύνολο των υποβληθέντων δεδομένων,

η CVMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας για το Linco-Spectin 100 και για τις λοιπές εμπορικές ονομασίες του όπως αναφέρονται στο παράρτημα Ι. Οι σχετικές περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης ορίζονται στο παράρτημα ΙΙΙ.

Παράρτημα Ι Ι Ι

**Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, επισήμανση
και φύλλο οδηγιών χρήσης**

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

< επινοηθείσα ονομασία> 222 mg/g + 444,7 mg/g σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δραστικά συστατικά:

Λινκομυκίνη (ως υδροχλωρική λινκομυκίνη)	222 mg/g
Σπεκτινομυκίνη (ως θειική σπεκτινομυκίνη)	444,7 mg/g.

Έκδοχα:

Βλ. τον πλήρη κατάλογο εκδόχων στο κεφάλαιο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Είδη ζώων

Χοίροι και ορνίθια.

4.2 Θεραπευτικές ενδείξεις προσδιορίζοντας τα είδη ζώων

Χοίροι

Για τη θεραπεία και πρόληψη της δυσεντερίας που προκαλείται από το βακτηρίδιο *Brachyspira hyodysenteriae* και για τη θεραπεία και πρόληψη της υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων (ειλεΐτιδας) που προκαλείται από το βακτηρίδιο *Lawsonia intracellularis* και συναφή εντερικά παθογόνα (*Escherichia coli*).

Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να τεκμηριώνεται η ύπαρξη της νόσου στην ομάδα.

Ορνίθια

Για τη θεραπεία και πρόληψη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου (ΧΑΝ) που προκαλείται από τα βακτηρίδια *Mycoplasma gallisepticum* και *Escherichia coli*, και σχετίζεται με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας.

Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να τεκμηριώνεται η ύπαρξη της νόσου στο κοπάδι.

4.3 Αντενδείξεις

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας.

Να μην επιτρέπεται σε κουνέλια, τρωκτικά (π.χ. τσιντσιλά, κρικητούς, ινδικά χοιρίδια), άλογα ή μηρυκαστικά να έχουν πρόσβαση σε νερό ή ζωοτροφές που περιέχουν λινκομυκίνη. Η κατάποση από αυτά τα είδη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές.

Να μην χρησιμοποιείται σε φωτόκες όρνιθες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου

Σημαντικός αριθμός στελεχών *E. coli* παρουσιάζουν υψηλές τιμές MIC (ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις) έναντι του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης και είναι πιθανό να είναι κλινικά ανθεκτικά, παρόλο που δεν ορίζεται όριο ευαισθησίας.

Λόγω τεχνικών περιορισμών, είναι δύσκολο να ελεγχθεί *in vitro* η ευαισθησία του *L. intracellularis*, ενώ υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την κατάσταση ανοχής του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης στο συγκεκριμένο είδος.

4.5 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα

Το βακτηρίδιο *B. hyodysenteriae* παρουσιάζει εκτεταμένη ανοχή στη λινκομυκίνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κλινική αποτυχία της θεραπείας.

Αποτελεί ορθή κλινική πρακτική η θεραπεία να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώθηκαν από το ζώο. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (περιοχικές, σε επίπεδο αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες για την ευαισθησία των βακτηρίων-στόχων.

Η τυχόν χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που δεν είναι σύμφωνη με τις οδηγίες της ΠΧΠ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης και επιλογής ανθεκτικών βακτηρίων καθώς και τη μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με άλλα μακρολίδια λόγω της πιθανότητας διασταυρούμενης ανοχής.

Η από του στόματος χρήση σκευασμάτων που περιέχουν λινκομυκίνη ενδείκνυται μόνο σε χοίρους και ορνίθια.

Να μην επιτρέπεται η πρόσβαση άλλων ζώων στο φαρμακούχο νερό. Η λινκομυκίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές σε άλλα είδη ζώων.

Η επαναλαμβανόμενη ή παρατεταμένη χρήση πρέπει να αποφεύγεται βελτιώνοντας τη διαχείριση του αγροκτήματος και τις πρακτικές απολύμανσης.

Η διάγνωση πρέπει να αναθεωρείται αν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από 5 ημέρες.

Στα άρρωστα ζώα παρατηρείται μειωμένη όρεξη και αλλαγή των συνηθειών κατανάλωσης νερού. Για το λόγο αυτό, τα σοβαρά νοσούντα ζώα μπορεί να χρειαστούν παρεντερική θεραπεία.

Αυτή η σκόνη προορίζεται για χρήση μόνο σε πόσιμο νερό και πρέπει να διαλύεται πριν από τη χρήση.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη λινκομυκίνη, τη σπεκτινομυκίνη ή τις ζωοτροφές από σόγια πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία και η εισπνοή σκόνης.

Επίσης, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και τα μάτια.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα ατομικής προστασίας όπως εγκεκριμένες μάσκες σκόνης (είτε αναπνευστική συσκευή με μάσκα μισού προσώπου μιας χρήσης σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Πρότυπο EN 149, είτε αναπνευστική συσκευή πολλαπλών χρήσεων σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Πρότυπο EN 140, με φίλτρο σύμφωνο με το ευρωπαϊκό πρότυπο EN 143), γάντια και γυαλιά ασφαλείας κατά το χειρισμό και την ανάμειξη του προϊόντος.

Τα χέρια και οποιοδήποτε μέρος του δέρματος που έχει εκτεθεί στο φάρμακο πρέπει να πλένονται αμέσως με σαπούνι και νερό μετά το πέρας της εργασίας.

Εάν εμφανίσετε συμπτώματα μετά από έκθεση, όπως εξάνθημα στο δέρμα ή επίμονο ερεθισμό στα μάτια, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα στον γιατρό.

4.6 Ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάρροιας ή μαλακών κοπράνων και/ή φλεγμονής της περιπρωκτικής χώρας σε υγιείς χοίρους κατά την έναρξη της θεραπείας. Τα συμπτώματα εξαφανίζονται μέσα σε διάστημα 5-8 ημερών χωρίς να διακοπεί η θεραπεία.

Παρατηρήθηκαν επίσης σπάνιες περιπτώσεις ευερεθιστότητας/διέγερσης, εξανθήματος στο δέρμα/κνησμού.

Οι αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι σπάνιες αλλά μπορούν να εμφανιστούν και απαιτούν διακοπή της θεραπείας με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Σε αυτήν την περίπτωση πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 ζώα, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών).

4.7 Χρήση κατά την κύηση, τη γαλουχία ή την ωοτοκία

Χοίροι

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.

Από τις εργαστηριακές μελέτες σε σκύλους και αρουραίους δεν διαπιστώθηκαν ενδείξεις επιδράσεων στην αναπαραγωγική ικανότητα, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης για τη λινκομυκίνη ή τη σπεκτινομυκίνη.

Η λινκομυκίνη απεκκρίνεται στο γάλα.

Χρησιμοποιήστε μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση ωφέλειας/κινδύνου του υπεύθυνου κτηνίατρου.

Ορνίθια

Να μην χρησιμοποιηθεί σε πτηνά σε περίοδο ωοτοκίας.

4.8 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Γενικότερα, πρέπει να αποφεύγεται η ανάμειξη με άλλα φάρμακα.

Ο συνδυασμός μακρολιδίων-λινκοζαμίδων είναι ανταγωνιστικός λόγω της ανταγωνιστικής σύνδεσης στις θέσεις-στόχους τους. Ο συνδυασμός με φάρμακα αναισθησίας είναι πιθανό να προκαλέσει νευρομυϊκό αποκλεισμό.

Να μη χορηγείται σε συνδυασμό με καολίνη ή πηκτίνη λόγω του ότι μειώνουν την απορρόφηση της λινκομυκίνης. Αν είναι υποχρεωτική η συγχορήγηση, να μεσολαβούν τουλάχιστον δύο ώρες μεταξύ των χορηγήσεων.

4.9 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για χρήση σε πόσιμο νερό.

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι:

Χοίροι: 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες. Αυτό ισοδυναμεί με 15 mg σκόνης/kg βάρους/ημέρα για 7 ημέρες.

Ορνίθια: 16,65 mg λινκομυκίνης και 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες. Αυτό ισοδυναμεί με 75 mg σκόνης/kg βάρους/ημέρα για 7 ημέρες.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει αμέσως μόλις εμφανιστούν τα πρώτα κλινικά συμπτώματα.

Για την προετοιμασία του πόσιμου νερού, ο ρυθμός ενσωμάτωσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο νερό εξαρτάται από το βάρος των ζώων και την πραγματική ημερήσια πρόσληψη νερού.

Για τη διασφάλιση της σωστής δοσολογίας και την αποφυγή υποδοσολογίας, θα πρέπει να υπολογίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα το μέσο σωματικό βάρος στην ομάδα των ζώων και η ημερήσια κατανάλωση νερού.

Το φαρμακώχο πόσιμο νερό θα πρέπει να είναι η μόνη πηγή πόσιμου νερού καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Όση ποσότητα φαρμακώχου νερού δεν καταναλωθεί μέσα σε 24 ώρες πρέπει να απορρίπτεται.

Σε περίπτωση νόσου που συνοδεύεται από σημαντική μείωση της πρόσληψης νερού, μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθεί παρεντερική θεραπεία.

Χρησιμοποιήστε τις ακόλουθες ενδείξεις ως βάση για τον ακριβή υπολογισμό του ρυθμού ενσωμάτωσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο πόσιμο νερό.

Χοίροι:

Για τον προσδιορισμό του όγκου αραιώσης (σε λίτρα πόσιμου νερού) που απαιτείται για 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, χρησιμοποιήστε τον ακόλουθο τύπο:

$$\begin{array}{l} \text{Όγκος (L) για 150 g} \\ \text{κτηνιατρικού φαρμακευτικού} \\ \text{προϊόντος} \end{array} = \frac{10.000 \times [\text{ημερήσια κατανάλωση νερού ανά ζώο (L)}]}{\text{μέσο σωματικό βάρος ενός χοίρου (kg)}}$$

Στους χοίρους, 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχούν με τη δόση για 10.000 kg σωματικού βάρους την ημέρα.

Ενδεικτικά, η συνήθης πρόσληψη νερού κυμαίνεται περίπου στα 0,15 L/kg βάρους/ημέρα. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τον όγκο νερού που πρέπει να χρησιμοποιείται για την αραιώση 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Κατανάλωση νερού	150 g σκόνης = 100 g αντιβιοτικού πρέπει να αραιώνονται σε ...
0,1 L/kg βάρους/ημέρα	1.000 L πόσιμου νερού
0,15 L/kg βάρους/ημέρα	1.500 L πόσιμου νερού
0,2 L/kg βάρους/ημέρα	2.000 L πόσιμου νερού
0,25 L/kg βάρους/ημέρα	2.500 L πόσιμου νερού

Ορνίθια:

Για τον προσδιορισμό του όγκου αραιώσης (σε λίτρα πόσιμου νερού) για 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, χρησιμοποιήστε τον ακόλουθο τύπο:

$$\begin{array}{l} \text{Όγκος (L) για 150 g} \\ \text{κτηνιατρικού φαρμακευτικού} \\ \text{προϊόντος} \end{array} = \frac{2.000 \times [\text{ημερήσια κατανάλωση νερού ανά πτηνό (L)}]}{\text{μέσο σωματικό βάρος ενός πτηνού (kg)}}$$

150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχούν με τη δόση για 2.000 kg σωματικού βάρους την ημέρα.

4.10 Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας στους χοίρους, μπορεί να παρατηρηθεί μεταβολή της σύστασης των κοπράνων (μαλακά κόπρανα και/ή διάρροια).

Σε ορνίθια που έλαβαν δόση πολλαπλάσια της συνιστώμενης, παρατηρήθηκε διάταση του τυφλού και παθολογικό περιεχόμενο.

Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να επαναχορηγείται στη συνιστώμενη δόση.

4.11 Χρόνος(οι) αναμονής

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: Μηδέν ημέρες.

Ορνίθια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 5 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά τα οποία παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση, συμπεριλαμβανομένων των νεοσσών αντικατάστασης που προορίζονται για την παραγωγή αυγών για ανθρώπινη κατανάλωση.

Τα ζώα δεν πρέπει να σφάζονται για ανθρώπινη κατανάλωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: αντιβακτηριακά για συστηματική χρήση, συνδυασμοί λινκομυκίνης.
Κωδικός ATCvet: QJ01FF52.

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το όνομα προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο) αποτελεί συνδυασμό δύο αντιβιοτικών, της λινκομυκίνης και της σπεκτινομυκίνης που έχουν συμπληρωματικό φάσμα δράσης.

Λινκομυκίνη

Η λινκομυκίνη είναι ένα λινκοσαμίδικό αντιβακτηριακό που παράγεται από το *Streptomyces lincolnensis* το οποίο αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών. Η λινκομυκίνη συνδέεται με την υπομονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος κοντά στο κέντρο της πεπτιδυλο-τρανσφεράσης και παρεμβαίνει στη διαδικασία επιμήκυνσης της πεπτιδικής αλυσίδας αναστέλλοντας το σχηματισμό της υπομονάδας 50S και διεγείροντας το διαχωρισμό του πεπτιδυλο-tRNA από το ριβόσωμα.

Η λινκομυκίνη είναι δραστική έναντι Gram-θετικών βακτηρίων, ορισμένων αναερόβιων Gram-αρνητικών βακτηρίων (όπως το *Brachyspira hyodysenteriae*) και των μυκοπλάσμάτων. Ωστόσο, εμφανίζει μικρή ή μηδενική δράση έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων όπως το *Escherichia coli*. Ενώ οι λινκοζαμίδες θεωρούνται συνήθως βακτηριοστατικοί παράγοντες, η δράση τους εξαρτάται από την ευαισθησία του μικροοργανισμού και τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού. Η λινκομυκίνη μπορεί να έχει είτε βακτηριοκτόνο είτε βακτηριοστατική δράση.

Η αντοχή στη λινκομυκίνη συχνά προκαλείται από παράγοντες που υπάρχουν στα πλασμίδια (γονίδια *erm*) και κωδικοποιούν μεθυλάσες οι οποίες τροποποιούν τη θέση σύνδεσης του ριβοσώματος και συχνά προκαλούν διασταυρούμενη αντοχή σε άλλα αντιμικροβιακά της ομάδας MLSb (μακρολίδες-λινκοσαμίδες-στρεπτογραμμίνη B). Ωστόσο, ο επικρατέστερος μηχανισμός στο *B. hyodysenteriae* και στα μυκοπλάσματα είναι η τροποποίηση της θέσης σύνδεσης μέσω μεταλλακτικών μηχανισμών (χρωμοσωμική αντοχή). Έχει επίσης περιγραφεί αντοχή στη λινκομυκίνη που μεσολαβείται από αντλίες εκροής ή από αδρανοποιητικά ένζυμα. Συχνά υπάρχει πλήρης διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της λινκομυκίνης και της κλινδαμυκίνης.

Η αντοχή στη λινκομυκίνη μπορεί να αναπτυχθεί εύκολα στο *B. hyodysenteriae* και τα περισσότερα απομονωμένα στελέχη που μελετήθηκαν δείχνουν μειωμένη ευαισθησία *in vitro*.

Σπεκτινομυκίνη

Η σπεκτινομυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό της ομάδας των αμινοκυκλιτολών που προέρχεται από το μύκητα *Streptomyces spectabilis*, έχει βακτηριοστατική δράση και είναι δραστικό έναντι ειδών μυκοπλάσματος και έναντι ορισμένων Gram-αρνητικών βακτηρίων όπως το *E. coli*.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η σπεκτινομυκίνη χορηγείται από το στόμα δρα στα παθογόνα σε συστηματικό επίπεδο, παρόλο που δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν υπάρχει πτωχή απορρόφηση, και μπορεί να βασίζεται εν μέρει στις έμμεσες επιδράσεις στην εντερική χλωρίδα ή στις επιδράσεις του μεταβολίτη ή των μεταβολιτών.

Σε πολλά εντερικά βακτήρια (όπως το *E. coli*) αναπτύσσεται χρωμοσωμική μετάλλαξη μονού βήματος σε υψηλού επιπέδου αντοχή στη σπεκτινομυκίνη. Η πλασμιδιακή αντοχή είναι λιγότερο συχνή. Στελέχη με χρωμοσωμική αντοχή δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντοχή με τις αμινογλυκοσίδες.

Στο *E. coli* και στα είδη σαλμονέλας η κατανομή των τιμών MIC φαίνεται ότι είναι δικόρυφη με σημαντικό αριθμό στελεχών να εμφανίζουν υψηλές τιμές, γεγονός που θα μπορούσε εν μέρει να αντιστοιχεί με φυσική (εγγενή) αντοχή.

In vitro μελέτες καθώς και δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας δείχνουν ότι ο συνδυασμός λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης είναι δραστικός έναντι του *Lawsonia intracellularis*.

Λόγω τεχνικών περιορισμών, είναι δύσκολο να ελεγχθεί *in vitro* η ευαισθησία του *L. intracellularis*, ενώ υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την κατάσταση αντοχής του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης στο συγκεκριμένο είδος.

5.2 Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Λινκομυκίνη

Σε χοίρους, η λινκομυκίνη απορροφάται ταχέως μετά από χορήγηση από το στόμα. Η εφάπαξ χορήγηση υδροχλωρικής λινκομυκίνης από το στόμα σε δόσεις περίπου 22, 55 και 100 mg/kg βάρους σώματος σε χοίρους οδήγησε σε δοσοεξαρτώμενα επίπεδα λινκομυκίνης στον ορό, τα οποία ανιχνεύονται για 24–36 ώρες μετά τη χορήγηση. Τα μέγιστα επίπεδα στον ορό παρατηρήθηκαν 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 4,4 και 11,0 mg/kg βάρους σώματος σε χοίρους. Τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν ανιχνεύσιμα για 12–16 ώρες, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν μετά από 4 ώρες. Για τον προσδιορισμό της βιοδιαθεσιμότητας χορηγήθηκε εφάπαξ από του στόματος δόση 10 mg/kg βάρους σώματος σε χοίρους, ενώ διαπιστώθηκε ότι η απορρόφηση της λινκομυκίνης από το στόμα ήταν $53\% \pm 19\%$.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ημερήσιων από του στόματος δόσεων 22 mg λινκομυκίνης/kg βάρους σώματος σε χοίρους για 3 ημέρες δεν έδειξε συσσώρευση της λινκομυκίνης στο συγκεκριμένο είδος, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανιχνεύσιμα επίπεδα του αντιβιοτικού στον ορό 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Φαρμακοκινητικές μελέτες της λινκομυκίνης σε χοίρους δείχνουν ότι η λινκομυκίνη είναι βιοδιαθέσιμη όταν χορηγείται ενδοφλέβια, ενδομυϊκά ή από το στόμα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής όλων των οδών χορήγησης είναι 2,82 ώρες στους χοίρους.

Σε ορνίθια που έλαβαν όνομα προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο) σε πόσιμο νερό στη δόση-στόχο των 50 mg/kg βάρους σώματος της συνολικής δραστηριότητας (σε αναλογία 1:2 λινκομυκίνη:σπεκτινομυκίνη) για επτά διαδοχικές ημέρες, η C_{max} μετά την πρώτη προσφορά φαρμακούχου νερού υπολογίστηκε στα 0,0631 μg/ml και επιτεύχθηκε 4 ώρες μετά την κατανάλωση του φαρμακούχου νερού.

Σπεκτινομυκίνη

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορα είδη ζώων έχουν δείξει ότι η σπεκτινομυκίνη απορροφάται σε περιορισμένο βαθμό από το έντερο (κάτω από 4–7%) μετά από χορήγηση από το στόμα, ενώ παρουσιάζει μικρή τάση για σύνδεση με πρωτεΐνες και χαμηλή λιποδιαλυτότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Βενζοϊκό νάτριο
Λακτόζη

6.2 Ασυμβατότητες

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Διάρκεια ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σύμφωνα με τη συσκευασία πώλησης: 60 μήνες

Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.

Όση ποσότητα φαρμακούχου νερού δεν καταναλωθεί μέσα σε 24 ώρες πρέπει να απορρίπτεται.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε σε ξηρό μέρος.

6.5 Φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας

Λευκή φιάλη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) που περιέχει 150 g ή 1,5 kg σκόνης για πόσιμο διάλυμα με λευκό καπάκι ασφαλείας από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE).

Διπλή σακούλα από LDPE που περιέχει 4,5 kg σκόνης μέσα σε δοχείο ασφαλείας από πολυπροπυλένιο με καπάκι από πολυπροπυλένιο.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις απόρριψης ενός χρησιμοποιηθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή άλλων υλικών που προέρχονται από τη χρήση του προϊόντος, αν υπάρχουν

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή μη χρησιμοποιηθέντα υπολείμμάτα του πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις ισχύουσες εθνικές απαιτήσεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

ΑΠΑΓΟΡΕΥΣΗ ΠΩΛΗΣΗΣ, ΔΙΑΘΕΣΗΣ ΚΑΙ/Η ΧΡΗΣΗΣ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΕΩΣ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Πλαστικό δοχείο των 150 gr, ή 1,5 Kg και σάκκος που περιέχει 4,5 Kg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

< επινοηθείσα ονομασία> 222 mg/g + 444,7 mg/g σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια

Λινκομυκίνη (ως υδροχλωρική λινκομυκίνη), σπεκτινομυκίνη (ως θειική σπεκτομυκίνη)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ ΚΑΙ ΑΛΛΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Λινκομυκίνη (ως υδροχλωρική λινκομυκίνη):	222 mg/g
Σπεκτινομυκίνη (ως θειική σπεκτομυκίνη):	444.7 mg/g

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Υδατοδιαλυτή σκόνη για χορήγηση από το στόμα μέσα σε πόσιμο νερό

4. ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

150 g
1.5 kg
4.5 kg

5. ΕΙΔΟΣ(Η) ΖΩΟΥ(ΩΝ)

Χοίροι και Ορνίθια.

6. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

7. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.

8. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χρόνος αναμονής:

Χοίροι: κρέας και εδώδιμοι ιστοί: μηδέν ημέρες

Ορνίθια: (κρέας και εδώδιμοι ιστοί): 5 μέρες

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά που παράγουν ή προορίζονται να παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση.

9. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσεως, πριν από τη χρήση

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {μήνας/έτος}

Διάρκεια ζωής μετά την αραιώση σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.

Όση ποσότητα φαρμακικού νερού δεν καταναλωθεί μέσα σε 24 ώρες πρέπει να απορρίπτεται.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Μη φυλάσσετε πάνω από 25 ° C.

Να φυλάσσεται σε ξηρό μέρος.

12. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΠΡΟΙΟΝ,ΑΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ

Απόρριψη: διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσεως

13. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΑ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗ ΧΡΗΣΗ» ΚΑΙ ΟΙ ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΙΣΧΥΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ, αν υπάρχουν

Αποκλειστικά για κτηνιατρική χρήση -να διατίθεται μόνον με κτηνιατρική συνταγή.

14. ΟΙ ΛΕΞΕΙΣ «ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ, ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ»

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

15. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

16. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

17. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Αριθ. παρτίδας

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ:

< επινοηθείσα ονομασία> 222 mg/g + 444,7 mg/g σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια

1. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΠΑΡΤΙΔΩΝ, ΕΦΟΣΟΝ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ

Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας:
να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

Παραγωγός υπεύθυνος για την απελευθέρωση των παρτίδων:
να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

2. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

< επινοηθείσα ονομασία> 222 mg/g + 444,7 mg/g σκόνη για χρήση σε πόσιμο νερό για χοίρους και ορνίθια

3. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΟ(Α) ΣΥΣΤΑΤΙΚΟ(Α) ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Δραστικά συστατικά:

Λινκομυκίνη (ως υδροχλωρική λινκομυκίνη)
Σπεκτινομυκίνη (ως θειική σπεκτινομυκίνη)

222 mg/g
444,7 mg/g.

Έκδοχα:

Βενζοϊκό νάτριο, λακτόζη.

4. ΕΝΔΕΙΞΗ(ΕΙΣ)

Χοίροι

Για τη θεραπεία και πρόληψη της δυσεντερίας που προκαλείται από το βακτηρίδιο *Brachyspira hyodysenteriae* και για τη θεραπεία και πρόληψη της ειλεΐτιδας (υπερπλαστικής εντεροπάθειας των χοίρων) που προκαλείται από το βακτηρίδιο *Lawsonia intracellularis* και συναφή εντερικά παθογόνα (*Escherichia coli*).

Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να τεκμηριώνεται η ύπαρξη της νόσου στην ομάδα.

Ορνίθια

Για τη θεραπεία και πρόληψη της χρόνιας αναπνευστικής νόσου (XAN) που προκαλείται από τα βακτηρίδια *Mycoplasma gallisepticum* και *Escherichia coli*, και σχετίζεται με χαμηλό ποσοστό θνησιμότητας.

Πριν από τη χρήση του προϊόντος πρέπει να τεκμηριώνεται η ύπαρξη της νόσου στο κοπάδι.

5. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση υπερευαισθησίας στα δραστικά συστατικά ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Να μην χρησιμοποιείται σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας.

Να μην επιτρέπεται σε κουνέλια, τρωκτικά (π.χ. τσιντσιλά, κρικητούς, ινδικά χοιρίδια), άλογα ή μηρυκαστικά να έχουν πρόσβαση σε νερό ή ζωοτροφές που περιέχουν λινκομυκίνη. Η κατάποση από αυτά τα είδη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές.

Να μην χρησιμοποιείται σε ωτόκες όρνιθες.

6. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάρροιας ή μαλακών κοπράνων και/ή φλεγμονής της περιπρωκτικής χώρας σε υγιείς χοίρους κατά την έναρξη της θεραπείας. Τα συμπτώματα εξαφανίζονται μέσα σε διάστημα 5-8 ημερών χωρίς να διακοπεί η θεραπεία. Παρατηρήθηκαν επίσης σπάνιες περιπτώσεις ευερεθιστότητας/διέγερσης, εξανθήματος στο δέρμα/κνησμού.

Οι αλλεργικές αντιδράσεις/αντιδράσεις υπερευαισθησίας είναι σπάνιες αλλά μπορούν να εμφανιστούν και απαιτούν διακοπή της θεραπείας με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να εφαρμόζεται συμπτωματική θεραπεία.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών καθορίζεται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση:

- πολύ συχνή (περισσότερο από 1 στα 10 ζώα παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας)
- συχνή (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 100 ζώα)
- μη συνηθισμένη (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 1000 ζώα)
- σπάνια (περισσότερο από 1 αλλά λιγότερο από 10 ζώα στα 10.000 ζώα)
- πολύ σπάνια (λιγότερο από 1 στα 10.000 ζώα, συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών).

Εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σοβαρή ή άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης, παρακαλείσθε να ενημερώσετε σχετικά τον κτηνίατρό σας.

7. ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ

Χοίροι και ορνίθια

8. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΕΙΔΟΣ, ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για χρήση σε πόσιμο νερό.

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι:

Χοίροι: 3,33 mg λινκομυκίνης και 6,67 mg σπεκτινομυκίνης/kg βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες. Αυτό ισοδυναμεί με 15 mg σκόνης/kg βάρους/ημέρα για 7 ημέρες.

Ορνίθια: 16,65 mg λινκομυκίνης και 33,35 mg σπεκτινομυκίνης/kg βάρους/ημέρα, για 7 ημέρες. Αυτό ισοδυναμεί με 75 mg σκόνης/kg βάρους/ημέρα για 7 ημέρες.

Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει αμέσως μόλις εμφανιστούν τα πρώτα συμπτώματα.

Για την προετοιμασία του πόσιμου νερού, ο ρυθμός ενσωμάτωσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο νερό εξαρτάται από το βάρος των ζώων και την πραγματική ημερήσια πρόσληψη νερού.

Για τη διασφάλιση της σωστής δοσολογίας και την αποφυγή υποδοσολογίας, θα πρέπει να υπολογίζεται όσο το δυνατόν ακριβέστερα το μέσο σωματικό βάρος στην ομάδα των ζώων και η ημερήσια κατανάλωση νερού.

Το φαρμακώχο πόσιμο νερό θα πρέπει να είναι η μόνη πηγή πόσιμου νερού καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Το φαρμακώχο νερό πρέπει να απομακρύνεται κάθε μέρα και να αντικαθίσταται από νέο διάλυμα.

Σε περίπτωση νόσου που συνοδεύεται από σημαντική μείωση της πρόσληψης νερού, μπορεί να χρειαστεί να χορηγηθεί παρεντερική θεραπεία.

Χρησιμοποιήστε τις ακόλουθες ενδείξεις ως βάση για τον ακριβή υπολογισμό του ρυθμού ενσωμάτωσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο πόσιμο νερό.

Χοίροι:

Για τον προσδιορισμό του όγκου αραίωσης (σε λίτρα πόσιμου νερού) που απαιτείται για 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, χρησιμοποιήστε τον ακόλουθο τύπο:

$$\begin{array}{l} \text{Όγκος (L) για 150 g} \\ \text{κτηνιατρικού φαρμακευτικού} \\ \text{προϊόντος} \end{array} = \frac{10.000 \times [\text{ημερήσια κατανάλωση νερού ανά ζώο (L)}]}{\text{μέσο σωματικό βάρος ενός χοίρου (kg)}}$$

Στους χοίρους, 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχούν με τη δόση για 10.000 kg σωματικού βάρους την ημέρα.

Ενδεικτικά, η συνήθης πρόσληψη νερού κυμαίνεται περίπου στα 0,15 L/kg βάρους/ημέρα. Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τον όγκο νερού που πρέπει να χρησιμοποιείται για την αραίωση 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Κατανάλωση νερού	150 g σκόνης = 100 g αντιβιοτικού πρέπει να αραιώνονται σε ...
0,1 L/kg βάρους/ημέρα	1.000 L πόσιμου νερού
0,15 L/kg βάρους/ημέρα	1.500 L πόσιμου νερού
0,2 L/kg βάρους/ημέρα	2.000 L πόσιμου νερού
0,25 L/kg βάρους/ημέρα	2.500 L πόσιμου νερού

Ορνίθια:

Για τον προσδιορισμό του όγκου αραίωσης (σε λίτρα πόσιμου νερού) για 150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, χρησιμοποιήστε τον ακόλουθο τύπο:

$$\begin{array}{l} \text{Όγκος (L) για 150 g} \\ \text{κτηνιατρικού φαρμακευτικού} \\ \text{προϊόντος} \end{array} = \frac{2.000 \times [\text{ημερήσια κατανάλωση νερού ανά πτηνό (L)}]}{\text{μέσο σωματικό βάρος ενός πτηνού (kg)}}$$

150 g κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος αντιστοιχούν με τη δόση για 2.000 kg σωματικού βάρους την ημέρα.

9. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΩΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Αυτή η σκόνη προορίζεται για χρήση μόνο σε πόσιμο νερό και πρέπει να διαλύεται πριν από τη χρήση. Το φαρμακώχο πόσιμο νερό θα πρέπει να είναι η μόνη πηγή πόσιμου νερού καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας. Το φαρμακώχο νερό πρέπει να απομακρύνεται κάθε μέρα και να αντικαθίσταται από νέο διάλυμα.

Η επαναλαμβανόμενη ή παρατεταμένη χρήση πρέπει να αποφεύγεται βελτιώνοντας τη διαχείριση του αγροκτήματος και τις πρακτικές απολύμανσης.

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τον έλεγχο αντιμικροβιακής ευαισθησίας. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (περιοχικές, σε επίπεδο αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες για την ευαισθησία των βακτηρίων-στόχων.

Η τυχόν χρήση του προϊόντος που δεν είναι σύμφωνη με τις οδηγίες που δίνονται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του επιπολασμού των βακτηρίων που είναι ανθεκτικά στη λινκομυκίνη και τη σπεκτινομυκίνη καθώς και τη μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με άλλα αντιμικροβιακά της ίδιας ή συναφούς κατηγορίας λόγω της πιθανότητας διασταυρούμενης αντοχής.

Η διάγνωση πρέπει να αναθεωρείται αν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από 5 ημέρες.

10. ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΜΟΝΗΣ

Χοίροι:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: Μηδέν ημέρες.

Ορνίθια:

Κρέας και εδώδιμοι ιστοί: 5 ημέρες.

Δεν επιτρέπεται η χρήση σε πτηνά τα οποία παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση, συμπεριλαμβανομένων των νεοσσών αντικατάστασης που προορίζονται για την παραγωγή αυγών για ανθρώπινη κατανάλωση.

Τα ζώα δεν πρέπει να σφάζονται για ανθρώπινη κατανάλωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

11. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 ☐C.

Φυλάσσετε σε ξηρό μέρος.

Όση ποσότητα φαρμακούχου νερού δεν καταναλωθεί μέσα σε 24 ώρες πρέπει να απορρίπτεται.

Να μη χρησιμοποιείται αυτό το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μετά από την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στη φιάλη ή στη σακούλα. Η ημερομηνία λήξης συμπίπτει με την τελευταία ημέρα του συγκεκριμένου μήνα.

Διάρκεια ζωής μετά την αραίωση σύμφωνα με τις οδηγίες: 24 ώρες.

12. ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ)

Ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος ζώου:

Το βακτηρίδιο *B. hyodysenteriae* παρουσιάζει εκτεταμένη αντοχή στη λινκομυκίνη, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κλινική αποτυχία της θεραπείας.

Αποτελεί ορθή κλινική πρακτική η θεραπεία να βασίζεται σε δοκιμές ευαισθησίας των βακτηρίων που απομονώθηκαν από το ζώο. Αν αυτό δεν είναι δυνατό, η θεραπεία θα πρέπει να βασίζεται σε τοπικές (περιοχικές, σε επίπεδο αγροκτήματος) επιδημιολογικές πληροφορίες για την ευαισθησία των βακτηρίων-στόχων.

Η τυχόν χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που δεν είναι σύμφωνη με τις οδηγίες της ΠΧΠ μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης και επιλογής ανθεκτικών βακτηρίων καθώς και τη μείωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με άλλα μακρολίδια λόγω της πιθανότητας διασταυρούμενης αντοχής.

Σημαντικός αριθμός στελεχών *E. coli* παρουσιάζουν υψηλές τιμές MIC (ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις) έναντι του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης και είναι πιθανό να είναι κλινικά ανθεκτικά, παρόλο που δεν ορίζεται όριο ευαισθησίας.

Λόγω τεχνικών περιορισμών, είναι δύσκολο να ελεγχθεί *in vitro* η ευαισθησία του *L. intracellularis*, ενώ υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την κατάσταση αντοχής του συνδυασμού λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης στο συγκεκριμένο είδος.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση σε ζώα:

Η από του στόματος χρήση σκευασμάτων που περιέχουν λινκομυκίνη ενδείκνυται μόνο σε χοίρους και ορνίθια.

Να μην επιτρέπεται η πρόσβαση άλλων ζώων στο φαρμακούχο νερό. Η λινκομυκίνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές γαστρεντερικές διαταραχές σε άλλα είδη ζώων.

Η επαναλαμβανόμενη ή παρατεταμένη χρήση πρέπει να αποφεύγεται βελτιώνοντας τη διαχείριση του αγροκτήματος και τις πρακτικές απολύμανσης.

Η διάγνωση πρέπει να αναθεωρείται αν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από 5 ημέρες. Στα άρρωστα ζώα παρατηρείται μειωμένη όρεξη και αλλαγή των συνηθειών κατανάλωσης νερού και, επομένως, τα σοβαρά νοσούντα ζώα μπορεί να χρειαστούν παρεντερική θεραπεία. Αυτή η σκόνη προορίζεται για χρήση σε πόσιμο νερό. Για το λόγο αυτό πρέπει να διαλύεται στο νερό και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως έχει.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σε ζώα:

Άτομα με γνωστή υπερευαισθησία στη λινκομυκίνη, τη σπεκτινομυκίνη ή τις ζωοτροφές από σόγια πρέπει να αποφεύγουν την επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία και η εισπνοή σκόνης. Επίσης, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή με το δέρμα και τα μάτια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μέσα ατομικής προστασίας όπως εγκεκριμένες μάσκες σκόνης (είτε αναπνευστική συσκευή με μάσκα μισού προσώπου μιας χρήσης σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Πρότυπο EN 149, είτε αναπνευστική συσκευή πολλαπλών χρήσεων σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Πρότυπο EN 140, με φίλτρο σύμφωνο με το ευρωπαϊκό πρότυπο EN 143), γάντια και γυαλιά ασφαλείας κατά το χειρισμό και την ανάμειξη του προϊόντος. Τα χέρια και οποιοδήποτε μέρος του δέρματος που έχει εκτεθεί στο φάρμακο πρέπει να πλένονται αμέσως με σαπούνι και νερό μετά το πέρας της εργασίας. Εάν εμφανίσετε συμπτώματα μετά από έκθεση, όπως εξάνθημα στο δέρμα ή επίμονο ερεθισμό στα μάτια, ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή και δείξτε το φύλλο οδηγιών ή την ετικέτα στον γιατρό.

Κύηση και γαλουχία:

Χοίροι

Η ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δεν έχει αποδειχθεί κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας. Από τις εργαστηριακές μελέτες σε σκύλους και αρουραίους δεν διαπιστώθηκαν ενδείξεις επιδράσεων στην αναπαραγωγική ικανότητα, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης για τη λινκομυκίνη ή τη σπεκτινομυκίνη. Η λινκομυκίνη απεκκρίνεται στο γάλα. Χρησιμοποιήστε μόνο σύμφωνα με την εκτίμηση ωφέλειας/κινδύνου του υπεύθυνου κτηνιάτρου.

Ωτοτοκία:

Ορνίθια

Να μην χρησιμοποιηθεί σε πτηνά σε περίοδο ωτοτοκίας.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Γενικότερα, πρέπει να αποφεύγεται η ανάμειξη με άλλα φάρμακα. Ο συνδυασμός μακρολιδίων-λινκοζαμίδων είναι ανταγωνιστικός λόγω της ανταγωνιστικής σύνδεσης στις θέσεις-στόχους τους. Ο συνδυασμός με φάρμακα αναισθησίας είναι πιθανό να προκαλέσει νευρομυϊκό αποκλεισμό. Να μη χορηγείται σε συνδυασμό με καολίνη ή πηκτίνη λόγω του ότι μειώνουν την απορρόφηση της λινκομυκίνης. Αν είναι υποχρεωτική η συγχορήγηση, να μεσολαβούν τουλάχιστον δύο ώρες μεταξύ των χορηγήσεων.

Υπερδοσολογία (συμπτώματα, μέτρα αντιμετώπισης, αντίδοτα), εάν είναι απαραίτητα

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας στους χοίρους, μπορεί να παρατηρηθεί μεταβολή της σύστασης των κοπράνων (μαλακά κόπρανα και/ή διάρροια). Σε ορνίθια που έλαβαν δόση πολλαπλάσια της συνιστώμενης, παρατηρήθηκε διάταση του τυφλού και παθολογικό περιεχόμενο. Η θεραπεία είναι συμπτωματική. Σε περίπτωση τυχαίας υπερδοσολογίας, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται και να επαναχορηγείται στη συνιστώμενη δόση.

Ασυμβατότητες:

Λόγω έλλειψης μελετών ασυμβατότητας, το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

13. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΕΝΟΣ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΟΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΑΛΛΩΝ ΥΛΙΚΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Συμβουλευθείτε τον κτηνίατρό σας για τον τρόπο απόρριψης των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων. Τα μέτρα αυτά αποσκοπούν στην προστασία του περιβάλλοντος.

14. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο

15. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η λινκομυκίνη είναι ένα λινκοσαμίδιο αντιβακτηριακό που παράγεται από το *Streptomyces lincolnensis* το οποίο αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεϊνών. Η λινκομυκίνη συνδέεται με την υπομονάδα 50S του βακτηριακού ριβοσώματος κοντά στο κέντρο της πεπτιδυλο-τρανσφεράσης και παρεμβαίνει στη διαδικασία επιμήκυνσης της πεπτιδικής αλυσίδας αναστέλλοντας το σχηματισμό της υπομονάδας 50S και διεγείροντας το διαχωρισμό του πεπτιδυλο-tRNA από το ριβόσωμα.

Η λινκομυκίνη είναι δραστική έναντι Gram-θετικών βακτηρίων, ορισμένων αναερόβιων Gram-αρνητικών βακτηρίων (όπως το *Brachyspira hyodysenteriae*) και των μυκοπλασμάτων. Εμφανίζει μικρή ή μηδενική δράση έναντι Gram-αρνητικών βακτηρίων όπως το *Escherichia coli*.

Ενώ οι λινκοζαμίδες θεωρούνται συνήθως βακτηριοστατικοί παράγοντες, η δράση τους εξαρτάται από την ευαισθησία του μικροοργανισμού και τη συγκέντρωση του αντιβιοτικού. Η λινκομυκίνη μπορεί να έχει είτε βακτηριοκτόνο είτε βακτηριοστατική δράση.

Η αντοχή στη λινκομυκίνη συχνά προκαλείται από παράγοντες που υπάρχουν στα πλασμίδια (γονίδια *erm*) και κωδικοποιούν μεθυλάσες οι οποίες τροποποιούν τη θέση σύνδεσης του ριβοσώματος και συχνά προκαλούν διασταυρούμενη αντοχή σε άλλα αντιμικροβιακά της ομάδας MLSb (μακρολίδες-λινκοσαμίδες-στρεπτογραμμίνη B). Ωστόσο, ο επικρατέστερος μηχανισμός στο *B. hyodysenteriae* και στα μυκοπλάσματα είναι η τροποποίηση της θέσης σύνδεσης μέσω μεταλλακτικών μηχανισμών (χρωμοσωμική αντοχή). Έχει επίσης περιγραφεί αντοχή στη λινκομυκίνη που μεσολαβείται από αντλίες εκροής ή από αδρανοποιητικά ένζυμα. Συχνά υπάρχει πλήρης διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της λινκομυκίνης και της κλινδαμυκίνης.

Η αντοχή στη λινκομυκίνη μπορεί να αναπτυχθεί στο *B. hyodysenteriae* και τα περισσότερα απομονωμένα στελέχη που μελετήθηκαν δείχνουν μειωμένη ευαισθησία *in vitro*.

Σπεκτινομυκίνη

Η σπεκτινομυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό της ομάδας των αμινοκυκλιτολών που προέρχεται από το μύκητα *Streptomyces spectabilis*, έχει βακτηριοστατική δράση και είναι δραστικό έναντι ειδών μυκοπλάσματος και έναντι ορισμένων Gram-αρνητικών βακτηρίων όπως το *E. coli*.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου η σπεκτινομυκίνη χορηγείται από το στόμα δρα στα παθογόνα σε συστηματικό επίπεδο παρόλο που δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως αν υπάρχει πτώχη απορρόφηση και μπορεί να βασίζεται εν μέρει στις έμμεσες επιδράσεις στην εντερική χλωρίδα ή στις επιδράσεις του μεταβολίτη ή των μεταβολιτών.

Σε πολλά εντερικά βακτήρια (όπως το *E. coli*) αναπτύσσεται χρωμοσωμική μετάλλαξη μονού βήματος σε υψηλού επιπέδου αντοχή στη σπεκτινομυκίνη. Η πλασμιδιακή αντοχή είναι λιγότερο συχνή.

Στελέχη με χρωμοσωμική αντοχή δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντοχή με αμινογλυκοσίδες.

Στο *E. coli* και στα είδη σαλμονέλας η κατανομή των τιμών MIC φαίνεται ότι είναι δικόρυφη με σημαντικό αριθμό στελεχών να εμφανίζουν υψηλές τιμές, γεγονός που θα μπορούσε εν μέρει να αντιστοιχεί με φυσική (εγγενή) αντοχή.

In vitro μελέτες καθώς και δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας δείχνουν ότι ο συνδυασμός λινκομυκίνης-σπεκτινομυκίνης είναι δραστικός έναντι του *Lawsonia intracellularis*.

Λόγω τεχνικών περιορισμών, είναι δύσκολο να ελεγχθεί *in vitro* η ευαισθησία του *L. intracellularis*, ενώ υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την κατάσταση ανοχής στο συγκεκριμένο είδος.

Φαρμακοκινητικά στοιχεία

Λινκομυκίνη

Σε χοίρους, η λινκομυκίνη απορροφάται ταχέως μετά από χορήγηση από το στόμα. Η εφάπαξ χορήγηση υδροχλωρικής λινκομυκίνης από το στόμα σε δόσεις περίπου 22, 55 και 100 mg/kg βάρους σώματος σε χοίρους οδήγησε σε δόσοεξαρτώμενα επίπεδα λινκομυκίνης στον ορό, τα οποία ανιχνεύονται για 24–36 ώρες μετά τη χορήγηση. Τα μέγιστα επίπεδα στον ορό παρατηρήθηκαν 4 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 4,4 και 11,0 mg/kg βάρους σώματος σε χοίρους. Τα επίπεδα του φαρμάκου ήταν ανιχνεύσιμα για 12–16 ώρες, ενώ οι μέγιστες συγκεντρώσεις παρατηρήθηκαν μετά από 4 ώρες. Για τον προσδιορισμό της βιοδιαθεσιμότητας χορηγήθηκε εφάπαξ από του στόματος δόση 10 mg/kg βάρους σώματος σε χοίρους, ενώ διαπιστώθηκε ότι η απορρόφηση της λινκομυκίνης από το στόμα ήταν $53\% \pm 19\%$.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ημερήσιων από του στόματος δόσεων 22 mg λινκομυκίνης/kg βάρους σώματος σε χοίρους για 3 ημέρες δεν έδειξε συσσώρευση της λινκομυκίνης στο συγκεκριμένο είδος, ενώ δεν παρατηρήθηκαν ανιχνεύσιμα επίπεδα του αντιβιοτικού στον ορό 24 ώρες μετά τη χορήγηση.

Φαρμακοκινητικές μελέτες της λινκομυκίνης σε χοίρους δείχνουν ότι η λινκομυκίνη είναι βιοδιαθέσιμη όταν χορηγείται ενδοφλέβια, ενδομυϊκά ή από το στόμα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής όλων των οδών χορήγησης είναι 2,82 ώρες στους χοίρους.

Σε ορνίθια που έλαβαν όνομα προϊόντος (να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο) σε πόσιμο νερό στη δόση-στόχο των 50 mg/kg βάρους σώματος της συνολικής δραστηριότητας (σε αναλογία 1:2 λινκομυκίνη:σπεκτινομυκίνη) για επτά διαδοχικές ημέρες, η C_{max} μετά την πρώτη προσφορά φαρμακούχου νερού υπολογίστηκε στα 0,0631 μg/ml και επιτεύχθηκε 4 ώρες μετά την κατανάλωση του φαρμακούχου νερού.

Σπεκτινομυκίνη

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορα είδη ζώων έχουν δείξει ότι η σπεκτινομυκίνη απορροφάται σε περιορισμένο βαθμό από το έντερο (κάτω από 4–7%) μετά από χορήγηση από το στόμα. Η σπεκτινομυκίνη παρουσιάζει μικρή τάση για σύνδεση με πρωτεΐνες και χαμηλή λιποδιαλυτότητα.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.