

Liite I

Luettelo eläinlääkevalmisteen nimistä, lääkeumuodoista, vahvuuksista, kohde-eläinlajeista, antoreitistä ja myyntiluvan haltijoista jäsenvaltioissa

Jäsenvaltio EU/ETA	Myyntiluvan haltija	Nimi	INN	Vahvuus	Lääkemuoto	Kohde- eläinlajit	Antoreitti
Itävalta	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Itävalta	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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Kana	Suun kautta
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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Kana	Suun kautta
Bulgaria	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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja – kanat, kananpojat ja kalkkunat	Suun kautta
Kypros	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Kreikka	Linco-Spectin 100 SP, Powder for Oral Solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe oraaliliuosta varten	Kana	Suun kautta
Tshekki	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Tshekki	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja	Suun kautta
Tanska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Suomi	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe sekoitettavaksi juomaveteen	Sika Kana	Suun kautta
Viro	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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja (broilerit)	Suun kautta

Ranska	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Ranska	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika	Suun kautta
Saksa	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Saksa	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	Jauhe	Sika Kana (broilerit, nuoret kanat) Kalkkuna	Suun kautta
Kreikka	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Kreikka	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe oraaliliuosta varten	Kana (broilerit)	Suun kautta
Unkari	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Unkari	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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Kana Kalkkuna	Suun kautta
Irlanti	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irlanti	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	Jauhe oraaliliuosta varten. Kellertävä tai vaaleanruskea, liukeneva jauhe	Sika ja siipikarja (linnut, jotka eivät muni)	Sika: Linco- Spectin 100 Soluble Powder on tarkoitettu annettavaksi juomavedessä. Uusi liuos valmistetaan päivittäin. Siipikarja: annostellaan juomaveteen.
Italia	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italia	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	Jauhe sekoitettavaksi juomaveteen	Sika Kana	Suun kautta

Latvia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Liukeneva jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja	Suun kautta
Liettua	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	Liukeneva jauhe	Sika Siipikarja (linnut, jotka eivät muni)	Suun kautta
Luxemburg	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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja	Suun kautta
Alankomaat	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d Ijssel Alankomaat	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe	Sika Siipikarja, elintarvikke eksi tarkoitettuj a munia lukuun ottamatta	Suun kautta
Puola	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Puola	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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Kana Kalkkuna Ankka Kyyhky	Suun kautta
Portugali	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugali	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe	Sika Siipikarja (broilerit, nuoret kanat ja kalkkunat)	Suun kautta

Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Yhdistynyt kuningaskunta	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Liukeneva jauhe	Sika Kana Kalkkuna	Suun kautta
Slovakia	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Tshekki	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja	Suun kautta
Slovenia	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	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja	Suun kautta
Espanja	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Espanja	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe	Sika Siipikarja	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Yhdistynyt kuningaskunta	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Jauhe oraaliliuosta varten	Sika Siipikarja	Sika: annostellaan juomaveteen. Siipikarja: annetaan ainoana juomavetenä kunnes nautittu, minkä jälkeen voidaan tarvittaessa antaa puhdasta vettä lopun päivää

Liite II

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet
valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja
pakkausselosteen muuttamiselle**

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmistetta nimeltä Linco-Spectin 100 ja sen muita kauppanimiä (ks. liite I)

1. Johdanto

Linco-Spectin 100 on jauhe oraaliliuosta varten. 150 gramman pakkaus sisältää 33,3 grammaa linkomysiiniä (linkomysiinihydrokloridina) ja 66,7 grammaa spektinomysiiniä (spektinomysiinisulfaattina). Linkomysiini on linkosamidiantibiootti, joka muistuttaa läheisesti mikrobilääkkeitä nimeltä makrolidi ja streptogramiini B. Se estää proteiinisynteesiä kiinnittymällä bakteerin 50S-ribosomin alayksikköön. Linkomysiini tehoaa lähinnä grampositiivisiin bakteereihin ja obligatorisiin aerobeihin sekä mykoplasmoihin. Linkomysiini jakautuu hyvin kudoksiin, ja sen tiedetään tuottavan suuria solunsisäisiä pitoisuuksia. Spektinomysiini luokitellaan aminosykliitoliantibiootiksi, joka muistuttaa läheisesti aminoglykosideja. Se estää proteiinisynteesiä kiinnittymällä 30S-ribosomin alayksikköön. Spektinomysiinin vaikutuskirjoon kuuluvat mykoplasmat, aerobiset gramnegatiiviset bakteerit ja grampositiiviset kokkibakteerit. Spektinomysiini imeytyy heikosti maha-suolikanavaan eikä kulkeudu helposti kalvojen läpi.

Belgia lähetti 28. syyskuuta 2012 Euroopan lääkeviraston eläinlääkekomitealle muutetun direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan 1 kohdan mukaisen ilmoituksen menettelystä, joka koskee Linco-Spectin 100 -valmistetta ja muita kauppanimiä. Belgia saattoi asian eläinlääkekomitean käsiteltäväksi, sillä EU:n jäsenvaltiot olivat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä, mistä johtuen Linco-Spectin 100 -valmisteen ja muiden kauppanimien tuotetiedoissa oli epäyhtenäisyyksiä.

Nykyisten tuotetietojen pääasialliset epäyhtenäisyydet koskevat seuraavia seikkoja:

- kohde-eläinlajit
- käyttöaiheet
- annostus
- varoajat.

2. Käytettävissä olevia tietoja koskeva keskustelu

Siat

Käyttöaihetta *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin ja muiden patogeenien aiheuttama sikojen dysenteria tarkasteltiin kirjallisuuskatsauksen, vanhan patentin alaisten *in vitro* -herkkyystietojen, uuden *B. hyodysenteriae* -bakteeria koskevan MIC-tutkimuksen sekä vanhojen kliinisten tutkimusten avulla.

Kirjallisuustiedot ja vanhan patentin alaiset *in vitro* -herkkyystiedot osoittavat, että linkomysiinin pienimmän bakteerien kasvun estävän lääkepitoisuuden (MIC) vaihteluväli on hyvin suuri *B. hyodysenteriae* osalta ja että populaation MIC₅₀- ja MIC₉₀-arvot ovat suuria. Uudessa MIC-tutkimuksessa, jossa käytettiin 25:tä belgialaista isolaattia, linkomysiinin ja spektinomysiinin MIC-vaihteluväli oli 1:2–32:64 µg/ml, MIC₅₀-arvo 16:32 µg/ml ja MIC₉₀-arvo 32:64 µg/ml. Tämä kuvaa sitä, että bakteeri hankkii helposti resistenssiä aiheuttavia tekijöitä. Pringle *et al.* (2012)¹ ovat ehdottaneet linkomysiinin epidemiologiseksi raja-arvoksi > 1 µg/ml, jolloin 90–100 % isolaateista luokitellaan "resistenteiksi *in vitro*". Näistä syistä ei voitu sulkea pois sitä vaihtoehtoa, että vanhoista

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.

tuotekehityksen aikana tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset eivät osoita kliinistä tehoa nykyisissä sikojen dysenteriaepidemoissa, vaikka käytettävissä olevat tiedot eivät viittaakaan ajan myötä tapahtuvaan negatiiviseen kehitykseen. Täsmällistä kliinistä raja-arvoa ei ole kuitenkaan määritetty, ja toimitettujen tietojen perusteella näyttää siltä, että *in vitro* -herkkyys ei korreloinut kliiniseen tehoon. Uusia kliinisiä tietoja ei toimitettu tämän väitteen tueksi. Tämä epäjohtokäytännön mukaisuus saattaa johtua siitä, että erilaiset suolistobakteerit saattavat vaikuttaa taudin syntyyn, ja lääke saattaa tehot kantoihin, joiden MIC-arvot ovat suhteellisen suuria, koska paikallinen mikrobilääkkeiden pitoisuus suolistossa on suuri. Spektinomysiinillä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta *B. hyodysenteriae* -bakteeriin. Myyntiluvan haltija arvelee, että spektinomysiini saattaa vaikuttaa sikojen dysenteriaan liittyviin patogeeneihin, mutta tällaista vaikutusta ei ole osoitettu virallisesti *in vivo* tiettyjen patogeenien osalta.

Escherichia coli- ja *Salmonella*-bakteereita koskevat *in vitro* -herkkyystiedot eivät olleet kattavia, mutta toimitettujen tietojen joukossa oli äskettäin tehty hyvän laboratoriokäytännön mukainen yleiseurooppalainen MIC-tutkimus, joka koski sataa kliinisistä tapauksista saatua *E. coli*-isolaattia ja sataa *Salmonella*-isolaattia. Tässä tutkimuksessa MIC-vaihteluväli oli välillä 4:8 µg/ml ja $\geq 256:512$ µg/ml. Spektinomysiinin MIC₉₀-arvot olivat suuria, > 256 µg/ml, ja jakauma on ilmeisesti kaksihuippuinen. Tämä viittaa korkean resistenssitason merkittävään yleisyyteen, joskaan täsmällistä kliinistä raja-arvoa ei ole määritetty. Osittaisena syynä saattaa olla näiden bakteerilajien luontainen resistenssi.

Ehdotetun annostusohjelman 10 mg painokiloa kohden seitsemän päivän ajan tehoa sikojen dysenteriasa tukivat kaksi laboratorio-olosuhteissa tehtyä toisiotutkimusta ja kaksi kliinistä kenttätutkimusta. Nämä tutkimukset eivät olleet hyvän laboratoriokäytännön tai hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisia, eikä kohteena olevaa kliinistä ja bakteriologista tilaa ollut määritetty täsmällisesti tutkimusraporteissa. Lisäksi yhdessä kenttätutkimuksessa kohteena oli salmonellan ja mykoplasman aiheuttama suolistoon ja hengitysteihin kohdistuva sekainfektio, joka ei vastaa kovin hyvin esitettyä käyttöaihetta. Linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmän osoitettiin myös olevan tehokkaampi kuin jokainen yksittäinen vaikuttava aine yksin. Vaikka annokset ilmoitettiin näissä tutkimuksissa pitoisuuksina juomavedessä, jolloin todelliset annokset milligrammoina painokiloa kohden voidaan vain arvioida, arvioiden katsottiin kuitenkin olevan riittävän lähellä suositeltua annostusohjelmaa. Lisäksi yhdenmukaistettu annostusohjelma on sama, jota jäsenvaltioiden suuressa enemmistössä suositellaan.

Huomioituaan kaikki tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että tämä käyttöaihe voidaan säilyttää.

Käyttöaiheen *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttama proliferatiivinen enteropatia tueksi toimitettiin *in vitro* -herkkyystietoja koskeva kirjallisuuskatsaus ja kaksi vanhaa kliinisen tehon tutkimusta.

Kirjallisuudesta saadut MIC-tiedot, jotka koskevat vain muutamaa isolaattia, viittaavat siihen, että sekä linkomysiinin että spektinomysiinin MIC-arvot ovat suuret. Kliinistä raja-arvoa ei ole määritetty.

Hyvän laboratoriokäytännön mukaisessa altistustutkimuksessa sikoja hoidettiin suositellulla annoksella 10 mg painokiloa kohden, mutta 21 vuorokautta seitsemän sijaan. Yhdistelmällä oli hyödyllinen vaikutus leesioiden vähenemiseen sekä jalostuksiin liittyviin päätetapahtumiin, ja bakteerien erittyminen pysähtyi kokonaan. Yhdistelmä oli tehokkaampi kuin linkomysiini yksinään käytettynä. Hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisessa monikeskuskenttätutkimuksessa sikoja hoidettiin suosituksen mukaan, ja Linco-Spectin 100 -lääkitys seitsemän ja 14 päivän ajan tehosi sikojen sykkyräsuolen tulehdukseen. Sykkyräsuolen tulehdusta sairastaville sioille ei koitunut mitään hyötyä siitä, että hoitoa jatkettiin yli seitsemän päivän ajan.

Vähäiset käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että vaikuttavat aineet tehoavat heikosti *in vitro* *L. intracellularis* -bakteeriin, mutta kun huomioidaan valmisteiden yleinen käyttö EU:ssa ja se, että lääkevalvontaraporteissa ei ole ilmoituksia tehon puutteesta, voidaan väittää, että kliininen tilanne ei korreloi suoraan valmisteiden kliiniseen tehoon. Tämä saattaa johtua linkomysiinin solunsisäisen vaikutuksen ja spektinomysiinin solunulkoisen vaikutuksen yhdistelmästä. Lisäksi *L. intracellularis* -bakteerit, kuten *Brachyspira*-lajit ja muut epätyypilliset suolisto-organismit, ovat luultavasti riippuvaisia muiden bakteerien aiheuttamista suolisto-olosuhteista.

Huomioituaan kaikki tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että tämä käyttöaihe voidaan hyväksyä.

Ehdotettua nollan vuorokauden varoaikaa tuki hyvin jäämätutkimus, jossa sikoja hoidettiin ehdotetun yhdenmukaistetun annostusohjelman mukaisesti antamalla niille 10 mg painokiloa kohden seitsemän vuorokauden ajan, ja eläinlääkekomitea pitää varoaikaa hyväksyttävänä.

Tämän 34 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn soveltamisalan mukaisesti ehdotettua käyttöaihetta *L. intracellularis* sioilla pidettiin hyväksyttävänä. *B. hyodysenteriae* -bakteerin osalta havaittiin monia huolenaiheita jo mainitut kysymykset mukaan lukien:

- Kaikki tuoreiden julkaisujen kirjoittajat näyttävät katsovan, että *B. hyodysenteriae* on yleisesti resistentti linkomysiinille, vaikka kliinistä raja-arvoa ei ole käytettävissä eikä ole tiedossa, missä määrin kannat, joiden MIC-arvot ovat nousseet, ovat kliinisesti resistenttejä.
- Ei ole uusia kliinisiä tutkimuksia, kenttätutkimuksia tai julkaisuja, jotka osoittavat linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmän tehon nykyisissä sikojen dysenteriaepidemioissa ja jotka perustuvat tällä hetkellä hyväksyttyihin annostusohjelmiin.

Eläinlääkekomitea katsoi kuitenkin, että käyttöaihe *B. hyodysenteriae* on säilytettävä tämän 34 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn soveltamisalan mukaisesti.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4. Erytisvaroitukset kohde-eläinlajeittain on kuitenkin lisättävä selkeää varoitus siitä, että hoito saattaa epäonnistua *B. hyodysenteriae*- ja enterobakteerien (*E. coli*) kliinisesti resistenttien kantojen vuoksi. Lisäksi kohtaan 5.1 Farmakodynamiikka on lisättävä tietoa *B. hyodysenteriae* -bakteerin herkkyyden yleisestä laskusta ja *E. coli* -bakteerin kaksihuippuisesta jakaumasta. Valmisteyhteenvedon edellä mainittuihin kohtiin on lisäksi lisättävä tieto siitä, että *L. intracellularis* -bakteeriin liittyvää resistenssin kehittymistä koskevat tiedot ovat puutteellisia.

Kanat

Käyttöaihetta *Mycoplasma gallisepticum*- ja *E. coli* -bakteerin aiheuttama krooninen hengityselinsairaus tukivat kaksi tuoretta MIC-tutkimusta ja vanhemmasta kirjallisuudesta saadut MIC-tiedot. Vanhan kokeellisen tutkimuksen ja tehon kliinisen kenttätutkimuksen lisäksi toimitettiin viimeisen patentin alainen altistustutkimus, jossa valmisteiden tehoa *E. coli*- ja/tai *M. gallisepticum* -bakteerin aiheuttamaan infektiin testattiin yhteensä 210 kanalla.

Ehdotetusta yhdenmukaistetusta valmisteyhteenvedosta on poistettu kaikki viittaukset ennaltaehkäisevään hoitoon, ja eläinlääkekomitea vahvisti tämän.

M. gallisepticum -bakteeria koskevien *in vitro* -herkkyystietojen joukossa on uusi linkomysiiniä ja spektinomysiiniä (suhde 1:2) koskeva MIC-tutkimus, joka tehtiin 60 isolaatille ja joka osoitti MIC-vaihteluväliksi 0,25:0,5–8:16 µg/ml. MIC₅₀-arvo oli 0,5:1 µg/ml ja MIC₉₀-arvo 2:4 µg/ml. Vanhat kirjallisuustiedot, melko kapeat MIC-vaihteluvälit ja pienet MIC₅₀- ja MIC₉₀-arvot sekä yksihiippuinen jakauma viittaavat alhaiseen resistenssitason, joka ei näytä kehittyvän. Yhdistelmällä saattaa olla synergistinen yhteisvaikutus mykoplasmaan, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tutkittu.

*E. coli*a koskeva uusi yleiseurooppalainen MIC-tutkimus, jossa tutkittiin 67:ää kanojen isolaattia ja 33:a kalkkunoiden isolaattia, osoitti, että MIC-alue on laaja (välillä 2:4 µg/ml ja ≥ 256:512 µg/ml),

spektinomysiinin MIC₉₀-arvo on suuri (256 µg/ml) ja jakauma on kaksihuippuinen. Kun vanhatkin kirjallisuustiedot otetaan huomioon, kliinisen resistenssin arvioidaan olevan vähintään 10 %. Tämä voi johtua osittain luontaisesta resistenssistä. Täsmällistä raja-arvoa ei ole tässäkään tapauksessa määritetty. Ei ole näyttöä siitä, että tilanne kehittyisi.

Spektinomysiinin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella tiedetään, että hyvin vähäisiä määriä imeytyy suolistosta ja että pitoisuudet veressä eivät yllä MIC-pitoisuuksiin kanojen hengitysteissä, kun spektinomysiiniä on otettu suun kautta. Lisäksi spektinomysiini on polaarinen, eikä se helposti kulkeudu kalvojen läpi tai jakaudu intrasellulaaritilaan. *In vitro* -testien perusteella on oletettu, että spektinomysiinin aineenvaihdunta- tai hajoamistuotetta muodostuu suolistossa ja että se pääsee kulkeutumaan infektiokohtaan ja vaikuttamaan *E. coli* -bakteerin kiinnittymiseen hengitysteiden limakalvoihin, mutta tätä ei ole vahvistettu (Goren *et al.*, 1988)². Niinpä on epäselvää, mikä yhdistelmävalmisteen arvo on kyseisessä käyttöaiheessa yksilääkehoitoon (kuten linkomysiiniin) verrattuna.

Useat vanhat laboratoriossa tehdyt altistustutkimukset osoittivat yhdistelmän tehoavan kokeellisiin *Mycoplasma*-lajien ja/tai *E. coli*n inokulaatioihin kanoilla. Teho vaikutti olevan parempi kuin pelkän linkomysiinin ja hivenen parempi kuin pelkän spektinomysiinin. Käytetyt annostusohjelmat olivat kuitenkin hyvin epäselviä ja saattavat vaihdella ehdotetusta annoksesta, joka on 50 mg painokiloa kohden, suurimpaan hyväksyttyyn annokseen, joka on 150 mg painokiloa kohden. Uudessa toimitetussa hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisessa altistustutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin 50 mg/kg/vrk seitsemän päivän ajan, valmisteen osoitettiin vähentävän kanojen *E. coli*- ja/tai *M. gallisepticum* -bakteerien aiheuttamien kokeellisten infektioiden kliinisiä oireita ja leesioita, joskin eristettyjen bakteerien määrä oli suuri, *E. coli* -bakteerin määrän väheneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevä ja infektiokantojen MIC-arvot olivat MIC-tutkimuksissa määritetyn vaihteluvälin alapäässä. Tämä tutkimus oli ainoa virallinen osoitus annoksen 50 mg painokiloa kohden tehosta, ja saavutettu altistus oli ainoastaan pieni tai keskisuuri eikä kuolleisuutta havaittu.

Vanhemmissa kenttätutkimuksissa annostusohjelma oli yleensä ensimmäisessä vaiheessa 150 mg painokiloa kohden ja toisessa vaiheessa 50 mg painokiloa kohden. Näitä tutkimuksia ei pidetty kovin oleellisina, sillä ne keskittyivät systemaattiseen ennaltaehkäisevään hoitoon sekä jalostukseen liittyviin ja taloudellisiin päätetapahtumiin. Yhdenmukaistettu annos 50 mg painokiloa kohden on pienin kansallisissa myyntiluvissa hyväksytty annos ja yleisimmin hoitoa varten suositeltu annos.

Koska spektinomysiini imeytyy heikosti maha-suolikanavaan eikä kulkeudu helposti kalvojen läpi, sen teho saattaa liittyä ainakin osittain epäspesifisiin suolistoflooraan kohdistuviin vaikutuksiin tai aineenvaihduntatuotteen vaikutuksiin.

Lisäksi on pantu merkille valmisteen pitkäaikainen käyttö ja se, että lääkevalvontatiedoissa ei ole ilmoitettu tehon puutteesta.

Varoaikaa tukee tutkimus, jossa kanoille annettiin 500 mg painokiloa kohden ensimmäisen elinviikon aikana ja 60 mg painokiloa kohden kolmannen elinviikon aikana. Jäämien poistumista seurattiin ainoastaan toisen vaiheen jälkeen. Eläinlääkekomitea piti ehdotettua viiden vuorokauden varoaikaa riittävänä, kun kanoille annetaan ehdotetun yhdenmukaistetun annostusohjelman mukaisesti 50 mg painokiloa kohden seitsemän vuorokauden ajan.

Arvioituaan jo hyväksyttyä valmistetta yhdenmukaistamisen kannalta eläinlääkekomitea katsoi, että kanojen yhdenmukaistetuksi annokseksi voidaan hyväksyä 50 mg painokiloa kohden seitsemän vuorokauden ajan seuraavista syistä:

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

- Yleisin hoitoa koskeva suositus valmisteyhteenvedoissa on 50 mg painokiloa kohden. Useassa muussa valmisteyhteenvedossa annos ilmoitetaan pitoisuutena juomavedessä, jolloin vastaava annos on noin 50 mg painokiloa kohden merkittävässä osassa kohde-eläimiä.
- Uudessa toimitetussa kliinisessä tehokkuustutkimuksessa valmiste vähensi selvästi kroonisen hengityselinsairauden kliinisiä oireita ja bakteerien tunkeutumisen laajuutta. Tämä tutkimus oli ainoa käytettävissä oleva tutkimus, jossa annoksesta 50 mg painokiloa kohden osoitettiin pitävästi olevan hyötyä hoidossa, joskin altistuminen oli melko lievää (esimerkiksi kuolleisuutta ei ollut).
- Kohdebakteereiden resistenssissä kyseisiä yhdisteitä vastaan ei ilmennyt epäsuotuisaa kehitystä ajan myötä eivätkä yhdisteisiin liittynyt suurempia huolenaiheita kuin muihin samankaltaisesti käytettäviin yhdisteisiin.
- Kansanterveyden kannalta merkittävämpänä pidettiin vahingollista siirtymistä muiden molekyylien (kuten fluorokinolonien) käyttöön, jos valmisteen käyttö kanoilla kielletään.

Näin ollen eläinlääkekomitea katsoi, että kanoja koskeva käyttöaihe on säilytettävä, joskin sitä on muutettava seuraavasti: "*Mycoplasma gallisepticum*- ja *E. coli* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengityselinsairauden, johon liittyvä kuolleisuus on alhainen, hoito ja ehkäisy. Sairauden esiintyminen parvessa on todettava ennen valmisteen käyttöä."

3. Hyödyn ja riskien arviointi

Johdanto

Hyödyn ja riskien arviointi tehdään direktiivin 2001/82/EY 34 artiklan puitteissa. Nykyisessä menettelyssä sen tarkoituksena on yhdenmukaistaa valmisteen Linco-Spectin 100 (ja sen muiden kauppanimien) myyntilupien ehdot EU:ssa. Menettely johtaa tuotetietojen täydelliseen yhdenmukaistamiseen. Tämä arviointi keskittyy yhdenmukaistamiseen liittyviin kysymyksiin, jotka saattavat muuttaa hyöty-riskisuhdetta.

Linco-Spectin 100 (ja muut kauppanimet) on juomaveteen sekoitettava jauhe, jonka vaikuttavat aineet ovat linkomysiini (222 mg/g) ja spektinomysiini (444,7 mg/g). Se on hyväksytty 24:ssä EU:n jäsenvaltiossa. Ensimmäinen myyntilupa myönnettiin vuonna 1972.

Hyödyn arviointi

Suora hyöty

Siat

Valmistetta on käytetty ehdotetuissa käyttöaiheissa (sikojen dysenteria ja proliferatiivinen enteropatia) useiden vuosikymmenien ajan monissa EU:n jäsenvaltioissa, koska linkomysiinillä ja spektinomysiinillä on myönteinen vaikutuskirjo primäärisiin patogeeneihin *B. hyodysenteriae* ja *L. intracellularis* sekä sairauksiin mahdollisesti liittyviin enteeriisiin patogeeneihin, kuten *E. coliin*.

Yhdenmukaistettua annostusohjelmaa 10 mg painokiloa kohden seitsemän vuorokauden ajan lähellä olevan annostusohjelman kliinistä tehoa sioilla tukevat vanhat laboratoriossa ja kentällä tehdyt kliiniset tutkimukset, vaikka kyseiset tutkimukset eivät olekaan hyvän laboratoriokäytännön tai hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisia eikä bakteriologisia valintaperusteita ole aina määritetty täsmällisesti tutkimusraporteissa. Linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmän osoitettiin olevan tehokkaampi kuin kumpikin aine yksinään.

Kliininen teho proliferatiivisessa enteropatiassa on vahvistettu yhdessä hyvän laboratoriokäytännön mukaisessa laboratoriotutkimuksessa ja yhdessä hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisessa monikeskuskenttätutkimuksessa, joskin eläimiä hoidettiin laboratoriotutkimuksessa 21 päivän ajan.

Yhdistelmän osoitettiin olevan tehokkaampi kuin linkomysiini yksinään käytettynä. Altistustutkimuksessa bakteeri-infektio saatiin häädettyä.

Kirjallisuustiedot viittaavat siihen, että *B. hyodysenteriae* -bakteerin herkkyyden väheneminen voidaan osittain estää suurilla paikallisilla pitoisuuksilla. Vaikka vaikuttavat aineet tehoavat heikosti *in vitro* *L. intracellularis* -bakteeria vastaan, yhdistelmä saattaa olla tehokas linkomysiinin solunsisäisen vaikutuksen ja spektinomysiinin solunulkoisen vaikutuksen yhdistelmän vuoksi. Lisäksi tehoon saattavat vaikuttaa erilaisten enteristen bakteereiden aiheuttamat suolisto-olosuhteet.

Lääkevalvontaraporteissa ei ole tehty ilmoituksia Linco-Spectin 100 -valmisteen tehon puutteesta sikojen suositelluissa yhdenmukaistetuissa käyttöaiheissa.

Kanat

Valmiste on jo hyväksytty useissa EU:n jäsenvaltioissa *Mycoplasma*- ja *E. coli* -bakteerin aiheuttaman kanojen kroonisen hengityselinsairauden hoitoon. Yleisin annossuositus hoitoa varten on 50 mg painokiloa kohden vuorokaudessa. Muutamissa valmisteyhteenvedoissa suositellaan annosta 150 mg painokiloa kohden ja joissakin valmisteyhteenvedoissa annetaan vain pitoisuus vedessä, mikä vastaa suurin piirtein annosta 50 mg painokiloa kohden.

Vaikka suun kautta annetun spektinomysiinin vaikutusmekanismia systeemisellä tasolla ei tunneta, useat vanhat laboratoriossa tehdyt altistustutkimukset näyttävät osoittavan sen kliinisen hyödyn ja yhdistelmän hyödyn. Näissä tutkimuksissa käytettyjä annostusohjelmia voidaan kuitenkin vain arvioida, ja ne vaihtelevat todennäköisesti yhdenmukaistetusta annoksesta 50 mg painokiloa kohden vuorokaudessa suurimpaan hyväksyttyyn annokseen 150 mg painokiloa kohden vuorokaudessa. Vanhat kenttätutkimukset koskivat systemaattista ennaltaehkäisevää hoitoa, ja niissä käytettiin kaksivaiheista annostusohjelmaa. Näiden tutkimusten olosuhteet eivät tue ehdotettua annosta 50 mg painokiloa kohden.

Uudessa toimitetussa hyvän kliinisen tutkimustavan mukaisessa altistustutkimuksessa, jossa valmistetta annettiin 50 mg/kg/vrk seitsemän päivän ajan, valmisteen osoitettiin vähentävän *E. coli*- ja/tai *M. gallisepticum* -bakteerien aiheuttamien kanojen kokeellisten infektioiden kliinisiä oireita, leesioita ja eristettyjen bakteerien määrää, joskin eristettyjen bakteerien määrä oli suuri. *E. coli* -bakteerin määrän väheneminen ei ollut tilastollisesti merkitsevä ja infektiokantojen MIC-arvot olivat alhaisia verrattuna useimpiin kenttäkantoihin. Tämä tutkimus on ainoa virallinen osoitus annoksen 50 mg painokiloa kohden tehosta, ja saavutettu altistus oli ainoastaan pieni tai keskisuuri eikä kuolleisuutta havaittu.

Lääkevalvontaraporteissa ei ole tehty ilmoituksia Linco-Spectin 100 -valmisteen tehon puutteesta kanojen ehdotetussa yhdenmukaistetussa käyttöaiheissa.

Epäsuora hyöty

Erityisesti kanojen hengityssairauksissa Linco-Spectin 100 -valmisteen saatavuus saattaa rajoittaa muiden sellaisten mikrobilääkkeiden (esimerkiksi fluorokinolonien) käyttöä, joita pidetään kriittisempinä eläinten ja ihmisten terveyden kannalta.

Riskien arviointi

Koska eläinlääkekomitean suosittelemaa annostusta ei ole suurennettu ja koska käyttöaiheita ei ole laajennettu useimmissa valmisteyhteenvedoissa hyväksytyistä, kohde-eläinlajien sietokyvyn arvioinnissa ei ilmene uusia huolenaiheita. Saatavissa on vanhoja sietokyvyn tutkimuksia, jotka koskevat sikoja, kanoja ja kalkkunoita. Sietokyky on yhä asianmukaisesti esillä valmisteyhteenvedon yhdenmukaistetuissa teksteissä kohdissa 4.5 (i) Eläimiä koskevat erityiset varotoimet, 4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus) ja 4.10 Yliannostus.

Koska annostusohjelmia ja käyttöaihteita ei ole laajennettu, myöskään käyttäjien turvallisuutta koskeva arviointi ei muutu.

Kuluttajien turvallisuus on edelleen varmistettu suositelluilla yhdenmukaistetuilla varoajoilla, jotka ovat nolla vuorokautta sioille ja viisi vuorokautta kanoille.

Suosittelut yhdenmukaistetut annostusohjelmat eivät lisää ympäristön altistusta vaikuttaville aineille.

Linkomysiinin mahdollisesti eläimissä aiheuttama resistenssi saattaa vaikuttaa eläinten terveyteen aiheuttamalla esimerkiksi ristiresistenssiä makrolidien kanssa. Eläinpatogeeneissa on kehittynyt resistenssiä makrolideja ja linkosamideja vastaan, ja se on yleistä joissakin lajeissa. *Brachyspira hyodysenteriae* -bakteerin lähes kaikki isolaatit ovat resistenttejä ainakin villin tyypin *in vitro* -herkkyyden osalta. Tästä syystä ei ole poissuljettua, että vanhoissa, tuotekehittelyn aikaisissa kliinisissä tutkimuksissa saadut tulokset eivät kuvasta kliinistä tehoa nykyisissä sikojen dysenteriaepidemoissa, vaikka toimitetuissa kirjallisuustiedoissa ei ilmenekään ajan myötä tapahtuvaa kehitystä.

Vaikka tätä riskiä ei ole arvioitu yksiselitteisesti, on olemassa todellinen mahdollisuus, että ristiresistenssi klindamysiinille sekä makrolidien, linkosamidien ja streptogramiinien (MLS) ryhmän muille aineille saattaa vaikuttaa ihmisten terveyteen. Ihmisten ja eläinten bakteereissa on samat resistenssiä aiheuttavat tekijät. Resistenssi voi olla suora huolenaihe, kun se koskee zoonoosipatogeeneja, kuten kampylobakteeria ja enterokokkia, tai kun se voi siirtyä horisontaalisesti ihmisten patogeeneihin liikkuvien geneettisten elementtien kautta. Maailman terveysjärjestö on luetellut MLS-mikrobilääkkeet (AGISAR, 2009)³ ratkaisevan tärkeiksi ihmisten tiettyjen zoonoosi-infektioiden (kuten kampylobakteeri-infektioiden) hoidon kannalta.

Riskinhallinta ja riskinhallintatoimenpiteet

Resistenssin kehittymisen riskiä, joka saattaa vaikuttaa valmisteiden tehoon sekä eläinten ja ihmisten terveyteen, rajoitetaan seuraavin keinoin:

- Käyttöaiheet rajataan niihin, joita tukee riittävä määrä tehokkuustietoja.
- Kaikki ennaltaehkäisevää hoitoa koskevat suositukset poistetaan.
- Tietoa resistenssistatuksesta ja resistenssiin liittyvää harkittua käyttöä koskevat varoitukset lisätään valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain, 4.5 (i) Eläimiä koskevat erityiset varoitukset ja 5.1 Farmakodynamiikka.

Hyöty-riskisuhteen arviointi

Arvioituaan käytettävissä olevat tiedot eläinlääkekomitea katsoi, että hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen kohde-eläinlajeilla siat. *B. hyodysenteriae* -bakteerissa ilmenevän suuren *in vitro* -resistenssin mahdollista vaikutusta kliiniseen tehoon ei ollut arvioitu tuoreissa kliinisissä tutkimuksissa. Koska tämän 34 artiklan mukaisen lausuntopyyntömenettelyn tarkoituksena on kuitenkin yhdenmukaistaa jo hyväksytyn valmisteiden myyntiluvan ehdot, katsottiin, että käyttöaihetta ei pidä poistaa tällä perusteella.

Koska altistus oli pieni tai keskisuuri eikä kuolleisuutta kirjattu ainoassa kanoja koskevassa tutkimuksessa, jossa osoitetaan virallisesti annoksen 50 mg painokiloa kohden teho kroonisen hengityselinsairauden kliinisiin oireisiin ja leesiöihin, käyttöaihetta ehdotetaan muutettavan seuraavasti:

"*Mycoplasma gallisepticum* - ja *Escherichia coli* -bakteerin aiheuttaman kroonisen hengityselinsairauden, johon liittyvä kuolleisuus on alhainen, hoito ja ehkäisy.

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

Sairauden esiintyminen parvessa on todettava ennen valmisteen käyttöä.”

Valmisteen yleisen hyöty-riskisuhteen katsottiin olevan myönteinen sioilla ja kanoilla edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään suositellut muutokset (ks. liite III).

Perusteet valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavaa:

- Eläinlääkekomitea katsoi lausuntopyyntömenettelyn kohteena olevan valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen yhdenmukaistamisen.
- Eläinlääkekomitea arvioi myyntiluvan haltijoiden ehdottaman valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausselosteen sekä muut toimitetut tiedot kokonaisuudessaan.

Eläinlääkekomitea suositteli Linco-Spectin 100 -valmisteen ja liitteessä I lueteltujen muiden kauppanimien myyntilupien muuttamista. Valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste esitetään liitteessä III.

Liite III

Valmisteyhteenveto, myyntipäällysmerkinnät ja pakkausseloste

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

<Kauppanimi> 222 mg/g + 444,7 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille

2. LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Vaikuttavat aineet:

Linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina)	222 mg/g
Spektinomysiini (spektinomysiinisulfaattina)	444,7 mg/g

Apuaineet:

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe juomaveteen sekoitettavaksi.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Kohde-eläinlaji(t)

Sika ja kana.

4.2 Käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain

Sika

Brachyspira hyodysenteriae -bakteerin ja siihen liittyvien enteristen patogeenien (*Escherichia coli*) aiheuttaman dysenterian hoitoon ja ehkäisyyn sekä *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sikojen proliferaatiivisen enteropatian (ileiitti) hoitoon ja ehkäisyyn. Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Kana

Mycoplasma gallisepticum - ja *Escherichia coli* -bakteerien aiheuttaman kroonisen hengityselinsairauden hoitoon ja ehkäisyyn, silloin kun kuolleisuus sairauteen on pieni. Sairauden esiintyminen parvessa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

4.3. Vasta-aiheet

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Linkomysiiniä sisältävää vettä tai rehua ei saa antaa kaneille, jyräjille (esim. chinchilla, hamsteri, marsu), hevosille tai märehijöille, sillä valmiste voi aiheuttaa vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä näille eläinlajeille.

Ei saa käyttää muniville kanoille.

4.4 Erityisvaroitukset kohde-eläinlajeittain

Merkittävällä osalla *E. coli* -bakteerikannoista on suuri MIC-arvo (pienin bakteerin kasvun estävä lääkepitoisuus) linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmälle, ja kannat voivat olla kliinisesti resistenttejä, joskaan raja-arvoa ei ole määritetty.

Teknisten rajoitusten vuoksi *L. intracellularis* -bakteerin herkkyyttä on vaikea testata *in vitro*, eikä kannan vastustuskyvystä linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmää kohtaan ole tietoja.

4.5 Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet

Monet *B. hyodysenteriae* -kannat ovat vastustuskykyisiä linkomysiinille, mistä voi seurata kliinisen hoidon epäonnistuminen.

Hyvän hoitokäytännön mukaisesti hoidon pitää perustua eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittämiseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon pitää perustua paikallisiin (alueellisiin, tilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien lääkeaineherkkydestä. Eläinlääkevalmisteen käyttäminen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden vastaisesti saattaa lisätä resistenttien bakteerien kehittymisen ja valikoitumisen riskiä ja vähentää muiden makrolidihoitojen tehokkuutta mahdollisen ristiresistenssin vuoksi.

Suun kautta otettavat linkomysiiniä sisältävät valmisteet on tarkoitettu käytettäväksi vain sioille ja kanoille.

Lääkevalmistetta sisältävää vettä ei saa antaa muille eläimille. Linkomysiini voi aiheuttaa vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä muille eläinlajeille.

Toistuvan tai pitkäaikaisen käytön välttämiseksi tilan hoito- ja desinfiointikäytäntöjä pitää parantaa.

Diagnoosia on harkittava uudelleen, jos paranemista ei havaita 5 vuorokaudessa.

Sairaan eläimen ruokahalu on heikentynyt ja juominen muuttunut. Tästä syystä vaikeasti sairaat eläimet voivat tarvita parenteraalista hoitoa.

Jauhe on tarkoitettu vain sekoitettavaksi juomaveteen, ja se on liuotettava veteen ennen käyttöä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä linkomysiinille, spektinomysiinille tai soijarehulle, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Valmisteen pölyämistä ja pölyn hengittämistä on varottava. Vältä valmisteen joutumista iholle ja silmiin.

Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä ja sekoitettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten hyväksytyjä hengityssuojaimia (joko EN 149 -standardin mukaista kertakäyttöistä puolinaamaria tai EN 140 -standardin mukaista hengityssuojainta, jossa on EN 143 -suodatin), käsineitä ja suojalaseja.

Pese kädet ja altistunut iho saippualla ja vedellä heti valmisteen käytön jälkeen.

Jos altistumisen jälkeen ilmenee oireita, kuten ihottumaa tai jatkuvaa silmä-ärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäilystä.

4.6 Haittavaikutukset (yleisyys ja vakavuus)

Terveillä sioilla on havaittu ripulia tai löysiä ulosteita ja/tai peräaukon ympäröivän tulehdusta hoidon alussa. Oireet häviävät 5–8 vuorokaudessa ilman että lääkitys lopetetaan.

Ärtyisyyttä/kiihtyneisyyttä, ihottumaa/kutinaa on myös havaittu harvoin.

Allergiset reaktiot / yliherkkyysreaktiot ovat harvinaisia, mutta niitä voi ilmetä. Tällöin eläinlääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava oireenmukainen hoito.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 eläintä saa haittavaikutuksen hoidon aikana)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).>

4.7 Käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana

Sika

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja laktaation aikana ei ole selvitetty.

Koirilla ja rotilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä vaikutuksista lisääntymiseen tai sikiötoksisista tai epämuodostumia aiheuttavista vaikutuksista linkomysiinin tai spektinomysiinin osalta.

Linkomysiini erittyy maitoon.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Kana

Ei saa käyttää munivilla linnuilla.

4.8 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmisteen sekoittamista muiden lääkevalmisteiden kanssa on yleensä vältettävä.

Linkosamidien ja makrolidien yhdistelmä on antagonistinen, mikä johtuu kilpailevasta sitoutumisesta kohdereseptoreihin. Yhteiskäyttö anesteettien kanssa voi johtaa hermo-lihasliitoksen salpaukseen.

Ei saa antaa samanaikaisesti kaoliinin tai pektiinin kanssa, sillä ne heikentävät linkomysiinin imeytymistä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, valmisteiden annon välissä on pidettävä kahden tunnin tauko.

4.9 Annostus ja antotapa

Juomaveteen.

Suosittelavat annostukset ovat:

Sika: linkomysiiniä 3,33 mg/kg/vrk ja spektinomysiiniä 6,67 mg/kg/vrk, 7 vuorokauden ajan. Tämä vastaa 15 mg:aa jauhetta/kg/vrk 7 vuorokauden ajan.

Kana: linkomysiiniä 16,65 mg/kg/vrk ja spektinomysiiniä 33,35 mg/kg /vrk, 7 vuorokauden ajan. Tämä vastaa 75 mg:aa jauhetta/kg/vrk 7 vuorokauden ajan.

Hoito aloitetaan heti ensimmäisten kliinisten oireiden ilmetessä.

Juomaveden valmisteluun tarvittava määrä eläinlääkevalmistetta määritetään eläinten elopainon ja päivittäisen vedenkulutuksen perusteella.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläinten keskimääräiset elopainot ja vedenkulutus on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään liian pienen annoksen antaminen.

Hoidon aikana eläimille ei saa antaa muuta juomavettä kuin lääkevalmistetta sisältävää vettä. Lääkevalmistetta sisältävä vesi, jota ei ole käytetty 24 tunnin kuluessa, on hävitettävä.

Jos sairastuneiden eläinten juominen vähenee merkittävästi, parenteraalisen hoidon aloittaminen voi olla tarpeen.

Juomaveteen lisättävän eläinlääkevalmisteen tarkka määrä voidaan laskea seuraavien viitteellisten tietojen perusteella.

Sika:

Tarvittava laimennustilavuus (litraa juomavettä) per 150 g eläinlääkevalmistetta lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\frac{\text{Laimennukseen tarvittava vesimäärä (l) / 150 g eläinlääkevalmistetta}}{10\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / eläin}]} = \frac{\text{keskimääräinen yhden sian elopaino (kg)}}{10\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / eläin}]}$$

Käytettäessä valmistetta sioille 150 g vastaa vuorokausiannosta eläimille, joiden yhteenlaskettu elopaino on 10 000 kg.

Viitteellinen juomaveden kulutus on noin 0,15 l/kg/vrk. Laimennukseen tarvittava vesimäärä per 150 g eläinlääkevalmistetta on esitetty seuraavassa taulukossa.

Vedenkulutus	150 g jauhetta = 100 g antibioottia liuotetaan ...
0,1 l/kg/vrk	1 000 litraan juomavettä
0,15 l/kg/vrk	1 500 litraan juomavettä
0,2 l/kg/vrk	2 000 litraan juomavettä
0,25 l/kg/vrk	2 500 litraan juomavettä

Kana:

Tarvittava laimennustilavuus (litraa juomavettä) per 150 g eläinlääkevalmistetta lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\frac{\text{Laimennukseen tarvittava vesimäärä (l) / 150 g eläinlääkevalmistetta}}{2\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / lintu}]} = \frac{\text{keskimääräinen yhden linnun elopaino (kg)}}{2\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / lintu}]}$$

150 g eläinlääkevalmistetta vastaa vuorokausiannosta linnuille, joiden yhteenlaskettu elopaino on 2 000 kg.

4.10 Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastalääkkeet) (tarvittaessa)

Yliannostustapauksissa sioilla voidaan havaita ulosteen koostumuksen muutos (pehmeä uloste ja/tai ripuli).

Kanoilla, jotka ovat saaneet moninkertaisesti suositellun annoksen, on havaittu umpisuolen laajentumia ja umpisuolen poikkeavaa sisältöä.

Tahattomissa yliannostustapauksissa hoito on lopetettava ja aloitettava uudelleen käyttäen suositeltua annosta.

4.11 Varoaika

Sika:

Teurastus: nolla vuorokautta.

Kana:

Teurastus: 5 vuorokautta.

Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi, mukaan lukien kannan täydentämiseen tarkoitetut linnut, joiden on tarkoitus tuottaa munia elintarvikkeeksi.

Hoidon aikana eläimiä ei saa teurastaa käytettäväksi elintarvikkeena.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti vaikuttavat infektiolääkkeet, linkosamidit.

ATCvet-koodi: QJ01FF52

5.1 Farmakodynamiikka

“*Kauppanimi (täytetään kansallisesti)*” sisältää kahta antibioottia, linkomysiiniä ja spektinomysiiniä, joiden vaikutuskirjot täydentävät toisiaan.

Linkomysiini

Linkomysiini on *Streptomyces lincolnensis* -sädesienen muodostama linkosamidiantibiootti, joka estää proteiinisynteesiä. Linkomysiini sitoutuu peptidyyli transferaasikeskuksen lähellä sijaitsevaan bakteeriribosomin 50S-alayksikköön ja estää peptidiketjun pidentymistä estämällä 50S-alayksikön muodostumista ja stimuloimalla peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista.

Linkomysiini vaikuttaa gram-positiivisiin bakteereihin, joihinkin anaerobisiin gram-negatiivisiin bakteereihin (kuten *Brachyspira hyodysenteriae*) ja mykoplasmoihin. Sillä on vain vähäinen vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta gram-negatiivisiin bakteereihin, kuten *Escherichia coli*.

Linkosamideja pidetään yleisesti bakteriostaattisina aineina, mutta vaikutus riippuu organismin herkkyydestä ja antibiootin pitoisuudesta. Linkomysiinin vaikutus voi olla joko bakterisidinen tai bakteriostaattinen.

Resistenssi linkomysiinille kehittyy usein plasmidivälitteisten tekijöiden (*erm*-geenien) koodaamien metylaasien vaikutuksesta tapahtuvan ribosomin sitoutumiskohdan muuntumisen johdosta, mikä johtaa usein ristiresistenssin kehittymiseen muille MLSb-ryhmän mikrobilääkkeille.

B. hyodysenteriae -kantojen ja mykoplasmojen osalta yleisin mekanismi on kuitenkin sitoutumiskohdan muuntuminen mutaatioiden kautta (kromosomaalinen resistenssi).

Effluksipumppujen tai inaktivoivien entsyymien vaikutuksesta johtuvaa linkomysiiniresistenssiä on myös kuvattu. Linkomysiinin ja klindamysiinin välillä on usein täydellinen ristiresistenssi.

B. hyodysenteriae -kannoille voi helposti kehittyä resistenssi linkomysiinille, ja useimpien tutkittujen isolaattien herkkyyden havaittiin heikentyneen *in vitro*.

Spektinomysiini

Spektinomysiini on aminosyklioliantibiootti, jota muodostaa *Streptomyces spectabilis*. Sillä on bakteriostaattinen vaikutus, ja se tehoaa *Mycoplasma* spp. -lajeja ja joitakin gram-negatiivisia bakteereja, kuten *E. coli*, vastaan.

Mekanismia, jonka kautta suun kautta annettu spektinomysiini vaikuttaa systeemisesti patogeeneihin heikosta imeytymisestä huolimatta, ei täysin tunneta. Vaikutus saattaa perustua osittain suoliston mikrobiflooraan kohdistuviin epäsuoriin vaikutuksiin tai metaboliittiin/metaboliitteihin kohdistuviin vaikutuksiin.

Yhden askeleen kromosomimutaation aiheuttama korkea spektinomysiiniresistenssi kehittyy monissa suolistobakteereissa (kuten *E. coli*). Plasmidivälitteinen resistenssi ei ole yhtä yleinen.

Kromosomiresistenteillä kannoilla ei ole havaittu ristiresistenssiä aminoglykosideille.

E. coli -bakteerin ja *Salmonella*-lajien MIC-jakauma vaikuttaisi olevan kaksihuippuinen, ja monien kantojen MIC-arvo on suuri. Tämä saattaa osittain kuvastaa luonnollista (sisäsyntyistä) resistenssiä.

In vitro -tutkimukset ja kliiniset tehoa koskevat tiedot osoittavat linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmän olevan tehokas *Lawsonia intracellularis* -bakteeria vastaan.

Teknisinten rajoitusten vuoksi *Lawsonia intracellularis* -lajin herkkyyttä on vaikea testata *in vitro*, ja tiedot lajikohtaisesta resistenssistä puuttuvat.

5.2 Farmakokinetiikka

Linkomysiini

Suun kautta annettu linkomysiini imeytyy nopeasti sialla. Kun sioille annettiin kerta-annos linkomysiinihydrokloridia suun kautta annostasoilla 22, 55 ja 100 mg/kg, linkomysiiniä oli seerumissa vielä 24–36 tunnin ajan kuluttua annosta. Pitoisuudet olivat annosriippuvaisia. Huippupitoisuudet seerumissa havaittiin 4 tunnin kuluttua annosta. Samanlaisia tuloksia saatiin annettaessa sioille kerta-annoksena suun kautta 4,4 ja 11,0 mg/kg. Huippupitoisuus ilmeni 4 tunnin kuluttua, ja pitoisuuksia oli määritettävissä vielä 12–16 tunnin kuluttua annosta. Biologisen hyötyosuuden määrittämiseksi sioille annettiin 10 mg/kg linkomysiiniä kerta-annoksena. Suun kautta otetusta linkomysiinistä imeytyi 53% ± 19%.

Annettaessa sioille toistuvasti linkomysiiniä suun kautta 22 mg/kg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan ei saatu viitteitä linkomysiinin kertymisestä eläimiin, eikä määritettäviä pitoisuuksia havaittu seerumissa 24 tunnin kuluttua annosta.

Sioilla tehdyissä linkomysiinin farmakokinetiikkaa selvittävissä tutkimuksissa linkomysiini oli biologisesti hyväksikäytettävissä sekä laskimoon tai lihakseen että suun kautta annettuna. Sialla eliminaation puoliintumisaika kaikilla antotavoilla oli 2,82 tuntia.

Kun “*Kauppanimi (täytetään kansallisesti)*” -valmistetta annettiin kanoille juomavedessä tavoiteannosta 50 mg/kg vastaava kokonaismäärä (linkomysiini:spektinomysiini-suhde 1:2) seitsemän perättäisen vuorokauden ajan, ensimmäisen lääkeainetta sisältävän juomavesiannoksen jälkeisen huippupitoisuuden ($C_{\max}$) laskettiin olevan 0,0631 µg/ml. $C_{\max}$ ilmeni 4 tunnin kuluttua ensimmäisen lääkevalmistetta sisältävän juomavesiannoksen antamisesta.

Spektinomysiini

Eri eläinlajeilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että vain pieni osa suun kautta annetusta spektinomysiinistä imeytyy suolistosta (alle 4–7 %). Spektinomysiini ei sitoudu proteiineihin juuri lainkaan ja se on heikosti rasvaliukoinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumbentsoaatti
Laktoosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika: “*täytetään kansallisesti*”.
Ohjeiden mukaan laimennetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia.
Lääkevalmistetta sisältävä vesi, jota ei ole käytetty 24 tunnin kuluessa, on hävitettävä.

6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet

Ei saa säilyttää yli 25 °C lämpötilassa.
Säilytä kuivassa paikassa

6.5 Pakkaustyyppi ja sisäpakkauksen kuvaus

Valkoinen HDPE-purkki, joka sisältää 150 g tai 1,5 kg jauhetta oraaliliuosta varten ja jossa on valkoinen avaamattomuuden osoittava LDPE-kansi.
Kaksinkertainen LDPE-pussi, joka sisältää 4,5 kg jauhetta, pakattu avaamattomuuden osoittavaan polypropeeniasiaan, jossa on polypropeenikansi.

6.6 Erityiset varotoimet käyttämättömien lääkevalmisteiden tai niistä peräisin olevien jättemateriaalien hävittämiselle

Käyttämättömät eläinlääkevalmisteet tai niistä peräisin olevat jättemateriaalit on hävitettävä paikallisten määräysten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täytetään kansallisesti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Täytetään kansallisesti

9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täytetään kansallisesti

MYyntiä, toimittamista ja/tai käyttöä koskeva kielto

Täytetään kansallisesti

LIITE III

MYYNTPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT TIEDOT

150 g:n tai 1,5 kg:n purkki ja 4,5 kg:n astia

1. ELÄINLÄÄKKEEN NIMI

<Kauppanimi> 222 mg/g + 444,7 mg/g jauhe sekoitettavaksi juomaveteen
linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina) / spektinomysiini (spektinomysiinisulfaattina).

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET) JA MUUT AINEET

Linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina)	222 mg/g
Spektinomysiini (spektinomysiinisulfaattina)	444,7 mg/g.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe sekoitettavaksi juomaveteen

4. PAKKAUSKOKO

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. KOHDE-ELÄINLAJI(T)

Sika, kana

6. KÄYTTÖAIHEET

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

7. ANTOTAPA JA ANTOREITTI(ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

8. VAROAIKA

Varoaika:

Sika: teurastus: nolla vuorokautta.

Kana: teurastus: 5 vuorokautta.

Ei saa käyttää linnuille, jota tuottavat tai joiden on tarkoitus tuottaa munia elintarvikkeeksi.

9. TARVITTAESSA ERITYISVAROITUS(ERITYISVAROITUKSET)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

10. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Ohjeiden mukaisesti laimennetun liuoksen käyttöaika: 24 tuntia.

Lääkevalmistetta sisältävä vesi, jota ei ole käytetty 24 tunnin kuluessa, on hävitettävä.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Älä säilytä yli 25 °C:n lämpötilassa.

Säilytä kuivassa paikassa.

12. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Hävittäminen: lue pakkausseloste.

13. MERKINTÄ "ELÄIMILLE", TOIMITTAMISLUOKITTELU SEKÄ TOIMITTAMISEN JA KÄYTÖN EHDOT JA RAJOITUKSET, JOS TARPEEN

Eläimille. Vain eläinlääkärin määräyksestä.

14. MERKINTÄ "EI LASTEN NÄKYVILLE EIKÄ ULOTTUVILLE."

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

15. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Täytetään kansallisesti

16. MYYNTILUPIEN NUMEROT

Täytetään kansallisesti

17. VALMISTAJAN ERÄNUMERO

Lot

B. PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

<Kauppanimi> 222 mg/g + 444,7 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille

1. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE SEKÄ ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAN VALMISTAJAN NIMI JA OSOITE EUROOPAN TALOUSALUEELLA, JOS ERI

Myyntiluvan haltija:

Täytetään kansallisesti

Erän vapauttamisesta vastaava valmistaja:

Täytetään kansallisesti

2. ELÄINLÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi> 222 mg/g + 444,7 mg/g jauhe juomaveteen sekoitettavaksi sioille ja kanoille.

3. VAIKUTTAVAT JA MUUT AINEET

Vaikuttavat aineet:

Linkomysiini (linkomysiinihydrokloridina)

222 mg/g

Spektinomysiini (spektinomysiinisulfaattina)

444,7 mg/g

Apuaineet:

Natriumbentsoaatti, laktoosi.

4. KÄYTTÖAIHEET

Sika

Brachyspira hyodysenteria –bakteerin ja siihen liittyvien enteristen patogeenien (*Escherichia coli*) aiheuttaman dysenterian hoitoon ja ehkäisyyn sekä *Lawsonia intracellularis* -bakteerin aiheuttaman sikojen proliferatiivisen enteropatian (ileiitti) hoitoon ja ehkäisyyn.

Sairauden esiintyminen laumassa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

Kana

Mycoplasma gallisepticum- ja *Escherichia coli* -bakteerien aiheuttaman kroonisen hengityselinsairauden hoitoon ja ehkäisyyn silloin, kun kuolleisuus sairauteen on pieni.

Sairauden esiintyminen parvessa on varmistettava ennen valmisteen käyttöä.

5. VASTA-AIHEET

Ei saa käyttää tapauksissa, joissa esiintyy yliherkkyyttä vaikuttaville aineille tai apuaineille.

Ei saa käyttää eläimille, joilla on maksan vajaatoiminta.

Linkomysiiniä sisältävää vettä tai rehua ei saa antaa kaneille, jyrsijöille (esim. chinchilla, hamsteri, marsu), hevosille tai märehijöille, sillä valmiste voi aiheuttaa vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä näille eläinlajeille.

Ei saa käyttää muniville kanoille.

6. HAITTAVAIKUTUKSET

Terveillä sioilla on havaittu ripulia tai löysiä ulosteita ja/tai peräaukon ympäröivän tulehduksen hoidon

alussa. Oireet häviävät 5–8 vuorokaudessa ilman että lääkitys lopetetaan. Ärtisyyttä/kiihtyneisyyttä, ihottumaa/kutinaa on myös havaittu harvoin. Allergiset reaktiot / yliherkkyysoireet ovat harvinaisia, mutta niitä voi ilmetä. Tällöin eläinlääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja aloitettava oireenmukainen hoito.

Haittavaikutusten esiintyvyys määritellään seuraavasti:

- hyvin yleinen (useampi kuin 1/10 eläintä saa haittavaikutuksen hoidon aikana)
- yleinen (useampi kuin 1 mutta alle 10 /100 eläintä)
- melko harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 1 000 eläintä)
- harvinainen (useampi kuin 1 mutta alle 10 / 10 000 eläintä)
- hyvin harvinainen (alle 1 / 10 000 eläintä, mukaan lukien yksittäiset ilmoitukset).

Jos havaitset vakavia vaikutuksia tai joitakin muita sellaisia vaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa, ilmoita asiasta eläinlääkärillesi.

7. KOHDE-ELÄINLAJIT

Sika, kana

8. ANNOTUS, ANTOREITIT JA ANTOTAVAT KOHDE-ELÄINLAJEITTAIN

Juomaveteen.

Suositteluvat annostukset ovat:

Sika: linkomysiiniä 3,33 mg/kg/vrk ja spektinomysiiniä 6,67 mg/kg/vrk, 7 vuorokauden ajan. Tämä vastaa 15 mg:aa jauhetta/kg/vrk 7 vuorokauden ajan.

Kana: linkomysiiniä 16,65 mg/kg/vrk ja spektinomysiiniä 33,35 mg/kg /vrk, 7 vuorokauden ajan. Tämä vastaa 75 mg:aa jauhetta/kg/vrk 7 vuorokauden ajan.

Hoito aloitetaan heti ensimmäisten oireiden ilmetessä.

Juomaveden valmisteluun tarvittava määrä eläinlääkevalmistetta määritetään eläinten elopainon ja päivittaisen vedenkulutuksen perusteella.

Oikean annostuksen varmistamiseksi eläinten keskimääräiset elopainot ja vedenkulutus on määritettävä mahdollisimman tarkasti, jotta vältetään liian pienen annoksen antaminen.

Hoidon aikana eläimille ei saa antaa muuta juomavettä kuin lääkevalmistetta sisältävää vettä. Lääkevalmistetta sisältävä vesi on hävitettävä ja korvattava uudella liuoksella päivittäin.

Jos sairastuneiden eläinten juominen vähenee merkitsevästi, parenteraalisen hoidon aloittaminen voi olla tarpeen.

Juomaveteen lisättävän eläinlääkevalmisteen tarkka määrä voidaan laskea seuraavien viitteellisten tietojen perusteella.

Sika:

Tarvittava laimennustilavuus (litraa juomavettä) per 150 g eläinlääkevalmistetta lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\frac{\text{Laimennukseen tarvittava vesimäärä (l) / 150 g eläinlääkevalmistetta}}{10\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / eläin}]} = \frac{10\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / eläin}]}{\text{keskimääräinen yhden sian elopaino (kg)}}$$

Käytettäessä valmistetta sioille 150 g vastaa vuorokausiannosta eläimille, joiden yhteenlaskettu elopaino on 10 000 kg.

Viitteellinen juomaveden kulutus on noin 0,15 l/kg/vrk. Laimennukseen tarvittava vesimäärä per 150 g eläinlääkevalmistetta on esitetty seuraavassa taulukossa.

Vedenkulutus	150 g jauhetta = 100 g antibioottia liuotetaan ...
0,1 l/kg/vrk	1 000 litraan juomavettä
0,15 l/kg/vrk	1 500 litraan juomavettä
0,2 l/kg/vrk	2 000 litraan juomavettä
0,25 l/kg/vrk	2 500 litraan juomavettä

Kana:

Tarvittava laimennustilavuus (litraa juomavettä) per 150 g eläinlääkevalmistetta lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\frac{\text{Laimennukseen tarvittava vesimäärä (l) / 150 g eläinlääkevalmistetta}}{2\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / lintu}]} = \frac{2\,000 \times [\text{keskim. päivittäinen vedenkulutus (l) / lintu}]}{\text{keskimääräinen yhden linnun elopaino (kg)}}$$

150 g eläinlääkevalmistetta vastaa vuorokausiannosta linnuille, joiden yhteenlaskettu elopaino on 2 000 kg.

9. ANNOSTUSOHJEET

Jauhe on tarkoitettu vain sekoitettavaksi juomaveteen, ja se on liuotettava veteen ennen käyttöä. Hoidon aikana eläimille ei saa antaa muuta juomavettä kuin lääkevalmistetta sisältävää vettä. Lääkevalmistetta sisältävä vesi on hävitettävä ja korvattava uudella liuksella päivittäin.

Toistuvan tai pitkäaikaisen käytön välttämiseksi tilan hoito- ja desinfiointikäytäntöjä pitää parantaa. Eläinlääkevalmisteen käytön pitää perustua eläimestä eristetyn bakteerin herkkyyismääritykseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon pitää perustua paikallisiin (alueellisiin, tilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien lääkeaineherkkyydestä.

Eläinlääkevalmisteen käyttäminen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden vastaisesti saattaa lisätä linkomysiinille ja spektinomysiinille resistenttien bakteerien yleisyyttä ja vähentää muiden samaan ryhmään kuuluvien tai samankaltaisten makrolidien tehokkuutta mahdollisen ristiresistenssin vuoksi. Diagnoosia on harkittava uudelleen, jos paranemista ei havaita 5 vuorokaudessa.

10. VAROAIKA

Sika:

Teurastus: nolla vuorokautta.

Kana:

Teurastus: 5 vuorokautta.

Ei saa käyttää linnuille, jotka tuottavat munia elintarvikkeeksi, mukaan lukien kannan täydentämiseen tarkoitetut linnut, joiden on tarkoitus tuottaa munia elintarvikkeeksi.

Hoidon aikana eläimiä ei saa teurastaa käytettäväksi elintarvikkeena.

11. SÄILYTYSOLOSUHTEET

Ei lasten näkyville eikä ulottuville.

Älä säilytä yli 25 °C.

Säilytä kuivassa paikassa

Lääkevalmistetta sisältävä vesi, jota ei ole käytetty 24 tunnin kuluessa, on hävitettävä.

Ei saa käyttää pulloon tai pussiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ohjeiden mukaan laimennetun valmisteen kesto aika: 24 tuntia

12. ERITYISVAROITUKSET

Eritysisvaroitukset kohde-eläinlajeittain:

Monet *B. hyodysenteriae* -bakteerit ovat vastustuskykyisiä linkomysiinille, mistä voi seurata kliinisen hoidon epäonnistuminen.

Hyvän hoitokäytännön mukaisesti hoidon pitää perustua eläimestä eristetyn bakteerin herkkyysmäärittämiseen. Jos tämä ei ole mahdollista, hoidon pitää perustua paikallisiin (alueellisiin, tilakohtaisiin) epidemiologisiin tietoihin kohdebakteerien lääkeaineherkkydestä.

Eläinlääkevalmisteen käyttäminen valmisteyhteenvedossa annettujen ohjeiden vastaisesti saattaa lisätä resistenttien bakteerien kehittymisen ja valikoitumisen riskiä ja vähentää muiden makrolidihoitojen tehokkuutta mahdollisen ristiresistenssin vuoksi.

Merkittäväällä osalla *E. coli* -bakteerikannoista on suuri MIC-arvo (pienin bakteerin kasvun estävä lääkepitoisuus) linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmälle, ja kannat voivat olla kliinisesti resistenttejä, joskaan raja-arvoa ei ole määritetty.

Teknisten rajoitusten vuoksi *L. intracellularis* -bakteerin herkkyyttä on vaikea testata *in vitro*, eikä kannan vastustuskyvystä linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmää kohtaan ole tietoa.

Eläimiä koskevat erityiset varotoimet:

Suun kautta otettavat linkomysiiniä sisältävät valmisteet on tarkoitettu käytettäväksi vain sioille ja kanoille.

Lääkevalmistetta sisältävää vettä ei saa antaa muille eläimille. Linkomysiini voi aiheuttaa vaikeita ruoansulatuskanavan häiriöitä muille eläinlajeille.

Toistuvan tai pitkäaikaisen käytön välttämiseksi tilan hoito- ja desinfiointikäytäntöjä pitää parantaa.

Diagnoosia on harkittava uudelleen, jos paranemista ei havaita 5 vuorokaudessa.

Sairaan eläimen ruokahalu on heikentynyt ja juominen muuttunut. Tästä syystä vaikeasti sairaat eläimet voivat tarvita parenteraalista hoitoa.

Jauhe on tarkoitettu vain sekoitettavaksi juomaveteen, ja se on liuotettava veteen ennen käyttöä.

Erityiset varotoimenpiteet, joita eläinlääkevalmistetta antavan henkilön on noudatettava:

Henkilöiden, jotka ovat yliherkkiä linkomysiinille, spektinomysiinille tai soijarehulle, tulee välttää kosketusta eläinlääkevalmisteen kanssa. Valmisteen pölyämistä ja pölyn hengittämistä on varottava. Vältä valmisteen joutumista iholle ja silmiin.

Eläinlääkevalmistetta käsiteltäessä ja sekoitettaessa on käytettävä henkilökohtaisia suojavarusteita, kuten hyväksytyjä hengityssuojaimia (joko EN 149 -standardin mukaista kertakäyttöistä puolinaamaria tai EN 140 -standardin mukaista hengityssuojainta, jossa on EN 143 -suodatin), käsineitä ja suojalaseja.

Pese kädet ja altistunut iho saippualla ja vedellä heti valmisteen käytön jälkeen.

Jos altistumisen jälkeen ilmenee oireita, kuten ihottumaa tai jatkuvaa silmä-ärsytystä, käänny välittömästi lääkärin puoleen ja näytä pakkausselostetta tai myyntipäällystä.

Tiineys ja maidon erittyminen/imetys:

Sika

Eläinlääkevalmisteen turvallisuutta tiineyden ja maidon erittymisen / imetyksen aikana ei ole selvitetty.

Koirilla ja rotilla tehdyissä laboratoriotutkimuksissa ei ole löydetty näyttöä vaikutuksista lisääntymiseen tai sikiötoksisista tai epämuodostumia aiheuttavista vaikutuksista linkomysiiniin tai spektinomysiiniin osalta.

Linkomysiini erittyy maitoon.

Voidaan käyttää ainoastaan hoitavan eläinlääkärin tekemän hyöty-haitta-arvion perusteella.

Munivat linnut:

Kana

Ei saa käyttää munivilla linnuilla.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset:

Valmisteen sekoittamista muiden lääkevalmisteiden kanssa on yleensä vältettävä.

Linkosamidien ja makrolidien yhdistelmä on antagonistinen, mikä johtuu kilpailevasta sitoutumisesta kohdereseptoreihin. Yhteiskäyttö anesteettien kanssa voi johtaa hermo-lihasliitoksen salpaukseen.

Ei saa antaa samanaikaisesti kaoliinin tai pektiinin kanssa, sillä ne heikentävät linkomysiinin imeytymistä. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, valmisteiden annon välissä on pidettävä kahden tunnin tauko.

Yliannostus (oireet, hätätoimenpiteet, vastaläkkeet):

Yliannostustapauksissa sioilla voidaan havaita ulosteen koostumuksen muutos (pehmeä uloste ja/tai ripuli).

Kanoilla, jotka ovat saaneet moninkertaisesti suositellun annoksen, on havaittu umpisuolen laajentumia ja umpisuolen poikkeavaa sisältöä.

Hoito on oireenmukaista. Tahattomissa yliannostustapauksissa hoito on lopetettava ja aloitettava uudelleen käyttäen suositeltua annosta.

Yhteensopimattomuudet:

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, eläinlääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden eläinlääkevalmisteiden kanssa.

13. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMÄN VALMISTEEN TAI JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI

Käyttämättä jäänyt valmiste toimitetaan hävitettäväksi apteekkiin tai ongelmajätelaitokselle.

14. PÄIVÄMÄÄRÄ, JOLLOIN PAKKAUSSELOSTE ON VIIMEKSI HYVÄKSYTTY

Täytetään kansallisesti.

15. MUUT TIEDOT

Farmakodynamiikka

Linkomysiini on *Streptomyces lincolnensis* -sädesienen muodostama linkosamidiantibiootti, joka estää proteiinisynteesiä. Linkomysiini sitoutuu peptidyyli transferaasikeskuksen lähellä sijaitsevaan bakteeriribosomin 50S-alayksikköön ja estää peptidiketjun pidentymistä estämällä 50S -alayksikön muodostumista ja stimuloimalla peptidyyli-tRNA:n dissosiaatiota ribosomista.

Linkomysiini vaikuttaa gram-positiivisiin bakteereihin, joihinkin anaerobisiin gram-negatiivisiin bakteereihin (kuten *Brachyspira hyodysenteriae*) ja mykoplasmoihin. Sillä on vain vähäinen vaikutus tai ei lainkaan vaikutusta gram-negatiivisiin bakteereihin, kuten *Escherichia coli*.

Linkosamideja pidetään yleisesti bakteriostaattisina aineina, mutta vaikutus riippuu organismin

herkkyystä ja antibiootin pitoisuudesta. Linkomysiinin vaikutus voi olla joko bakterisidinen tai bakteriostaattinen.

Resistenssi linkomysiinille kehittyy usein plasmidivälitteisten tekijöiden (*erm*-geenien) koodaamien metylaasien vaikutuksesta tapahtuvan ribosomin sitoutumiskohdan muuntumisen johdosta, mikä johtaa usein ristiresistenssin kehittymiseen muille MLSb-ryhmän mikrobilääkkeille.

B. hyodysenteriae -kantojen ja mykoplasmojen osalta yleisin mekanismi on kuitenkin sitoutumiskohdan muuntuminen mutaatioiden kautta (kromosomaalinen resistenssi).

Effluksipumppujen tai inaktivoivien entsyymien vaikutuksesta johtuvaa linkomysiiniresistenssiä on myös kuvattu. Linkomysiinin ja klindamysiinin välillä on usein täydellinen ristiresistenssi.

B. hyodysenteriae -kannoille voi helposti kehittyä resistenssi linkomysiinille, ja useimpien tutkittujen isolaattien herkkyden havaittiin heikentyneen *in vitro*.

Spektinomysiini

Spektinomysiini on aminosyklioliantibiootti, jota muodostaa *Streptomyces spectabilis*. Sillä on bakteriostaattinen vaikutus, ja se tehoaa *Mycoplasma* spp. -lajeja ja joitakin gram-negatiivisia bakteereja, kuten *E. coli*, vastaan.

Mekanismeja, jonka kautta suun kautta annettu spektinomysiini vaikuttaa systeemisesti patogeeneihin heikosta imeytymisestä huolimatta, ei täysin tunneta. Vaikutus saattaa perustua osittain suoliston mikrobiflooraan kohdistuviin epäsuoriin vaikutuksiin tai metaboliittien/metaboliitteihin kohdistuviin vaikutuksiin.

Yhden askeleen kromosomimutaation aiheuttama vaikea spektinomysiiniresistenssi kehittyy monissa suolistobakteereissa (kuten *E. coli*). Plasmidivälitteinen resistenssi ei ole yhtä yleinen.

Kromosomiresistenteillä kannoilla ei ole havaittu ristiresistenssiä aminoglykosideille.

E. coli -bakteerin ja *Salmonella*-lajien MIC-jakauma vaikuttaisi olevan kaksihuippuinen, ja monien kantojen MIC-arvo on suuri. Tämä saattaa osittain kuvastaa luonnollista (sisäsyntyistä) resistenssiä.

In vitro -tutkimukset ja kliiniset tehoa koskevat tiedot osoittavat linkomysiinin ja spektinomysiinin yhdistelmän olevan tehokas *Lawsonia intracellularis* -bakteeria vastaan.

Teknisinten rajoitusten vuoksi *Lawsonia intracellularis* -lajin herkkyttä on vaikea testata *in vitro*, ja tiedot lajikohtaisesta resistenssistä puuttuvat.

Farmakokinetiikka

Linkomysiini

Suun kautta annettu linkomysiini imeytyy nopeasti sialla. Kun sioille annettiin kerta-annos linkomysiinihydrokloridia suun kautta annostasioilla 22, 55 ja 100 mg/kg, linkomysiiniä oli seerumissa vielä 24–36 tunnin ajan kuluttua annosta. Pitoisuudet olivat annosriippuvaisia. Huippupitoisuudet seerumissa havaittiin 4 tunnin kuluttua annosta. Samanlaisia tuloksia saatiin annettaessa sioille kerta-annoksena suun kautta 4,4 ja 11,0 mg/kg. Huippupitoisuus ilmeni 4 tunnin kuluttua, ja pitoisuuksia oli määritettävissä vielä 12–16 tunnin kuluttua annosta. Biologisen hyötyosuuden määrittämiseksi sioille annettiin 10 mg/kg linkomysiiniä kerta-annoksena. Suun kautta otetusta linkomysiinistä imeytyi $53 \% \pm 19 \%$.

Annettaessa sioille toistuvasti linkomysiiniä suun kautta 22 mg/kg vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan ei saatu viitteitä linkomysiinin kertymisestä eläimiin, eikä määritettäviä pitoisuuksia havaittu seerumissa 24 tunnin kuluttua annosta.

Sioilla tehdyissä linkomysiinin farmakokinetiikkaa selvittävissä tutkimuksissa linkomysiini oli biologisesti hyväksikäytettävissä sekä laskimoon tai lihakseen että suun kautta annettuna. Sialla eliminaation puoliintumisaika kaikilla antotavoilla oli 2,82 tuntia.

Kun "Kauppanimi (täytetään kansallisesti)" -valmistetta annettiin kanoille juomavedessä tavoiteannosta 50 mg/kg vastaava kokonaismäärä (linkomysiini:spektinomysiini-suhde 1:2) seitsemän perättäisen vuorokauden ajan, ensimmäisen lääkeainetta sisältävän juomavesiannoksen jälkeisen huippupitoisuuden ($C_{\max}$) laskettiin olevan 0,0631 µg/ml. $C_{\max}$ ilmeni 4 tunnin kuluttua ensimmäisen lääkevalmistetta sisältävän juomavesiannoksen antamisesta.

Spektinomysiini

Eri eläinlajeilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että vain pieni osa suun kautta annetusta spektinomysiinistä imeytyy suolistosta (alle 4–7 %). Spektinomysiini ei sitoudu proteiineihin juuri lainkaan ja se on heikosti rasvaliukoinen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole markkinoilla.

Lisätietoja tästä eläinlääkevalmisteesta saa myyntiluvan haltijan paikalliselta edustajalta.