

I lisa

**Veterinaarravimite nimetuste, ravimvormide, tugevuste,
loomaliikide, manustamisteede, müügiloa hoidjate nimekiri
liikmesriikides**

EL/EMP liikmesriik	Müügiloo hoidja	Nimetus	INN	Tugevus	Ravimvorm	Loomaliigid	Manustamistee
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	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	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad	Suukaudne
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad	Suukaudne
Bulgaaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	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	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud – kanad, tibud ja kalkunid	Suukaudne
Küpros	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Kreeka	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Kanad	Suukaudne
Tšehhi vabariik	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Tšehhi vabariik	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud	Suukaudne
Taani	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Soome	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulber joogivees manustamiseks	Sead, kanad	Suukaudne
Eesti	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud (broilerid)	Suukaudne

Prantsusmaa	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Prantsusmaa	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead	Suukaudne
Saksamaa	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Saksamaa	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	Pulber	Sead, kanad (broiler, noorkana), kalkun	Suukaudne
Kreeka	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Kreeka	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Kanad (broilerid)	Suukaudne
Ungari	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Ungari	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	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne
Iirimaa	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Iirimaa	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	Suukaudse lahuse pulber. Kahvatuoranž kuni helepruun lahustuv pulber	Sead ja kodulinnud (mittemunev ad)	Sead: Linco- Spectin 100 Soluble Powder on ette nähtud joogiveega manustamiseks. Iga päev peab valmistama uue lahuse. Kodulinnud: joogiveega annustamiseks.
Itaalia	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Itaalia	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	Suukaudne pulber joogivees kasutamiseks	Sead, kanad	Suukaudne

Läti	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse lahustuv pulber	Sead, kodulinnud	Suukaudne
Leedu	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Lahustuv pulber	Sead, kodulinnud (mittemunev ad)	Suukaudne
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud	Suukaudne
Madalmaad	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Madalmaad	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudne pulber	Sead, kodulinnud, kelle mune ei tarvitata inimtoiduks	Suukaudne
Poola	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Poola	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indyków, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kanad, kalkunid, pardid, tuvid	Suukaudne
Portugal	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugal	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudne pulber	Sead, kodulinnud (broilerid, noorkanad ja kalkunid)	Suukaudne
Rumeenia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ühendkuningriik	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Lahustuv pulber	Sead, kanad, kalkunid	Suukaudne

Slovakkia	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Tšehhi vabariik	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud	Suukaudne
Sloveenia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud	Suukaudne
Hispaania	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La MSuukaudneja 28108 Alcobendas, Madrid Hispaania	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudne pulber	Sead, kodulinnud	Suukaudne
Ühendkuningriik	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Ühendkuningriik	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Suukaudse lahuse pulber	Sead, kodulinnud	Sead: joogiveega manustamiseks. Kodulinnud: manustamiseks ainsa joogiveena, kuni see on ära tarbitud, pärast seda võib lindudele vajaduse korral anda ülejäänud päeval ravimilisandita vett.

II lisa

**Teaduslikud järeldused ning ravimi omaduste kokkuvõtte,
mürgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused**

Veterinaarravimi Linco-Spectin 100 ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

1. Sissejuhatus

Linco-Spectin 100 on suukaudse lahuse pulber, mis sisaldab 33,3 g linkomütsiini (linkomütsiin-vesinikkloriidina) ja 66,7 g spektinomütsiini (spektinomütsiinsulfaadina) 150 g paki kohta. Linkomütsiin on linkosamiidantibiootikum, mis on lähedalt seotud makroliid- ja streptogramiin B-antimikroobikumidega. Linkomütsiin inhibeerib valgusünteesi, seondudes bakteri ribosoomi 50S allüksusega. Linkomütsiin toimib peamiselt grampositiivsete bakterite, obligaatsete anaeroobide ja mükoplasmade suhtes. Linkomütsiin jaotub kudedes hästi ja tekitab teadaolevalt kõrgeid rakusiseseid kontsentratsioone. Spektinomütsiin on klassifitseeritud aminotsükliitol-antibiootikumina ning on lähedane aminoglükosiididele; spektinomütsiin inhibeerib valgusünteesi, seostudes ribosoomi 30S allüksusega. Spektinomütsiini toimespekter hõlmab mükoplasmasid, aeroobseid gramnegatiivseid baktereid ja grampositiivseid kokke. Spektinomütsiin imendub seedetraktis halvasti ega läbi membraane kergesti.

28. septembril 2012. aastal saatis Belgia veterinaarravimite komiteele/Euroopa Ravimiametile muudetud direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 lõike 1 kohase esildise Linco-Spectin 100 ja sarnaste nimetuste kohta. Belgia algatas esildise ELi liikmesriikides vastuvõetud erinevate riiklike otsuste tõttu, mille tulemuseks on lahknevused Linco-Spectin 100 ja sarnaste nimetuste ravimiteabes.

Peamised lahknevused ravimiteabes on seotud järgmiste punktidega:

- loomaliigid
- näidustused
- annustamine
- keeluajad.

2. Olemasolevate andmete arutelu

Sead

Brachyspira hyodysenteriae ja sarnaste patogeenide põhjustatud sigade düsenteeria näidustust põhjendati kirjanduse ja varasemate *in vitro* tundlikkusuuringute, hiljuti korratud *B. hyodysenteriae* MIC-uuringu ja varasemate kliiniliste uuringute andmetega.

Kirjanduse ja varasemate *in vitro* tundlikkusuuringute andmed näitavad, et linkomütsiini minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) väärtuste vahemik on *B. hyodysenteriae* puhul väga lai ja populatsiooni MIC₅₀- ja MIC₉₀-väärtused on kõrged. Uues MIC-uuringus, kus kasutati 25 Belgiast pärit isolaati, saadi linkomütsiini-spektinomütsiini MIC-väärtuste vahemikuks 1:2 kuni 32:64 µg/ml, kusjuures MIC₅₀ oli 16:32 ja MIC₉₀ 32:64 µg/ml. See peegeldab bakteri valmisolekut omandada resistentsus. Pringle *et al* (2012)¹ on pakkunud välja linkomütsiini epidemioloogilise piirväärtuse >1 µg/ml, mille korral 90–100% isolaatidest liigitatakse kui „resistentsed *in vitro*”. Kuigi olemasolevad andmed ei näita negatiivset arengut ajas, ei saa nimetatud põhjustel välistada, et ravimi väljatöötamise ajal tehtud varasemate kliiniliste uuringute tulemused ei peegelda kliinilist efektiivsust sigade düsenteeria praeguste puhangute korral. Samas ei ole kehtestatud täpset kliinilist läviväärtust ja esitatud andmetest nähtub, et *in vitro* tundlikkus ei olnud seotud kliinilise efektiivsusega. Selle väite

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

põhjendamiseks ei ole esitatud uuemaid kliinilisi andmeid. Lahknevus võib tuleneda asjaolust, et erinevad soolebakterid võivad haiguse patogeneesile kaasa aidata, ning suhteliselt kõrgete MIC-väärtustega tüvedega võib saavutada efektiivsuse kõrge lokaalse antimikroobse kontsentratsiooni tõttu soolestikus. Spektinomütsiinil ei ole *B. hyodysenteriae* suhtes märkimisväärset kliinilist toimet. Müügiloa hoidja on oletanud, et spektinomütsiinil võib olla toime sigade düsenteeiaga seotud sarnastele patogeenidele; sellist toimet konkreetsetele patogeenidele ei ole siiski ametlikult *in vivo* tõestatud.

Escherichia coli ja *Salmonella in vitro* tundlikkusandmed ei olnud ulatuslikud, kuid nende hulgas olid andmed hiljuti tehtud heade laboritavade kohasest üleeuroopalisest MIC-uuringust, mis hõlmas kliinilistest juhtudest pärit 100 *E. coli* ja 100 *Salmonella* isolaati. Selles uuringus oli MIC-väärtuste vahemik 4:8 µg/ml kuni ≥256:512, spektinomütsiini puhul kõrgete MIC₉₀-väärtuste >256 µg/ml ja nähtavalt bimodaalse jaotumisega. See osutab märkimisväärselt kõrgele resistentsustasemele, kuigi kindlat kliinilist läviväärtust ei ole kehtestatud. See võib olla osaliselt seotud nende bakteriliikide loomuliku resistentsusega.

Kaks laboritingimustes korraldatud kordusuuringut ja kaks väliuuringut kinnitasid sigade düsenteeria korral kliinilist efektiivsust väljapakutud annusega 10 mg kehamassi kg kohta seitsme päeva jooksul. Need ei olnud hea laboritava ega hea kliinilise tava kohased uuringud ning kliinilised ja bakterioloogilised sihtseisundid ei olnud uuringuaruannetes selgelt määratletud. Samuti oli ühes väliuuringus sihtseisundiks soole- ja hingamisteede segainfektsioon, kus oli tegemist *Salmonella* ja *Mycoplasma* bakteritega, mis on kõnealuse näidustusega nõrgalt seotud. Muu hulgas ilmnes, et linkomütsiini ja spektinomütsiini kombinatsioon andis kummagi toimeaine eraldi kasutamisega võrreldes paremaid tulemusi. Kuigi nendes uuringutes väljendati annuseid kontsentratsioonina joogivees, mistõttu tegelikke annuseid kujul mg kehamassi kg kohta saab ainult hinnata, peeti hinnanguid soovitatavale annustamisskeemile piisavalt lähedaseks. Pealegi soovitas ühtlustatud annustamisskeemi enamik liikmesriike.

Võttes arvesse kõiki andmeid, leidis veterinaarravimite komitee, et selle näidustuse võib alles jätta.

Bakteri *Lawsonia intracellularis* põhjustatud sigade proliferatiivse enteropaatia näidustuse toetuseks esitati ülevaade *in vitro* tundlikkuskaitseid käsitlevast kirjandusest, samuti kaks varasemat kliinilist efektiivsusuuringut.

Ainult mõnda isolaati käsitlevad kirjandusest pärit MIC-andmed osutavad üldiselt kõrgetele MIC-väärtustele nii linkomütsiini kui ka spektinomütsiini kasutamisel. Kliinilist läviväärtust ei ole kehtestatud.

Hea laboritava kohases esilekutsutud nakatumisega uuringus raviti sigu soovitatava annusega 10 mg kehamassi kg kohta, kuid 7 päeva asemel kestis ravi 21 päeva. Kombinatsioon avaldas kasulikku mõju nii kahjustuste vähenemise kui ka zootehniliste tulemusnäitajate seisukohast ning bakterite levik peatati täielikult. Kombineeritud ravim oli efektiivsem kui linkomütsiin eraldi. Hea kliinilise tava kohases mitmekeskeskuselises väliuuringus raviti sigu soovitusel kohaselt ning 7- ja 14-päevane ravi ravimiga Linco-Spectin 100 oli sigade ileiidi korral efektiivne, seevastu ileiiti põdevate sigade ravimine kauem kui 7 päeva ei andnud mingit kasu.

Kuigi olemasolevad napid andmed osutavad, et *L. intracellularis*'e vastase toimeaine *in vitro* aktiivsus on väike, võib siiski väita, arvestades ravimi väljakujunenud kasutamist ELis ja seda, et ravimiohutuse järelevalve aruanded ei sisalda teateid efektiivsuse puudumisest, et kliiniline olukord ei kajasta otseselt ravimi kliinilist efektiivsust. See võib olla tingitud linkomütsiini ja spektinomütsiini kombineeritud rakusisesest ja rakuvälisest toimest. Veel sõltub *L. intracellularis* (nagu ka *Brachyspira spp.* ja teised atüüpilised soolestikuorganismid) ilmselt tingimustest, mille teised bakterid on soolestikus tekitanud.

Võttes arvesse kõiki andmeid, leidis veterinaarravimite komitee, et kõnealuse näidustuse võib heaks kiita.

Väljapakutud 0-päevast keeluaega toetas igati ravimijääkide uuring, kus sigu raviti ühtlustatud annustamisskeemiga 10 mg kehamassi kg kohta 7 päeval, ning veterinaarravimite komitee pidas seda vastuvõetavaks.

Võttes arvesse käesoleva artikli 34 kohase esildismenetluse eesmärki, peeti väljapakutud sigade *L. intracellularis*'e näidustust vastuvõetavaks. Seoses bakteriga *B. hyodysenteriae* tuvastati mitu probleemi, sealhulgas juba mainitud punktid:

- kõik nüüdisaegsed autorid näivad olevat nõus, et levinud on *B. hyodysenteriae* resistentsus linkomütsiini suhtes, kuigi puudub kliiniline läviväärtus ja ei ole teada, millises ulatuses on suurenenud MIC-väärtustega tüved kliiniliselt resistentsed;
- puuduvad uued kliinilised uuringud, väliuuringud ja publikatsioonid, mis tõendaksid linkomütsiini ja spektinomütsiini kombinatsiooni efektiivsust sigade düsenteeria praegusaegsete puhangute korral ja põhineksid praegu heakskiidetud annustamisskeemidel.

Veterinaarravimite komitee leidis siiski, et *B. hyodysenteriae* näidustus tuleks alles jätta, võttes arvesse käesoleva artikli 34 kohase esildismenetluse eesmärki.

Ravimi omaduste kokkuvõtte punkti 4.4. „Erihoiatused iga loomaliigi kohta” tuleks siiski lisada selge hoiatus, et ravi võib ebaõnnestuda *B. hyodysenteriae* ja sarnaste *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) kliiniliselt resistentsete tüvede tõttu. Samuti tuleks punktis 5.1 „Farmakodünaamilised omadused” mainida laialt levinud vähenenud tundlikkust *B. hyodysenteriae* ja bimodaalset jaotumist *E. coli* puhul. Samuti tuleks lisada ravimi omaduste kokkuvõtte eelnimetatud punktidesse teave andmete puudumisest seoses *L. intracellularis*'e resistentsuse väljakujunemisega.

Kanad

Mycoplasma gallisepticum'i ja *E. coli*'ga seotud kroonilise hingamisteede haiguse (CRD) näidustust toetasid kaks hiljutist MIC-uuringut ja varasemad MIC-kirjandusandmed. Peale varasemate kliinilise efektiivsuse katse- ja väliuuringute esitati hiljutine esilekutsutud nakatumisega uuring, kus 210 kanal uuriti ravimi efektiivsust esilekutsutud *E. coli* ja/või *M. gallisepticum*'i infektsiooni vastu.

Kavandatud ühtlustatud ravimi omaduste kokkuvõttes jäeti välja kõik viited profülaktilisele ravile, mille veterinaarravimite komitee ka heaks kiitis.

M. gallisepticum'i *in vitro* tundlikkusandmete hulgas oli 60 isolaadil läbiviidud uus linkomütsiini-spektinomütsiini (vahekord 1:2) MIC-uuring, mille tulemusena saadi MIC-väärtuste vahemik (0,25:0,5 – 8:16 µg/ml) ja MIC₅₀/MIC₉₀-väärtused vastavalt 0,5:1 ja 2:4 µg/ml. Arvestades ka varasemaid kirjandusandmeid, viitavad suhteliselt kitsas MIC-väärtuste vahemik ja madalad MIC₅₀- ja MIC₉₀-väärtused ning monomodaalne jaotumine üldiselt resistentsuse madalale tasemele, mis ei paista edasi arenevat. Ravimikombinatsioonil võib olla *Mycoplasma* puhul sünergiline mõju, kuid selle kliinilist tähtsust ei uuritud.

E. coli kohta näitas hiljutine üleeuroopaline MIC-uuring, mis hõlmas 67 kanade isolaati ja 33 kalkunite isolaati, laia MIC-väärtuste vahemikku (alates 2:4 kuni ≥256:512 µg/ml), kõrget spektinomütsiini MIC₉₀-väärtust (256 µg/ml) ning bimodaalset jaotumist. Kokkuvõttes ja arvestades ka varasemaid kirjandusandmeid, pakuti kliinilise resistentsuse määraks vähemalt 10%. Selle põhjuseks võib osaliselt olla loomulik resistentsus. Taas kord ei ole aga kehtestatud kindlat läviväärtust. Ei ole tõendeid, et olukord muutuks.

Spektinomütsiini farmakoloogilistest omadustest on teada, et soolestikust imenduvad vaid tühised kogused ja igal juhul ei küüni verekontsentratsioonid kanade hingamisteedes pärast suukaudset manustamist minimaalse inhibeeriva kontsentratsioonini; pealegi on spektinomütsiini polaarne ja ei läbi kergesti membraane ega levi rakusisesesse ruumi. *In vitro* uuringute alusel on esitatud hüpotees, et

soolestikus tekkis spektinomütsiini metaboliit või laguprodukt, mis jõudis infektsioonikoldesse ning häiris *E. coli* kleepumist hingamisteede limaskestadele, kuid seda ei ole kontrollitud (Goren *et al*, 1988)². Seega on ebaselge kombineeritud ravimi väärtus sellel näidustusel võrreldes monoterapiaga (nt linkomütsiin).

Mitmed varasemad esilekutsutud nakkusega uuringud näitasid kombineeritud ravimi tõhusust kanade katselise inokuleerimise korral *Mycoplasma spp.* ja/või *E. coli*'ga. Efektiivsus näis olevat parem kui ainult linkomütsiinil ning veidi parem kui ainult spektinomütsiinil. Kasutatud annustamisskeemid olid aga väga ebaselged ja ulatusid väljapakutud annusest 50 mg kehamassi kg kohta kuni suurima heakskiidetud annuseni 150 mg kehamassi kg kohta. Hiljuti esitatud hea kliinilise tava kohases esilekutsutud nakkusega uuringus manustatud ravim annuses 50 mg kehamassi kg kohta 7 päeva jooksul osutus efektiivseks *E. coli* ja/või *M. gallisepticum*'i katseinfektsiooniga seotud kliiniliste nähtude ja kahjustuste vähendamisel kanadel, kuigi bakteriaalse taasisoleerimise määr oli kõrge – ja selle vähenemine ei olnud *E. coli*'i korral statistiliselt oluline – ning nakatavate tüvede MIC-väärtused olid MIC-uuringutes kindlaksmääratud vahemiku alumises otsas. See uuring oli ainuke ametlik tõestus annuse 50 mg kehamassi kg kohta kasulikkusest ning esilekutsutud nakkus oli ainult kerge kuni mõõdukas, mille puhul suremust ei täheldatud.

Varasemates väliuuringutes kasutati tavaliselt annustamisskeemi 150 mg kehamassi kg kohta esimeses etapis, millele teises etapis järgnes annus 50 mg kehamassi kg kohta. Neid uuringuid ei peetud eriti asjakohaseks, sest neis keskenduti süstemaatilisele profülaktikale ja zootehnilistele/majanduslikele tulemusnäitajatele. Ühtlustatud annus 50 mg kehamassi kg kohta on riiklike müügilubade puhul üldiselt väikseim heakskiidetud annus ja kõige sagedasem ravisoovitus.

Et spektinomütsiin imendub seedetraktis halvasti ega läbi membraane kergesti, võib selle efektiivsus olla vähemalt osaliselt seotud mittespetsiifilise mõjuga soolestiku mikrofloorale või metaboliidi mõjuga.

Samuti on märgitud ravimi pikaajalist kasutamist ja seda, et ravimijärelevalve andmetes ei ole teateid efektiivsuse puudumise kohta.

Keeluaega toetab uuring, kus kanu raviti annusega 500 mg kehamassi kg kohta nende esimesel elunädalal ja annusega 60 mg kehamassi kg kohta kolmandal elunädalal; vähenemise järelkontrolli tehti ainult pärast teist etappi. Veterinaarravimite komitee pidas väljapakutud viiepäevast keeluaega piisavaks, kui kanu ravitakse, kasutades väljapakutud ühtlustatud annustamisskeemi 50 mg kehamassi kg kohta 7 päeva.

Pärast üldhinnangu andmist juba heakskiidetud ravimi ühtlustamise kontekstis ja allpool loetletud põhjustel leidis veterinaarravimite komitee, et annuse 50 mg kehamassi kg kohta 7 päeva jooksul võib heaks kiita kui ühtlustatud annuse kanade puhul:

- annus 50 mg kehamassi kg kohta on kõige sagedasem „ravisovitus” asjaomastes ravimi omaduste kokkuvõtetes. Mitmes teises ravimi omaduste kokkuvõttes väljendatakse annust kontsentratsioonina joogivees, mis küünib olulise osa loomade puhul 5 mg-ni kehamassi kg kohta;
- hiljuti esitatud kliinilise efektiivsuse uuringus parandas ravim selgelt kroonilise hingamisteede haiguse kliinilisi nähte ja vähendas bakteriaalse invasiooni ulatust. See on ainus kättesaadav uuring, kus annus 50 mg kehamassi kg kohta osutus ravi kontekstis kasulikuks, kuigi esilekutsutud nakkus oli üsna kerge (nt ei registreeritud surmajuhtumeid);
- sihtbakterite resistentsus asjaomaste ühendite suhtes ei näita ajas ebasoodsat arengut ega ole probleemsem kui teiste sarnaselt kasutatavate ühendite puhul;

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. Juuli 1988;10(3):191-7

- kahjulik nihe teiste molekulide kasutamise suunas, mida peetakse rahvatervise jaoks olulisemaks (nt fluorokinoloonid), võib ilmnedagi juhul, kui ravim võetakse kanade puhul tagasi.

Seetõttu leidis veterinaarravimite komitee, et kanadega seotud näidustus tuleks alles jätta, kuid seda tuleks kohandada järgmiselt: „Madala suremuse määraga seostatud *Mycoplasma gallisepticum*’i ja *E. coli* põhjustatud kroonilise hingamisteede haiguse raviks ja ennetuseks. Haiguse olemasolu karjas tuleb enne ravimi kasutamist kindlaks teha.”

3. Kasulikkuse ja riski hindamine

Sissejuhatus

Kasulikkuse ja riski hindamine viiakse läbi direktiivi 2001/82/EÜ artikli 34 kontekstis, mille eesmärk käesolevas menetluses on ühtlustada ravimi Linco-Spectin 100 (ja sarnaste nimetuste) müügiloo andmise tingimused ELis. Esildis toob kaasa ravimiteabe täieliku ühtlustamise. Käesolevas hindamises keskendutakse ühtlustamisega seotud küsimustele, mis võivad muuta kasulikkuse ja riski suhet.

Linco-Spectin 100 (ja sarnased nimetused) on joogivees kasutatav pulber, mis sisaldab toimeaineid linkomütsiini (222 mg/g) ja spektinomütsiini (444,7 mg/g). Ravimil on müügiluba 24 ELi liikmesriigis. Esimene müügiluba anti 1972. aastal.

Kasulikkuse hindamine

Otsene kasu

Sead

Ravimit on kasutatud väljapakutud näidustustel (sigade düsenteeria ja proliferatiivne enteropaatia) paljudes ELi liikmesriikides aastakümneid, tuginedes linkomütsiini ja spektinomütsiini täiendavale toimespektrile põhiliste patogeenide *B. hyodysenteriae* ja *L. intracellularis* ning potentsiaalselt seotud soolebakterite, nagu *E. coli* suhtes.

Kliinilist efektiivsust sigade düsenteeria korral annustamisskeemiga, mis on lähedane soovitatavale ühtlustatud skeemile 10 mg kehamassi kg kohta 7 päeva jooksul, toetavad varasemad labori- ja kliinilised väliuuringud vaatamata asjaolule, et need ei ole hea laboritava või hea kliinilise tava kohased uuringud ning et neisse kaasamise kliinilised ja bakterioloogilised kriteeriumid ei ole uuringuaruannetes alati täpselt määratletud. Linkomütsiin ja spektinomütsiin osutusid koos efektiivsemaks kui kumbki toimeaine eraldi.

Kliinilist efektiivsust proliferatiivse enteropaatia korral toetab üks hea laboritava kohane laboriuuring ja üks hea kliinilise tava kohane mitmekeskuseline väliuuring, ehkki laboriuuringus raviti loomi 21 päeva. Kombineeritud ravim osutus efektiivsemaks kui linkomütsiin eraldi. Esilekutsutud nakkusega uuringus näis, et bakteriaalne infektsioon likvideeriti.

Kirjandusandmed osutavad, et *B. hyodysenteriae* vähenenud tundlikkust on võimalik mõningal määral korvata lokaalselt saavutatud kõrgete kontsentratsioonidega. Vaatamata toimeainete vähesele *in vitro* aktiivsusele *L. intracellularis*’e suhtes võib kombineeritud ravim olla efektiivne linkomütsiini ja spektinomütsiini kombineeritud rakusisese ja rakuvälise toime tõttu. Veel võivad efektiivsust mõjutada tingimused, mille on tekitanud erinevad seotud soolebakterid.

Ravimiohutuse järelevalve aruannetes ei ole teatatud Linco-Spectin 100 efektiivsuse puudumisest sigade soovitatavatel ühtlustatud näidustustel.

Kanad

Kanade puhul on ravim juba näidustatud paljudes ELi liikmesriikides *Mycoplasma* ja/või *E. coli*'ga seotud kroonilise hingamisteede haiguse raviks. Kõige sagedasem soovitatav raviannus on 50 mg kehamassi kg kohta päevas; mõnes ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatakse annust 150 mg kehamassi kg kohta ja mõnes teises antakse üksnes kontsentratsioon vees, mis vastab umbes annusele 50 mg kehamassi kg kohta.

Kuigi suukaudselt manustatava spektinomütsiini toimetehhanism süsteemsel tasandil ei ole selge, paistab, et selle kliiniline kasulikkus ja ravimikombinatsiooni kasulikkus on tõestatud mitmes varasemas esilekutsutud nakkusega laboriuuringus. Nendes uuringutes kohaldatud annustamisskeeme võib aga ainult hinnanguliselt kindlaks teha ja need jäävad tõenäoliselt ühtlustatud annuse 50 mg kehamassi kg kohta päevas ja suurima heakskiidetud annuse 150 mg kehamassi kg kohta päevas vahele. Varasemad väliuuringud tehti süstemaatilise profülaktika kontekstis ja neis kasutati kaheetapilist annustamisskeemi; nende uuringute tingimused ei toeta väljapakutud annust 50 mg kehamassi kg kohta.

Hiljuti esitatud hea kliinilise tava kohases esilekutsutud nakkusega uuringus kasutatud ravim annuses 50 mg kehamassi kg kohta 7 päeva jooksul osutus efektiivseks *E. coli* ja/või *M. gallisepticum*'i katseinfektsiooniga seotud kliiniliste nähtude ja kahjustuste ning bakteriaalse taasisoleerimise vähendamisel kanadel, kuigi bakteriaalse taasisoleerimise määr oli kõrge (statistiliselt ebaolulise vähenemisega *E. coli*'i puhul) ning nakatavate tüvede MIC-väärtused olid enamiku väliuuringute tüvedega võrreldes madalad. See uuring on ainuke ametlik tõend annuse 50 mg kehamassi kg kohta kasulikkusest ning esilekutsutud nakkus oli ainult kerge kuni mõõdukas, mille puhul suremust ei täheldatud.

Ravimiohutuse järelevalve aruannetes ei ole teatatud Linco-Spectin 100 efektiivsuse puudumisest kanade jaoks väljapakutud ühtlustatud näidustusel.

Kaudne kasu

Eeskätt kanade hingamisteede haiguste korral võib Linco-Spectin 100 kättesaadavus piirata teiste, loomade ja inimeste tervise suhtes kriitilisemaks peetavate antimikroobikumide, nt fluorokinoloonide kasutamist.

Riski hindamine

Et veterinaarravimite komitee soovitatud annustamisskeeme ei ole suurendatud ja näidustusi ei ole laiendatud võrreldes enamikus ravimi omaduste kokkuvõtetes heakskiidetud näidustustega, ei tekita sihtliikide taluvuse hindamine uusi küsimusi. Varasemad taluvusuuringud on kättesaadavad sigade, kanade ja kalkunite kohta. Taluvust kajastatakse siiski piisavalt ravimi omaduste kokkuvõtte punktide 4.5. (i) „Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel”, 4.6. „Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)” ja 4.10. „Üleannustamine” ühtlustatud versioonides.

Et annustamisskeeme ja näidustusi ei ole laiendatud, ei ole muudatusi ka kasutaja ohutuse hindamises.

Tarbijaohutus on endiselt tagatud 0-päevase soovitatava ühtlustatud keeluaajaga sigade puhul ja 5-päevase keeluaajaga kanade puhul.

Soovitatavad ühtlustatud annustamisskeemid ei suurenda keskkonna kokkupuudet toimeainetega.

Linkomütsiini loomadel kasutamise tagajärjel tekkida võiv resistentsus võib mõjutada loomade tervist, sealhulgas ristresistentsuse kaudu makroliididega. Resistentsust makroliidide ja linkosamiidide suhtes on ilmnunud loomade patogeenide hulgas ja see on mõne liigi puhul tavaline. Peaaegu kõik *Brachyspira hyodysenteriae* isolaadid on resistentsed vähemalt loodusliku *in vitro* tundlikkuse osas. Seepärast ei saa välistada – isegi kui olemasolevatest kirjandusandmetest ei nähtu ajalist arengut –, et ravimi

väljatöötamise ajal tehtud varasemate kliinilistes uuringute tulemused ei peegelda kliinilist efektiivsust sigade düsenteeria tänapäevaste puhangute korral.

Kuigi seda riski ei ole üheselt hinnatud, avaldab ristresistentsus klindamütsiini ning teiste makroliidide, linkosamiidide ja streptogramiinide rühma ainete suhtes inimestele reaalselt mõju. Inimeste ja loomade bakteritel on samad resistentsust määravad tegurid. Resistentsus võib olla suur probleem, kui see mõjutab zoonootilisi patogeene, nagu *Campylobacter* ja *Enterococcus*, või see võib mobiilsete geneetiliste elementide kaudu inimeste patogeenidele horisontaalselt üle kanduda. Maailma Terviseorganisatsioon on koostanud MLS antimikroobikumide loetelu (AGISAR, 2009),³ mis on määrava tähtsusega teatud zoonootiliste infektsioonide raviks inimestel (näiteks *Campylobacter*'i infektsioonid).

Riskijuhtimis- või riskivähendusmeetmed

Resistentsuse väljakujunemise võimalikku riski, mis võib mõjutada ravimi efektiivsust ning üldiselt loomade ja inimeste tervist, piiratakse järgmiste meetmete abil:

- näidustused piiratakse sellistega, mida efektiivsusandmed piisavalt toetavad;
- välja jäetakse kõik profülaktilise kasutamise soovitused;
- ravimi omaduste kokkuvõtte punktidesse 4.4. „Erihoiatused iga loomaliigi kohta”, 4.5. (i) „Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel” ja 5.1. „Farmakodünaamilised omadused” lisatakse resistentsuse staatuse teave ja hoiatused ettevaatliku kasutamise kohta seoses resistentsusega.

Kasulikkuse ja riski suhte hindamine

Olles hinnanud olemasolevaid andmeid, leidis veterinaarravimite komitee, et sigadel kui sihtloomaliigil on kasulikkuse ja riski suhe endiselt positiivne. *B. hyodysenteriae* puhul tõendatud kõrge *in vitro* resistentsusmäär võimalikku mõju kliinilisele efektiivsusele hiljutistes kliinilistes uuringutes küll ei hinnatud, kuid käesolevas artikli 34 kohases esildismenetluses, mille eesmärk on ühtlustada juba heakskiidetud ravimi müügiloo andmise tingimusi, leiti, et selle alusel ei tohiks näidustust eemaldada.

Arvestades asjaolu, et ainsas uuringus, kus ametlikult tõendati annuse 50 mg kehamassi kg kohta efektiivsus kroonilise hingamisteede haiguse sümptomite ja kahjustuste leevendamisel, oli kanadel esilekutsutud nakkus kerge kuni mõõdukas ja suremust ei registreeritud, tehakse ettepanek muuta näidustust järgmiselt:

„Madala suremuse määraga seostatud *Mycoplasma gallisepticum*'i ja *Escherichia coli* põhjustatud kroonilise hingamisteede haiguse raviks ja ennetuseks.

Haiguse olemasolu karjas tuleb enne ravimi kasutamist kindlaks teha.”

Ravimi üldist kasulikkuse ja riski suhet peeti sigadel ja kanadel positiivseks tingimusel, et ravimiteabesse tehakse soovitatud muudatused (vt III lisa).

Ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe muutmise alused

Arvestades, et

- veterinaarravimite komitee leidis, et esildise eesmärk oli ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtet, märgistust ja pakendi infolehte;

³ Report of the first meeting of the WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR), 15.–19. juuni 2009. http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

- veterinaarravimite komitee vaatas läbi müügiloa hoidjate väljapakutud ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe ning kaalus kõiki esitatud andmeid,

soovitas veterinaarravimite komitee muuta Linco-Spectin 100 ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubasid. Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht

LISA I
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Nimetus> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulber joogivees manustamiseks sigadele ja kanadele

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeained:

linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina)	222 mg
spektinomütsiin (spektinomütsiinsulfaadina)	444,7 mg

Abiained:

Abiainete täielik loetelu on esitatud punktis 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber joogivees manustamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1. Loomaliigid

Sead ja kanad.

4.2. Näidustused, määrates kindlaks vastavad loomaliigid

Sead

Brachyspira hyodysenteria põhjustatud düsenteeria raviks ja tõrjeks ning *Lawsonia intracellularis*'e põhjustatud ja enteersete patogeenidega (*Escherichia coli*) seotud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) raviks ja tõrjeks.

Enne ravimi kasutamist peab haigus olema rühmas diagnoositud.

Kanad

Mycoplasma gallisepticum'i ja *Escherichia coli* põhjustatud ning väikese suremusega seotud kroonilise respiratoorhaiguse (CRD) raviks ja tõrjeks.

Enne ravimi kasutamist peab haigus olema karjas diagnoositud.

4.3. Vastunäidustused

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeainete või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada neerufunktsiooni häire korral.

Mitte võimaldada küülikutele, närilistele (nt villakhiired, hamstrid, merisead), hobustele või mäletsejalistele juurdepääsu linkomütsiini sisaldavale veele või söödale. Selle allaneelamine võib nendel liikidel põhjustada raskeid gastrointestinaalseid häireid.

Mitte kasutada munevatel kanadel.

4.4. Erihoiatused iga loomaliigi kohta

Märkimisväärsel osal *E. coli* tüvedest on linkomütsiini-spektinomütsiini kombinatsiooni vastased MIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) väärtused suured ja nad võivad olla kliiniliselt resistentsed, kuigi murdepunkti ei ole määratud.

Tehniliste piirangute tõttu on *L. intracellularis*'e tundlikkust keeruline *in vitro* analüüsida ja andmed selle liigi linkomütsiini-spektinomütsiini vastase resistentsuse staatuse kohta on puudulikud.

4.5. Ettevaatusabinõud

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

B. hyodysenteriae seas on linkomütsiini vastane resistentsus laialt levinud ja võib põhjustada ravi kliinilist ebaõnnestumist.

Hea kliiniline praktika on ravi põhinemine loomalt isoleeritud bakterite tundlikkuse analüüsimisel. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlikul, farmi tasandil) epidemioloogilisel teabel sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Veterinaarravimi kasutamine ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistest erinevalt võib suurendada resistentsete bakterite arenemise ja seleksiooni riski ning vähendada makroliididega ravimise efektiivsust võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Linkomütsiini sisaldavate preparaatide suukaudne kasutamine on näidustatud ainult sigadel ja kanadel. Ärge võimaldage teistele loomadele juurdepääsu ravimilisandiga veele. Linkomütsiin võib teistel loomaliikidel põhjustada raskeid gastrointestinaalseid häireid.

Korduvat või pikaajalist kasutamist peab vältima farmi loomapidamis- ja desinfektsioonipraktika parandamisega.

Kui 5 päeva jooksul ei ole paranemist näha, tuleb diagnoos uuesti läbi vaadata.

Haigete loomade isu on vähenenud ja joomiskäitumine muutunud, raskelt tabandunud loomad võivad selle tõttu vajada parenteraalset ravi.

Pulber on mõeldud manustamiseks ainult joogiveega ja pulbri peab enne kasutamist lahustama.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on linkomütsiini, spektinomütsiini või sojasöödajahu suhtes ülitundlikud, peavad vältima kokkupuudet selle veterinaarravimiga. Peab olema hoolikas, et mitte tolmu tekitada ja seda sisse hingata.

Vältima peab kokkupuudet silmade ja nahaga.

Veterinaarravimi käsitlemisel ja segamisel tuleb kasutada isikukaitsevahendeid, mis koosnevad heakskiidetud tolumumaskist (kas Euroopa standardile EN 149 vastav ühekordselt kasutatav poolmask-respiraator või Euroopa standardile EN 140 vastav EN 143 filtriga korduvkasutatav respiraator), kinnastest ja kaitseprillidest.

Kohe pärast kasutamist pesta käed ja katmata nahapinnad seebi ning veega.

Kui pärast veterinaarravimiga kokkupuutumist tekivad sümptomid, nagu nahalööve või püsiv silmaärritus, pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake pakendi infolehte või pakendi etiketti.

4.6. Kõrvaltoimed (sagedus ja tõsidus)

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt.

- Väga sage (ühe ravikuuri jooksul ilmnes(id) kõrvaltoime(d) rohkem kui 1-l 10 looma hulgast)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 1000-st)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st)
- Väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st, sealhulgas harva esinevad üksikjuhud).

4.7. Kasutamine tiinuse, laktatsiooni või munemise perioodil

Sead

Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud.

Laboratoorsed uuringud koertel ja rottidel ei ole näidanud reproduktiivset, fetotoksilist või teratogeenset toimet ei linkomütsiinil ega spektinomütsiinil.

Linkomütsiin eritub piimaga.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Kanad

Mitte kasutada munevatel lindudel.

4.8. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üldiselt tuleb vältida teiste ravimitega segamist.

Linkosamiidide ja makroliidide kombinatsioon on antagonistlik seoses konkureeriva seondumisega nende sihtkohadele. Anesteetikumidega kombineerimine võib põhjustada võimalikku neuromuskulaarset blokeerimist.

Mitte manustada koos kaoliini või pektiiniga, sest need halvendavad linkomütsiini imendumist. Kui koosmanustamine on kohustuslik, peab manustamiskordade vahele jääma kaks tundi.

4.9. Annustamine ja manustamisviis

Joogivees manustamiseks.

Soovitavad annused on järgmised.

Sead: 3,33 mg linkomütsiini ja 6,67 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta päevas, 7 päeva. See vastab 15 mg pulbrile kg kehamassi kohta päevas 7 päeva jooksul.

Kanad: 16,65 mg linkomütsiini ja 33,35 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta päevas, 7 päeva. See vastab 75 mg pulbrile kg kehamassi kohta päevas 7 päeva jooksul.

Ravi peab alustama niipea, kui ilmnevad esimesed haigustunnused.

Joogivee valmistamisel oleneb lisatava veterinaarravimi kogus loomade kehamassist ja nende tegelikust päevasest veetarbimisest.

Õige annuse kindlustamiseks ja alaannustamise vältimiseks tuleb keskmine kehamass loomarühmas ja päevane veetarbimine võimalikult täpselt kindlaks määrata.

Ravi ajal peab ravimilisandiga vesi olema ainus joogivesi. Kui ravimilisandiga vett ei tarbita ära 24 tunni jooksul, tuleb see ära visata.

Kui haigusega kaasneb veetarbimise oluline vähenemine, võib olla vaja alustada parenteraalse raviga.

Kasutage järgnevaid juhised joogiveele lisatava veterinaarravimi täpse koguse arvutamiseks.

Sead:

150 g veterinaarravimi jaoks vajaliku lahjendusmäära (joogivee liitrites) arvutamiseks kasutage järgnevat valemit.

$$\text{Kogus (l) 150 g veterinaarravimi kohta} = \frac{10\,000 \times [\text{päeva veetarbimine looma kohta (l)}]}{\text{Ühe sea keskmine kehamass (kg)}}$$

Sigadel vastab 150 g veterinaarravimit annusele 10 000 kg kehamassi kohta päevas.

Reeglina kõigub veetarbimine 0,15 l ümber kg kehamassi kohta päevas. Alltoodud tabel näitab 150 g veterinaarravimi lahustamiseks vajalikku vee kogust.

Veetarbimine	150 g pulbrit = 100 g antibiootilist aktiivsust lahustada...
0,1 l/kg KM päevas	1000 l joogivees
0,15 l/kg KM/päevas	1500 l joogivees
0,2 l/kg KM päevas	2000 l joogivees
0,25 l/kg KM päevas	2500 l joogivees

Kanad

150 g veterinaarravimi jaoks vajaliku lahjendusmäär (joogivee liitrites) arvutamiseks kasutage järgnevat valemit.

$$\text{Kogus (l) 150 g veterinaarravimi kohta} = \frac{2000 \times [\text{päeva veetarbimine linnu kohta (l)}]}{\text{Ühe linnu keskmine kehamass (kg)}}$$

150 g veterinaarravimit vastab annusele 2000 kg kehamassi kohta päevas.

4.10. Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid), vajadusel

Sigadel võib üleannustamise korral täheldada muutusi rooja konsistentsis (pehme väljaheide ja/või diarröa).

Mitmekordse soovitatava annusega ravitud kanadel täheldati umbsoole suurenemist ja ebanormaalset umbsoole sisu.

Juhusliku üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja soovitatava annusega uuesti alustada.

4.11. Keeluaeg (-ajad)

Sead

Lihale ja söödavatele kudedele: 0 päeva.

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele: 5 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks lindudel, kelle mune tarvitatakse inimtoiduks, sealhulgas asendustibudel, kelle mune kavatakse hakata tarvitama inimtoiduks.

Ravi ajal ei tohi loomi inimtoiduks tappa.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, linkomütsiini kombinatsioonid

ATC-vet kood: QJ01FF52

5.1. Farmakodünaamilised omadused

„Nimetus” on kahe antibiootikumi – linkomütsiini ja spektinomütsiini – kombinatsioon ja sellel on nende teineteist täiendav toime.

Linkomütsiin

Linkomütsiin on *Streptomyces lincolnensis*’e toodetav linkosamiidantibiootikum, mis inhibeerib valgusünteesi. Linkomütsiin seondub bakteri ribosoomi 50S subühikuga peptidüültransferaasi keskuse lähedal ja sekkub peptiidahela elongatsiooniprotsessi, pärssides 50S subühiku formeerumist ja stimuleerides ribosomaalse peptidüül-tRNA dissotsiatsiooni.

Linkomütsiin toimib peamiselt grampositiivsetesse bakteritesse, osadesse anaeroobsetesse gramnegatiivsetesse bakteritesse (näiteks *Brachyspira hyodysenteriae*) ja mükoplasmasse. Selliste gramnegatiivsete bakterite vastu nagu *E. coli* toimib see vähe või üldse mitte.

Kuigi linkosamiide peetakse üldiselt bakteriostaatilisteks aineteks, sõltub nende toime organismi tundlikkusest ja antibiootikumi kontsentratsioonist. Linkomütsiin võib olla nii bakteritsiidne kui ka bakteriostaatiline.

Linkomütsiini vastast resistentsust annavad sageli plasmiidide kantud faktorid (erm-geenid), mis kodeerivad ribosoomi seondumiskohta modifitseerivaid metülaase ja põhjustavad sageli ristresistentsust teiste MLSB rühma antibiootikumidega. *B. hyodysenteriae* ja mükoplasmade valdav mehhanism on siiski seondumiskoha muutmine mutatsioonide kaudu (kromosomaalne resistentsus). Kirjeldatud on ka eflukspumba vahendatud või ensüümide inaktiveerimise teel toimivat linkomütsiinivastast resistentsust. Sageli esineb täielikku ristresistentsust linkomütsiini ja klindamütsiini vahel.

B. hyodysenteriae resistentsus linkomütsiini vastu võib kergesti tekkida ja enamik uuritud isolaate näitavad *in vitro* vähenenud tundlikkust.

Spektinomütsiin

Spektinomütsiin on *Streptomyces spectabilis*'e toodetav aminotsükliitolantibiootikum. See on bakteriostaatiline ja toimib mükoplasmadesse, samuti ka mõnedesse gramnegatiivsetesse mikroorganismidesse, nagu *E. coli*.

Mehhanism, mille kaudu suukaudselt manustatav spektinomütsiin halvast imendumisest hoolimata patogeene süsteemselt mõjutab, ei ole täiesti selge ja võib osaliselt tugineda soolefloora kaudsele mõjutamisele või metaboliidi (metaboliitide) toimele.

Kromosomaalne üheastmeline muteerumine kõrgetasemeliseks spektinomütsiinivastaseks resistentsuseks tekib paljudel enteersetil bakteritel (näiteks *E. coli*). Plasmiidide vahendatud resistentsust esineb harvem. Kromosomaalse resistentsusega tüved ei näita ristresistentsust aminoglükosiididega.

E. coli'l ja *Salmonella spp.*-l näib minimaalsete inhibeerivate kontsentratsioonide jaotumine olevat bimodaalne ja märkimisväärselt paljude tüvede MIK väärtused on suured; see võib olla osaliselt vastavuses nende loomuliku resistentsusega.

Nii *in vitro* uuringud kui ka kliinilise efektiivsuse andmed näitavad, et linkomütsiini-spektinomütsiini kombinatsioon toimib *Lawsonia intracellularis*'e vastu.

Tehniliste piirangute tõttu on *L. intracellularis*'e tundlikkust keeruline *in vitro* analüüsida ja andmed selle liigi resistentse staatuse kohta on puudulikud.

5.2. Farmakokineetilised andmed

Linkomütsiin

Sigadel absorbeerub linkomütsiin pärast suukaudset manustamist kiiresti. Linkomütsiinvesinikkloriidi üks suukaudne manustamine sigadele annuses umbes 22,55 mg ja 100 mg kg kehamassi kohta tekitab seerumis linkomütsiini annusega seotud sisalduse, mis oli leitav 24–36 tunni jooksul pärast manustamist. Tipptase seerumis mõõdeti 4 tundi pärast manustamist. Sarnased tulemused saadi pärast ühte suukaudset manustamist sigadele annuses 4,4 mg ja 11,0 mg kg kehamassi kohta. Sisaldus oli mõõdetav 12–16 tunni jooksul ja tippkontsentratsioon mõõdeti 4 tunni pärast. Biosaadavuse määramiseks manustati üks suukaudne annus 10 mg kg kehamassi kohta. Leiti, et linkomütsiini suukaudne imendumine oli 53% ±19%.

Korduv manustamine sigadele päevase suukaudse annusena 22 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta 3 päeval ei näidanud sellel loomaliigil linkomütsiini akumulierumist ja hiljem kui 24 tundi pärast manustamist ei olnud antibiootikumisisaldus seerumis tuvastatav.

Linkomütsiini farmakokineetilised uuringud sigadel näitavad, et linkomütsiin on biosaadav intravenoossel, intramuskulaarsel või suukaudsel manustamisel. Keskmise eritumise poolväärtusaeg kõikide manustamisteede korral on sigadel 2,82 tundi.

Kanadel, keda raviti seitsmel järjestikusel päeval joogivees lahustatud „nimetuse (täidetakse riiklikult)” sihtannusega 50 mg toimeaineid kokku (linkomütsiini-spektinomütsiini suhe 1 : 2) kg

kehamassi kohta, arvutati pärast esimest ravimilisandiga vee jootmist $C_{\max}$ 0,0631 µg/ml. $C_{\max}$ tekkis 4 tundi pärast ravimilisandiga vee pakkumist.

Spektinomütsiin

Erinevatel loomaliikidel läbiviidud uuringud on näidanud, et pärast suukaudset manustamist imendub spektinomütsiin soolestikust piiratud koguses (vähem kui 4–7%). Spektinomütsiini kalduvus valkudega seonduda on väike ja ka lipolahustuvus on väike.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Naatriumbensoaat

Laktoos

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

6.3. Kõlblikkusaeg

Müügipakendis veterinaarravimi kõlblikkusaeg: „Täidetakse riiklikult”.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist vastavalt juhendile: 24 tundi.

Kui ravimilisandiga vett ei tarbita ära 24 tunni jooksul, tuleb see ära visata.

6.4. Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida kuivas kohas.

6.5. Vahetu pakendi iseloomustus ja koostis

Valge HDPE-st pudel, mis sisaldab 150 g või 1,5 kg suukaudse lahuse pulbrit valge, avamist tuvastada võimaldava LDPE-st kaanega.

Kahekordne LDPE-st kott, mis sisaldab 4,5 kg pulbrit avamist tuvastada võimaldavas polüproplüleenkaanega polüproplüleenämbri.

6.6. Erinõuded ettevaatusabinõude osas kasutamata jäänud veterinaarravimite või nende kasutamisest tekkinud jäätmete hävitamisel

Kasutamata veterinaarravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Täidetakse riiklikult.

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult.

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

TOOTMISE, IMPORDI, OMAMISE, MÜÜGI, TARNIMISE JA/VÕI KASUTAMISE KEELD

Täidetakse riiklikult.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA PAKENDI INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

150 g või 1,5 kg sisaldavad pudelid ja 4,5 kg sisaldav ämber

1. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Nimetus> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulber joogivees manustamiseks
linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina)/spektinomütsiin (spektinomütsiinsulfaadina)

2. TOIMEAINE(TE) JA ABIAINETE SISALDUS

Linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina)	222 mg/g
Spektinomütsiin (spektinomütsiinsulfaadina)	444,7 mg/g

3. RAVIMVORM

Pulber joogivees manustamiseks.

4. PAKENDI SUURUS(ED)

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. LOOMALIIGID

Sead ja kanad

6. NÄIDUSTUS(ED)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

7. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

8. KEELUAEG

Keeluaeg
Sead

Lihale ja söödavatele kudedele: 0 päeva.

Kanad

Lihale ja söödavatele kudedele: 5 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks lindudel, kelle mune tarvitatakse või kavatsetakse hakata tarvitama inimtoiduks.

9. ERIHOIATUS(ED), KUI VAJALIK

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

10. KÕLBLIKKUSAEG

EXP {kuu.aasta}

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist vastavalt juhendile: 24 tundi.

Kui ravimilisandiga vett ei tarbita ära 24 tunni jooksul, tuleb see ära visata.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida kuivas kohas.

**12. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD
PREPARAADI VÕI JÄÄTMETE HÄVITAMISEL, KUI NEED ON KEHTESTATUD**

Hävitamine: vt pakendi infolehte.

**13. MÄRGE „AINULT VETERINAARSEKS KASUTAMISEKS” NING TINGIMUSED
VÕI PIIRANGUD TARNIMISE JA KASUTAMISE OSAS, KUI NEED ON
KOHALDATAVAD**

Ainult veterinaarseks kasutamiseks. Retseptiravim.

14. MÄRGE „HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS”

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

15. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Täidetakse riiklikult

16. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Täidetakse riiklikult

17. TOOTJAPPOOLNE PARTII NUMBER

Lot {number}

B. PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT

<Nimetus> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulber joogivees manustamiseks sigadele ja kanadele

1. MÜÜGILOA HOIDJA NING, KUI NEED EI KATTU, RAVIMIPARTII VABASTAMISE EEST VASTUTAVA TOOTMISLOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

Müügiloa hoidja ja partii vabastamise eest vastutav tootja:

Täidetakse riiklikult

Partii vabastamise eest vastutav tootja:

Täidetakse riiklikult

2. VETERINAARRAVIMI NIMETUS

<Nimetus> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulber joogivees manustamiseks sigadele ja kanadele

3. TOIMEAINETE JA ABIAINETE SISALDUS

Toimeained:

linkomütsiin (linkomütsiinvesinikkloriidina)

222 mg/g

spektinomütsiin (spektinomütsiinsulfaadina)

444,7 mg/g

Abiained:

naatriumbensoaat, laktoos.

4. NÄIDUSTUS(ED)

Sead

Brachyspira hyodysenteriae põhjustatud düsenteeria raviks ja tõrjeks ning *Lawsonia intracellularis* põhjustatud ja enteersete patogeenidega (*Escherichia coli*) seotud sigade proliferatiivse enteropaatia (ileiidi) raviks ja tõrjeks.

Enne ravimi kasutamist peab haigus olema rühmas diagnoositud.

Kanad

Mycoplasma gallisepticum'i ja *Escherichia coli* põhjustatud ning väikese suremusega seotud kroonilise respiratoorhaiguse (CRD) raviks ja tõrjeks.

Enne ravimi kasutamist peab haigus olema karjas diagnoositud.

5. VASTUNÄIDUSTUSED

Mitte kasutada, kui esineb ülitundlikkust toimeainete või ravimi ükskõik milliste abiainete suhtes.

Mitte kasutada neerufunktsiooni häire korral.

Mitte võimaldada küülikutele, närilistele (nt villakhiired, hamstrid, merisead), hobustele või mäletsejalistele juurdepääsu linkomütsiini sisaldavale veele või söödale. Selle allaneelamine võib nendel liikidel põhjustada raskeid gastrointestinaalseid häireid.

Mitte kasutada munevatel kanadel.

6. KÕRVALTOIMED

Tervetel sigadel on ravi alguses täheldatud diarröad või pehmet väljaheidet ja/või pärakupiirkonna kerget turset. Need sümptomid kaovad 5–8 päeva jooksul ravi katkestamata. Harvadel juhtudel on täheldatud ka ärrituvust/erutuvust, nahalöövet/kihelust.

Allergia/ülitundlikkusreaktsioonid on harvad, kuid võivad tekkida ja vajavad selle veterinaarravimiga ravimise peatamist. Rakendama peab sümptomaatilist ravi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgnevalt.

- Väga sage (ühe ravikuuri jooksul ilmnes(id) kõrvaltoime(d) rohkem kui 1-l 10 looma hulgest)
- Sage (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 100-st)
- Aeg-ajalt (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 1000-st)
- Harv (rohkem kui 1-l, kuid vähem kui 10 loomal 10 000-st)
- Väga harv (vähem kui 1-l loomal 10 000-st, sealhulgas harva esinevad üksikjuhud).

Kui täheldate tõsiseid kõrvaltoimeid või muid toimeid, mida pole käesolevas pakendi infolehes mainitud, palun teavitage sellest oma veterinaararsti.

7. LOOMALIIGID

Sead ja kanad.

8. ANNUSTAMINE LOOMALIIGITI, MANUSTAMISVIIS(ID) JA –MEETOD

Joogivees manustamiseks.

Soovitavad annused on järgmised.

Sead: 3,33 mg linkomütsiini ja 6,67 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta päevas, 7 päeva. See vastab 15 mg pulbrile kg kehamassi kohta päevas 7 päeva jooksul.

Kanad: 16,65 mg linkomütsiini ja 33,35 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta päevas, 7 päeva. See vastab 75 mg pulbrile kg kehamassi kohta päevas 7 päeva jooksul.

Ravi peab alustama niipea, kui ilmnevad esimesed haigustunnused.

Joogivee valmistamisel oleneb lisatava veterinaarravimi kogus loomade kehamassist ja nende tegelikust päevasest veetarbimisest.

Õige annuse kindlustamiseks ja alaannustamise vältimiseks tuleb keskmine kehamass loomarühmas ja päevane veetarbimine võimalikult täpselt kindlaks määrata.

Ravi ajal peab ravimilisandiga vesi olema ainus joogivesi. Ravimilisandiga vesi tuleb iga päev ära võtta ja uuega asendada.

Kui haigusega kaasneb veetarbimise oluline vähenemine, võib olla vaja alustada parenteraalse raviga.

Kasutage järgnevaid juhised joogiveele lisatava veterinaarravimi täpse koguse arvutamiseks.

Sead:

150 g veterinaarravimi jaoks vajaliku lahjendusmäära (joogivee liitrites) arvutamiseks kasutage järgnevat valemit:

$$\text{Kogus (L) 150 g veterinaarravimi kohta} = \frac{10\,000 \times [\text{päeva veetarbimine looma kohta (L)}]}{\text{Ühe sea keskmine kehamass (kg)}}$$

Sigadel vastab 150 g veterinaarravimit annusele 10 000 kg kehamassi kohta päevas.

Reeglina kõigub veetarbimine 0,15 l ümber kg kehamassi kohta päevas. Alltoodud tabel näitab 150 g veterinaarravimi lahustamiseks vajalikku vee kogust.

Veetarbimine	150 g pulbrit = 100 g antibiootilist aktiivsust lahustada...
0,1 L/kg KM/päevas	1 000 L joogivees
0,15 L/kg KM/päevas	1 500 L joogivees
0,2 L/kg KM/päevas	2 000 L joogivees
0,25 L/kg KM/päevas	2 500 L joogivees

Kanad:

150 g veterinaarravimi jaoks vajaliku lahjendusmäära (joogivee liitrites) arvutamiseks kasutage järgnevat valemit:

$$\text{Kogus (L) 150 g veterinaarravimi kohta} = \frac{2\,000 \times [\text{päeva veetarbimine linnu kohta (L)}]}{\text{Ühe linnu keskmine kehamass (kg)}}$$

150 g veterinaarravimit vastab annusele 2000 kg kehamassi kohta päevas.

9. SOOVITUSED ÕIGE MANUSTAMISE OSAS

Pulber on mõeldud ainult joogivees manustamiseks ja selle peab enne kasutamist lahustama.

Ravi ajal peab ravimilisandiga vesi olema ainus joogivesi. Ravimilisandiga vesi tuleb iga päev ära võtta ja uuega asendada.

Korduvat või pikaajalist kasutamist peab vältima farmi loomapidamis- ja desinfektsioonipraktika parandamisega.

Veterinaarravimi kasutamine peab põhinema antimikroobse tundlikkusel. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlikul, farmi tasandil) epidemioloogilisel infol sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Veterinaarravimi kasutamine ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistest erinevalt võib suurendada resistentsete bakterite arenemise ja seleksiooni riski ning vähendada makroliididega ravimise efektiivsust võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Kui 5 päeva jooksul paranemist näha ei ole, tuleb diagnoos uuesti läbi vaadata.

10. KEELUAEG

Sead:

Lihale ja söödavatele kudede: 0 päeva.

Kanad:

Lihale ja söödavatele kudede: 5 päeva.

Ei ole lubatud kasutamiseks lindudel, kelle mune tarvitatakse inимtoiduks, kaasaarvatud asendustibudel, kelle mune kavatsetakse hakata tarvitama inимtoiduks.

Ravi ajal ei tohi loomi inимtoiduks tappa.

11. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida kuivas kohas.

Kui ravimilisandiga vett ei tarbita ära 24 tunni jooksul, tuleb see ära visata.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud <pudelil või kotil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kõlblikkusaeg pärast lahustamist vastavalt juhendile: 24 tundi.

12. ERIHOIATUSED

Erihoiatused iga loomaliigi kohta:

B. hyodysenteriae seas on linkomütsiini vastane resistentsus laialt levinud ja võib põhjustada ravi kliinilist ebaõnnestumist.

Hea kliiniline praktika on ravi põhinemine loomalt isoleeritud bakterite tundlikkuse testimisel. Kui see ei ole võimalik, peab ravi põhinema kohalikul (piirkondlikul, farmi tasandil) epidemioloogilisel teabel sihtbakterite tundlikkuse kohta.

Veterinaarravimi kasutamine ravimi omaduste kokkuvõttes toodud juhistest erinevalt võib suurendada resistentsete bakterite arenemise ja selektsiooni riski ning vähendada makroliididega ravimise efektiivsust võimaliku ristresistentsuse tõttu.

Märkimisväärsel osal *E. coli* tüvedest on linkomütsiini-spektinomütsiini kombinatsiooni vastased MIIK (minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon) väärtused suured ja nad võivad olla kliiniliselt resistentsed, kuigi murdepunkti ei ole määratud.

Tehniliste piirangute tõttu on *L. intracellularis*'e tundlikkust keeruline *in vitro* analüüsida ja andmed selle liigi linkomütsiini-spektinomütsiini vastase resistentsuse staatuse kohta on puudulikud.

Ettevaatusabinõud kasutamisel loomadel

Linkomütsiini sisaldavate preparaatide suukaudne kasutamine on näidustatud ainult sigadel ja kanadel.

Ärge võimaldage teistele loomadele juurdepääsu ravimilisandiga veele. Linkomütsiin võib teistel loomaliikidel põhjustada raskeid gastrointestinaalseid häireid.

Korduvat või pikaajalist kasutamist peab vältima farmi loomapidamis- ja desinfektsioonipraktika parandamisega.

Kui 5 päeva jooksul ei ole paranemist näha, tuleb diagnoos uuesti läbi vaadata.

Haigete loomade isu on vähenenud ja joomiskäitumine muutunud, raskelt tabandunud loomad võivad selle tõttu vajada parenteraalset ravi.

Pulber on mõeldud manustamiseks ainult joogiveega ja pulbri peab enne kasutamist lahustama, pulbrina seda kasutada ei saa.

Ettevaatusabinõud veterinaarravimit loomale manustavale isikule

Inimesed, kes on linkomütsiini, spektinomütsiini või sojasöödajahu suhtes ülitundlikud, peavad vältima kokkupuudet selle veterinaarravimiga. Peab olema hoolikas, et mitte tolmu tekitada ja seda sisse hingata.

Kokkupuudet silmade ja nahaga peab vältima.

Veterinaarravimi käsitlemisel ja segamisel tuleb kasutada isikukaitsevahendeid, mis koosnevad heakskiidetud tolumumaskist (kas Euroopa standardile EN 149 vastav ühekordselt kasutatav poolmask-respiraator või Euroopa standardile EN 140 vastav EN 143 filtriga korduvkasutatav respiraator), kinnastest ja kaitseprillidest.

Kohe pärast kasutamist pesta käed ja katmata nahapinnad seebi ning veega.

Kui pärast veterinaarravimiga kokkupuutumist tekivad sümptomid, nagu nahalööve või püsiv silmaärritus, pöörduge viivitamatult arsti poole ja näidake pakendi infolehte või pakendi etiketti.

Tiinus ja laktatsioon

Sead

Veterinaarravimi ohutus tiinuse ja laktatsiooni perioodil ei ole piisavalt tõestatud.

Laboratoorsed uuringud koertel ja rottidel ei ole näidanud reproduktiivset, fetotoksilist või teratogeenset toimet ei linkomütsiinil ega spektinomütsiinil.

Linkomütsiin eritub piimaga.

Kasutada ainult vastavalt vastutava loomaarsti tehtud kasu-riski suhte hinnangule.

Munemisperiood

Kanad

Mitte kasutada munevatel lindudel.

Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Üldiselt tuleb teiste ravimitega segamist vältida.

Linkosamiidide ja makroliidide kombinatsioon on antagonistlik seoses konkureeriva seondumisega nende sihtkohadele. Anesteetikumidega kombineerimine võib põhjustada võimalikku neuromuskulaarset blokeerimist.

Mitte manustada koos kaoliini või pektiiniga, sest need halvendavad linkomütsiini imendumist. Kui koosmanustamine on kohustuslik, peab manustamiskordade vahele jääma kaks tundi.

Üleannustamine (sümptomid, esmaabi, antidoodid)

Sigadel võib üleannustamise korral täheldada muutusi rooja konsistentsis (pehme väljaheide ja/või diarröa).

Mitmekordse soovitatava annusega ravitud kanadel täheldati umbsoole suurenemist ja ebanormaalselt umbsoole sisu.

Ravi on sümptomaatiline. Juhusliku üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja soovitatava annusega uuesti alustada.

Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda veterinaarravimit teiste veterinaarravimitega segada.

13. ERINÕUDED ETTEVAATUSABINÕUDE OSAS KASUTAMATA JÄÄNUD PREPARAADI VÕI NENDE JÄÄTMETE, KUI NEID TEKIB, HÄVITAMISEL

Küsige palun oma loomaarstilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

14. PAKENDI INFOLEHE VIIMASE KOOSKÕLASTAMISE KUUPÄEV

Täidetakse riiklikult.

15. LISAINFO

Farmakodünaamilised omadused

Linkomütsiin

Linkomütsiin on *Streptomyces lincolnensis*'e toodetav linkosamiidantibiootikum, mis inhibeerib valgusünteesi. Linkomütsiin seondub bakteri ribosoomi 50S subühikuga peptidüültransferaasi keskuse lähedal ja sekkub peptiidahela elongatsiooniprotsessi, pärssides 50S subühiku formeerumist ja stimuleerides ribosomaalse peptidüül-tRNA dissotsiatsiooni.

Linkomütsiin toimib peamiselt grampositiivsetesse bakteritesse, osadesse anaeroobsetesse gramnegatiivsetesse bakteritesse (näiteks *Brachyspira hyodysenteriae*) ja mükoplasmadesse. Selliste gramnegatiivsete bakterite vastu nagu *E. coli* toimib see vähe või üldse mitte.

Kuigi linkosamiide peetakse üldiselt bakteriostaatilisteks aineteks, sõltub nende toime organismi tundlikkusest ja antibiootikumi kontsentratsioonist. Linkomütsiin võib olla nii bakteriitsidne kui ka bakteriostaatiline.

Linkomütsiini vastast resistentsust annavad sageli plasmiidide kantud faktorid (erm-geenid), mis kodeerivad ribosoomi seondumiskohta modifitseerivaid metülaase ja põhjustavad sageli ristresistentsust teiste MLSB rühma antibiootikumidega. *B. hyodysenteriae* ja mükoplasmade valdav mehhanism on siiski seondumiskoha muutmine mutatsioonide kaudu (kromosomaalne resistentsus). Kirjeldataud on ka eflukspumba vahendatud või ensüümide inaktiveerimise teel toimivat linkomütsiinivastast resistentsust. Sageli esineb täielikku ristresistentsust linkomütsiini ja klindamütsiini vahel.

B. hyodysenteriae resistentsus linkomütsiini vastu võib kergesti tekkida ja enamik uuritud isolaate näitavad *in vitro* vähenenud tundlikkust.

Spektinomütsiin

Spektinomütsiin on *Streptomyces spectabilis*'e toodetav aminotsükliitolantibiootikum. See on bakteriostaatiline ja toimib mükoplasmadesse, samuti ka mõnedesse gramnegatiivsetesse mikroorganismidesse, nagu *E. coli*.

Mehhanism, mille kaudu suukaudselt manustatav spektinomütsiin halvast imendumisest hoolimata patogeene süsteemselt mõjutab, ei ole täiesti selge ja võib osaliselt tugineda soolefloora kaudsele mõjutamisele või metaboliidi (metaboliitide) toimele.

Kromosomaalne üheastmeline muteerumine kõrgetasemeliseks spektinomütsiinvastaseks resistentsuseks tekib paljudel enteersetil bakteritel (näiteks *E. coli*). Plasmiidide vahendatud resistentsust esineb harvem. Kromosomaalse resistentsusega tüved ei näita ristresistentsust aminoglükosiididega.

E. coli'l ja *Salmonella spp.*-l näib minimaalsete inhabeerivate kontsentratsioonide jaotumine olevat bimodaalne ja märkimisväärselt paljude tüvede MIK väärtused on suured; see võib osaliselt vastavuses olla nende loomuliku resistentsusega.

Nii *in vitro* uuringud kui ka kliinilise efektiivsuse andmed näitavad, et linkomütsiini-spektinomütsiini kombinatsioon toimib *Lawsonia intracellularis*'e vastu.

Tehniliste piirangute tõttu on *L. intracellularis*'e tundlikkust keeruline *in vitro* analüüsida ja andmed selle liigi resistentsuse staatuse kohta on puudulikud.

Farmakokineetilised andmed

Linkomütsiin

Sigadel absorbeerub linkomütsiin pärast suukaudset manustamist kiiresti. Linkomütsiinvesinikkloriidi üks suukaudne manustamine sigadele annuses umbes 22,55 mg ja 100 mg kg kehamassi kohta tekitab seerumis linkomütsiini annusega seotud sisalduse, mis oli leitav 24–36 tunni jooksul pärast manustamist. Tipptase seerumis mõõdeti 4 tundi pärast manustamist. Sarnased tulemused saadi pärast ühte suukaudset manustamist sigadele annuses 4,4 mg ja 11,0 mg kg kehamassi kohta. Sisaldus oli mõõdetav 12–16 tunni jooksul ja tippkontsentratsioon mõõdeti 4 tunni pärast. Biosaadavuse määramiseks manustati üks suukaudne annus 10 mg kg kehamassi kohta. Leiti, et linkomütsiini suukaudne imendumine oli 53% ±19%.

Korduv manustamine sigadele päevase suukaudse annusena 22 mg linkomütsiini kg kehamassi kohta 3 päeval ei näidanud sellel loomaliigil linkomütsiini akumulierumist ja hiljem kui 24 tundi pärast manustamist ei olnud antibiootikumisaldus seerumis tuvastatav.

Linkomütsiini farmakokineetilised uuringud sigadel näitavad, et linkomütsiin on biosaadav intravenoossel, intramuskulaarsel või suukaudsel manustamisel. Keskmise eritumise poolväärtusaeg kõikide manustamisteede korral on sigadel 2,82 tundi.

Kanadel, keda raviti seitsmel järjestikusel päeval joogivees lahustatud „nimetuse (täidetakse riiklikult)” sihtannusega 50 mg toimeaineid kokku (linkomütsiini-spektinomütsiini suhe 1 : 2) kg kehamassi kohta, arvutati pärast esimest ravimilisandiga vee jootmist $C_{\max}$ 0,0631 µg/ml. $C_{\max}$ tekkis 4 tundi pärast ravimilisandiga vee pakkumist.

Spektinomütsiin

Erinevatel loomaliikidel läbiviidud uuringud on näidanud, et pärast suukaudset manustamist imendub spektinomütsiin soolestikust piiratud koguses (vähem kui 4–7%). Spektinomütsiini kalduvus valkudega seonduda on väike ja ka lipolahustuvus on väike.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.