

Prilog I

Lista imena, farmaceutskih oblika, jačina veterinarsko medicinskog proizvoda, vrste životinja, putevi primjene, podnosiitelji / nositelji odobrenja za stavljanje u promet u zemljama članicama

Zemlja članica EU / EEA	Podnositelji / nositelji odobrenja za stavljanje u promet	Ime	INN	Jačina	Farmaceutski oblik	Put primjene	Vrste životinja
Austrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austrija	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	Prašak za oralnu otopinu	Svinje pilići	Oralna primjena/kroz usta
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje pilići	Oralna primjena/kroz usta
Bugarska	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	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	Prašak za oralnu otopinu	Svinje perad – kokoši, pilići i pure	Oralna primjena/kroz usta
Cipar	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grčka	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Pilići	Oralna primjena/kroz usta
Češka Republika	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Češka Republika	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje pilići	Oralna primjena/kroz usta
Danska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finska	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za otapanje u vodi za piće	Svinje pilići	Oralna primjena/kroz usta
Estonija	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje perad (brojleri)	Oralna primjena/kroz usta

Francuska	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francuska	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje	Oralna primjena/kroz usta
Njemačka	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Njemačka	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	Prašak	Svinje pilići (brojleri, kokice) pure	Oralna primjena/kroz usta
Grčka	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grčka	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Pilići (brojleri)	Oralna primjena/kroz usta
Hrvatska	Pfizer Croatia d.o.o., Zagreb, Hrvatska	LINCO-SPECTIN 100	Linkomicin i spektinomicin	linkomicin klorid 222 mg i spektinomicin sulfat 445 mg	Prašak za peroralnu otopinu	Svinja, kokoši (tovni pilići, pilenke), purani (purići)	Prašak za peroralnu otopinu
Mađarska	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Mađarska	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	Prašak za oralnu otopinu	Svinje pilići pure	Oralna primjena/kroz usta

Irska	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irska	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	Prašak za oralnu otopinu. Blijedo žuti do svjetlo smeđi prašak.	Svinje i perad (ne nesilice)	Svinje: Linco- Spectin 100 topivi prašak je formuliran za primjenu putem vode za piće. Svakog dana treba pripremiti novu otopinu. Perad: za primjenu putem vode za piće.
Italija	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italija	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	Oralani prašak za primjenu u void za piće	Svinje pilići	Oralna primjena/kroz usta
Latvija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ujedinjeno Kraljevstvo	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Topivi prašak za oralnu otopinu	Svinje perad	Oralna primjena/kroz usta
Litva	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Topivi prašak	Svinje perad (ne nesilice)	Oralna primjena/kroz usta
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje perad	Oralna primjena/kroz usta
Nizozemska	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemska	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oralni prašak	Svinje perad, jaja nisu za ljudsku upotrebu	Oralna primjena/kroz usta

Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Poljska	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	Prašak za oralnu otopinu	Svinje pilići pure patke golubovi	Oralna primjena/kroz usta
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	Oralni prašak	Svinje perad (brojleri, kokice i pure)	Oralna primjena/kroz usta
Rumunjska	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ujedinjeno Kraljevstvo	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Topivi prašak	Svinje pilići pure	Oralna primjena/kroz usta
Slovačka Republika	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Češka republika	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje perad	Oralna primjena/kroz usta
Slovenija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje perad	Oralna primjena/kroz usta
Španjolska	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španjolska	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Opralni prašak	Svinje perad	Oralna primjena/kroz usta

Ujedinjeno Kraljevstvo	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Ujedinjeno Kraljevstvo	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašak za oralnu otopinu	Svinje perad	Svinje: za primjenu putem vode za piće. Perad: za primjenu putem vode za piće kao jedini izvor pitke vode dok se ne popije, nakon toga ako je potrebno do kraja dana davati vodu bez medicinskih dodataka.
------------------------	--	---	-----------------------------	--	-----------------------------	-----------------	--

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za dopunu sažetka opisa svojstava VMP-a, etikete i upute o VMP-u

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene VMP-a Linco-Spectin 100 i povezanih naziva (vidjeti Prilog I.)

1. Uvod

Linco-Spectin 100 je prašak za oralnu otopinu koji sadrži 33,3 g linkomicina (kao linkomicin-hidroklorid) i 66,7 g spektinomicina (kao spektinomicin-sulfat) u pakiranjima po 150 g. Linkomicin je linkozamidni antibiotik, koji je usko povezan s antimikrobnim lijekovima makrolidom i streptograminom B. Inhibira sintezu proteina vezujući se na 50S bakterijsku ribosomsku podjedinicu. Uglavnom djeluje protiv gram-pozitivnih bakterija i obveznih anaeroba, te protiv mikoplazmi. Linkomicin se dobro distribuira u tkiva i poznato je da proizvodi visoke unutarstanične koncentracije. Spektinomicin je klasificiran kao aminociklitolan antibiotik, koji je blizak aminoglikozidima. Inhibira sintezu proteina tako što se vezuje na 30S ribosomsku podjedinicu. Spektar djelovanja spektinomicina uključuje mikoplazme, aerobne gram-negativne bakterije i gram-pozitivne koke. Spektinomicin se slabo apsorbira u gastrointestinalnom traktu i ne ulazi u membrane.

Dana 28. rujna 2012. godine, Belgija je poslala obavijest o upućivanju u skladu sa člankom 34. stavkom 1. Direktive 2001/82/EZ, s izmjenama, CVMP-u/Europskoj agenciji za lijekove za Linco-Spectin 100 i njegove povezane nazive. Belgija je uputila predmet zbog različitih nacionalnih odluka koje su donijele države članice, što je rezultiralo razlikama u informacijama o proizvodu za VMP Linco-Spectin 100 i njegove povezane nazive.

Glavna područja neslaganja u pogledu postojećih informacija o proizvodu su:

- ciljne vrste;
- indikacije;
- doziranje;
- razdoblja karencije.

2. Rasprava o dostupnim podacima

Svinje

Indikacija za svinjsku dizenteriju koju uzrokuje *Brachyspira hyodysenteriae* i povezanim patogenima dostavljena je potkrijepljena pregledom literature i starim vlasničkim podacima o *in vitro* osjetljivosti, novoprovedenim MIC ispitivanjem *B. hyodysenteriae* i starim kliničkim ispitivanjima.

Literatura i stari vlasnički podaci o *in vitro* osjetljivosti potvrđuju da je raspon ukupne minimalne inhibitorske koncentracije linkomicina za *B. hyodysenteriae* vrlo širok, a populacijske vrijednosti za MIC₅₀ i MIC₉₀ vrlo su visoke. U novom MIC ispitivanju pomoću 25 izolata iz Belgije ostvaren je raspon MIC za linkomicin-spektinomicin od 1:2 do 32:64 µg/ml, s MIC₅₀ od 16:32 te s MIC₉₀ od 32:64 µg/ml, što ukazuje na to da bakterije spremno stječu rezistentne determinante. Pringle *et al.* (2012.)¹ predložili su epidemiološku graničnu vrijednost od >1 µg/ml za linkomicin, s kojom je 90 do 100% izolata klasificirano kao „otporan *in vitro*“. Iz navedenih razloga, usprkos činjenici da dostupni podaci ne dokazuju negativnu evoluciju tijekom vremena, ne može se isključiti da rezultati dobiveni u starim kliničkim ispitivanjima provedeni u trenutku razvoja proizvoda ne prikazuju kliničku djelotvornost u modernim izbijanjima svinjske dizenterije. No, nije utvrđena precizna klinička prijelomnica, te se na temelju dostavljenih podataka čini da *in vitro* osjetljivost nije u korelaciji s kliničkom djelotvornošću. Nisu dostavljeni noviji klinički podaci u prilog ovoj tvrdnji. Razlika može biti povezana sa činjenicom da

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.

različite crijevne bakterije mogu doprinijeti patogenezi bolesti, a djelotvornost se može dobiti u sojevima s relativno visokim MIC vrijednostima uslijed visoke lokalne antimikrobne koncentracije u crijevima. Spektinomycin nema značajno kliničko djelovanje na *B. hyodysenteriae*. Nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet nagađa da spektinomycin može imati djelovanje na povezane patogene povezane sa svinjskom dizenterijom. No, takvo djelovanje nije formalno demonstrirano *in vivo* na specifičnim patogenima.

Podaci o *in vitro* osjetljivosti za sojeve *Escherichia coli* i *Salmonella* nisu dovoljno iscrpni, no sadržavali su podatke iz novo provedene dobre laboratorijske prakse (DLP) koja je u skladu s paneuropskim MIC ispitivanjem koje je obuhvatilo 100 izolata *E. coli* i 100 izolata *Salmonella* iz kliničkih slučajeva. U ovom ispitivanju raspon MIC-a bio je od 4:8 µg/ml do ≥256:512, s visokim vrijednostima MIC₉₀ od >256 µg/ml za spektinomycin i naizgled bimodalnom distribucijom. To je indikativno za značajni raspon otpornosti visoke razine, iako čvrsta klinička prijelomnica nije utvrđena, što bi moglo biti djelomično povezano s prirodnom rezistencijom na ove bakterijske vrste.

Klinička djelotvornost u predloženom režimu doziranja od 10 mg/kg tjelesne težine tijekom 7 dana u slučaju svinjske dizenterije podržana je dvama dupliciranim istraživanjima u laboratorijskim uvjetima, te dvama terenskim kliničkim ispitivanjima. Ova ispitivanja nisu bila u skladu s dobrim laboratorijskim praksama niti dobrim kliničkim praksama, a ciljni klinički i bakteriološki uvjeti nisu bili dobro definirani u izvješćima o ispitivanjima. Također ciljni uvjet u jednom terenskom ispitivanju bila je kombinirana crijevna i respiratorna infekcija koja je obuhvaćala sojeve *Salmonella* i *Mycoplasma*, što nije značajno povezano s traženom indikacijom. Kombinacija linkomicina - spektinomicina također se pokazala djelotvornijom u odnosu na svaku pojedinačnu djelatnu tvar. Iako su u neuvedenim ispitivanjima doze izražene kao koncentracije u vodi za piće tako da se stvarne doze u smislu mg/kg tjelesne težine mogu samo procjenjivati, zaključeno je da su procijene dovoljno blizu preporučenom režimu. Nadalje, usklađeni režim doziranja jest onaj preporučen u velikoj većini država članica.

Uzimajući u obzir sve podatke, CVMP smatra da se ova indikacija može zadržati.

U prilog indikacije za proliferativnu enteropatiju uzrokovanu bakterijom *Lawsonia intracellularis*, dostavljen je pregled literature o podacima *in vitro* osjetljivosti, kao i dva starija ispitivanja kliničke djelotvornosti.

Rezultati MIC podataka iz literature, koji se odnose samo na nekolicinu izolata, načelno indiciraju visoke MIC vrijednosti kako za linkomicin tako i za spektinomycin. Nema utvrđene kliničke prijelomnice.

U ispitivanju provokacije sukladno DLP-u, svinje su liječene preporučenom dozom od 10 mg/kg tjelesne težine, no tijekom 21 dana umjesto 7 dana. Kombinacija je pokazala korisno djelovanje s obzirom na smanjivanje lezija i zootehničke krajnje točke, a bakterijsko ljuštenje je u potpunosti zaustavljeno. Kombinacija je bila uspješnija od monoterapije linkomicinom. U slučaju multicentričnog terenskog ispitivanja sukladnog DLP-u, svinje su liječene na temelju preporuka, a liječenje VMP-om Linco-Spectin 100 tijekom 7 i 14 dana bilo je djelotvorno za liječenje ileitisa u svinja; nisu utvrđene koristi od liječenja svinja koje su bolovala od ileitisa dulje od 7 dana.

Iako dostupni ograničeni podaci ukazuju da je *in vitro* djelovanje djelatne tvari protiv *L. intracellularis* slabo, uzimajući u obzir dobro utvrđenu primjenu proizvoda u EU-u te da farmakoviligancijska izvješća ne dokazuju da bilo kojem od izvješća nedostaje djelotvornosti, može se argumentirati da klinička situacija ne korelira izravno s kliničkom djelotvornošću proizvoda. Razlog tomu može biti kombinacija unutarstaničnog i izvanstaničnog djelovanja linkomicina odnosno spektinomicina. Nadalje, *L. intracellularis*, poput *Brachyspira* spp. i drugih atipičnih organizama crijeva vjerojatno ovisi o stanjima u crijevima koja su ovisna o drugim bakterijama.

Uzimajući u obzir sve podatke, mišljenje je CVMP-a da se ova indikacija može prihvatiti.

Predložena karencija u trajanju od 0 dana bila je dobro potkrijepljena ispitivanjem rezidua u slučaju kada su svinje tretirane primjenom predloženog usklađenog režima doziranja od 10 mg/kg tjelesne težine/danu tijekom 7 dana, te CVMP istu smatra prihvatljivom.

Uzimajući u obzir opseg postupka upućivanja provedenog u skladu sa člankom 34., predložena indikacija za *L. intracellularis* u svinja smatra se prihvatljivom. U vezi s *B. hyodysenteriae*, uključujući i već spomenute točke, identificirano je nekoliko problema:

- čini se da su svi autori suglasni kako postoji raširena rezistencija bakterije *B. hyodysenteriae* na linkomicin, iako nema dostupne kliničke prijelomnice, te nije poznato u kojoj su mjeri sojevi s povišenim MIC-ovima klinički rezistentni;
- nema novih kliničkih ispitivanja, terenskih ispitivanja niti publikacija koje potvrđuju djelotvornost kombinacije linkomicina i spektinomicina protiv modernih izbijanja svinjske dizenterije na temelju trenutno odobrenih režima doziranja.

No, CVMP je zaključio da se indikacija za *B. hyodysenteriae* treba zadržati, uzimajući u obzir opseg ovog postupka upućivanja u skladu sa člankom 34.

Bez obzira na navedeno, u sažetak opisa svojstava VMP-a (SPC) potrebno je uvrstiti jasno upozorenje vezano uz mogućnost neuspješnog liječenja uslijed klinički rezistentnih sojeva u *B. hyodysenteriae* i povezane enterobakterije (*E. coli*) u dio 4.4. - Posebna upozorenja za svaku ciljnu vrstu. Također, u dio 5.1. - Farmakodinamička svojstva treba dodati informacije o raširenoj smanjenoj osjetljivosti u bakterije *B. hyodysenteriae* i vezano uz bimodalnu distribuciju u *E. coli*. Podjednako, u prethodno spomenute dijelove SPC-a treba uvrstiti informacije o nedostatku podataka o razvoju rezistencije u bakterije *L. intracellularis*.

Pilići

Indikacija za kroničnu respiratornu bolest (KRB) povezana s bakterijom *Mycoplasma gallisepticum* i *E. coli* podržana je s dva novija MIC ispitivanja i starijim MIC podacima iz literature. Nadalje, uz starija eksperimentalna i terenska, klinička ispitivanja djelotvornosti, dostavljeno je novije vlasničko ispitivanje provokacije, u kojem je korišteno ukupno 210 pilića za testiranje djelotvornosti VMP-a protiv infekcija induciranih bakterijom *E. coli* i/ili *M. gallisepticum*.

U predloženom usklađenom SPC-u izbrisane su sve reference na profilaktično liječenje, što je potvrdio CVMP.

Uz podatke o *in vitro* osjetljivosti za *M. gallisepticum*, provedeno je novo MIC ispitivanje kombinacije linkomicina i spektinomicina (omjer 1:2) na 60 izolata, te je dokazan omjer MIC-a od [0.25:0.5 – 8:16 µg/ml], i vrijednosti MIC₅₀/MIC₉₀ od 0.5:1 odnosno 2:4 µg/ml. Ukupno, uzimajući u obzir i starije podatke iz literature, relativno uski rasponi MIC-a i niske vrijednosti MIC₅₀ i MIC₉₀, zajedno s monomodalnom distribucijom indikativne su za niske razine rezistencije, za koje se čini da se ne razvijaju. Kombinacija može imati sinergijsko djelovanje u bakterija *Mycoplasma*, no klinički značaj nije istražen.

U slučaju *E. coli*, novo provedeno paneuropsko MIC ispitivanje, koje je obuhvatilo 67 pilećih izolata i 33 puranska izolata, dokazalo je široki MIC raspon (od 2:4 do ≥256:512 µg/ml), visoke vrijednosti spektinomicina MIC₉₀ (256 µg/ml) i bimodalnu distribuciju. Općenito, i uzimajući u obzir starije podatke iz literature, predložena je stopa kliničke rezistencije od najmanje 10%, što može biti rezultat i djelomično prirodne otpornosti. No, ponovno nije utvrđena čvrsta prijelomnica. Nema dokaza da se ova situacija razvija.

Na temelju farmakokinetičkih svojstava spektinomicina poznato je da su se samo zanemarive količine apsorbiraju u crijevima te da nakon peroralne primjene niti u jednom slučaju koncentracije u krvi ne

dosežu koncentracije MIC-a unutar respiratornog trakta pilića. Nadalje, spektinomycin je polaran te ne prolazi uistinu kroz membrane i ne distribuira se u unutarstaničnom prostoru. Na temelju *in vitro* testova postavljena je hipoteza da je metabolit ili proizvod razgradnje spektinomycina proizveden u crijevima, te da je dosegnuo mjesto infekcije i da interferira s prijanjanjem bakterije *E. coli* na respiratornu sluznicu, no ova hipoteza nije potvrđena (Goren *et al.*, 1988)². Stoga, nije jasna vrijednost kombiniranog VMP-a za ovu indikaciju u usporedbi s monoterapijskim VMP-om (primjerice linkomicinom).

Nekoliko starijih laboratorijskih ispitivanja provokacije dokazalo je djelotvornost kombinacije protiv eksperimentalnih inokulacija s bakterijom *Mycoplasma spp.* i/ili *E. coli* u pilića. Djelotvornost se učinila boljom nego u slučaju monoterapije linkomicinom, te neznatno boljom nego u slučaju monoterapije spektinomycinom. No, primijenjeni režimi doziranja bili su vrlo nejasni te je raspon mogao biti od predložene doze od 50 mg/kg tjelesne težine/dan do navise odobrene doze 150 mg/kg tjelesne težine. U novo dostavljenom ispitivanju provokacije provedenom u skladu s DKP-om, proizvod se koristio u dozi od 50 mg/kg/danu tijekom 7 dana te se pokazao djelotvornim u smanjivanju kliničkih znakova i lezija povezanih s eksperimentalnom infekcijom bakterijom *E. coli* i/ili *M. gallisepticum* u pilića, iako je stopa bakterijskog reisolata bila vrlo visoka - i njegovo smanjenje nije bilo statistički značajno za *E. coli* - i MIC vrijednosti za nedjelotvorne sojeve bile su također u samom donjem području vrijednosti utvrđenih u MIC ispitivanju. Ovo je ispitivanje bilo jedina formalna demonstracija koristi doze od 50 mg/kg tjelesne težine, a dobivena provokacija bila je samo blaga do umjerena, bez uočene smrtnosti.

Starija terenska ispitivanja uobičajeno su koristila režime doziranja od 150 mg/kg tjelesne težine u prvoj fazi nakon čega je slijedila doza od 50 mg/kg tjelesne težine u drugoj fazi. Zaključeno je da ova ispitivanja nisu previše relevantna jer su se usredotočila na sistemsku profilaksu i zootehničke/ekonomske krajnje točke. Usklađena doza od 50 mg/kg tjelesne težine je ukupno najmanja odobrena doza u nacionalnim odobrenjima i najčešća preporuka za samo liječenje.

Budući da se spektinomycin slabo apsorbira u gastrointestinalnom traktu i ne prolazi kroz membrane, njegova se djelotvornost može povezati s barem djelomičnim do nespecifičnim djelovanjem na crijevnu floru ili na djelovanje metabolita.

Nadalje, uočena je dugoročna primjena proizvoda i odsutnost prijavljenog nedostatka djelotvornosti u farmakovigilancijskim podacima.

Karencija je poduprijeta ispitivanjem u kojem su pilići liječeni dozom od 500 mg/kg tjelesne težine tijekom prvog tjedna života i dozom od 60 mg/kg tijekom trećeg tjedna života. Kontrola deplecije provedena je samo nakon druge faze. Predložena je karencija u trajanju od 5 dana. CVMP smatra ovo razdoblje dostatnim u slučaju kada se pilići liječe primjenom predloženog usklađenog režima doziranja od 50 mg/kg tjelesne težine/dana tijekom 7 dana.

Nakon cjelokupne ocjene u kontekstu usklađivanja već odobrenog proizvoda, te zbog razloga koji su navedeni niže u tekstu, CVMP smatra da se doza od 50 mg/kg tjelesne težine tijekom 7-dnevne primjene može prihvatiti kao usklađena doza u pilića:

- doza od 50 mg/kg tjelesne težine je najčešća preporuka za „liječenje” u predmetnim SPC-ovima. U nekoliko drugih SPC-ova, doza je izražena kao koncentracija vode za piće što čini otprilike 50 mg/kg tjelesne težine u značajnom dijelu životinja;
- U novo provedenom kliničkom ispitivanju djelotvornosti, proizvod je jasno rezultirao poboljšanjima u kliničkim znakovima KRB-a i smanjivanjem razmjera bakterijske invazije. To je bilo jedino

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

dostupno ispitivanje u kojem je jasno dokazano da je doza od 50 mg/kg tjelesne težine korisna u kontekstu liječenja, iako je provokacija bila blaga (primjerice nema zabilježene smrtnosti);

- rezistencija na predmetne spojeve u ciljne bakterije nije pokazala nepovoljnu evoluciju tijekom vremena te nema veće zabrinutosti u odnosu na druge spojeve koji se slično koriste;
- štetan pomak u primjeni drugih molekula koji se smatra značajnijim za javno zdravstvo (primjerice fluorkinolona) može nastupiti u slučaju karencije u pilića.

Stoga je CVMP zaključio da treba zadržati indikaciju u pilića, no potrebno ju je prilagoditi kako slijedi: „Za liječenje i prevenciju KRB-a uzrokovanog bakterijama *Mycoplasma gallisepticum* i *E. coli*, povezanim s niskom stopom smrtnosti. Prisutnost bolesti u jatu mora se utvrditi prije primjene proizvoda. ”

3. Ocjena omjera koristi i rizika

Uvod

Ova ocjena omjera koristi i rizika provedena je u kontekstu članka 34. Direktive 2001/82/EC, koja u aktualnom postupku ima svrhu postizanja usklađivanja uvjeta odobrenja za VMP Linco-Spectin 100 (i povezane nazive) na razini EU-a. Upućivanje rezultira potpunim usklađivanjem informacija o proizvodu. Ova se evaluacija usredotočila na pitanja u vezi s usklađivanjem koja mogu promijeniti omjer koristi i rizika.

Linco-Spectin 100 (i povezani nazivi) je prašak za primjenu u vodi za piće koji sadrži djelatne tvari linkomicin (222 mg/g) i spektinomicin (444.7 mg/g). Odobren je u 24 država članica EU-a. Prvo odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdano je 1972. godine.

Ocjena koristi

Izravne koristi

Svinje

Proizvod se koristi u predloženim indikacijama (svinjska dizenterija i proliferativna enteropatija) tijekom nekoliko desetljeća u mnogim državama članicama EU-a, na temelju komplementarnog spektra djelovanja linkomicina i spektinomicin na primarne patogene *B. hyodysenteriae* i *L. intracellularis*, te potencijalno povezane crijevne patogene kao što je *E. coli*.

Klinička djelotvornost u svinjske dizenterije u režimu doziranja približno jednakom preporučenom usklađenom režimu od 10 mg/kg tjelesne težine tijekom 7 dana podržana je starijim laboratorijskim i terenskim kliničkim ispitivanjima, usprkos činjenici da ova ispitivanja nisu u skladu s DLP-om niti DKP-om, te da klinički i bakteriološki kriteriji za uvrštavanje nisu uvijek bili precizno definirani u izvješćima ispitivanja. Dokazano je da su linkomicin i spektinomicin djelotvorniji od svake zasebne tvari.

Klinička djelotvornost protiv proliferativne enteropatije poduprijeta je jednim laboratorijskim ispitivanjem provedenim u skladu s DLP-om i jednim multicentričnim terenskim ispitivanjem provedenim u skladu s DKP-om, izuzetak predstavlja laboratorijsko ispitivanje kada su životinje bile liječene 21 dan. Dokazano je da je kombinacija djelotvornija u odnosu na monoterapiju linkomicinom. U ispitivanju provokacije činilo se da je bakterijska infekcija iskorijenjena.

Podaci dostupni u literaturi ukazuju da se smanjena osjetljivost u slučaju *B. hyodysenteriae* može prevladati u određenoj mjeri velikim koncentracijama koje se primjenjuju lokalno. Usprkos slabom *in vitro* djelovanju aktivnih tvari kojima se suzbija *L. intracellularis*, kombinacija može biti djelotvorna uslijed kombiniranog unutarstaničnog i izvanstaničnog djelovanja linkomicina odnosno spektinomicina.

Nadalje, na djelotvornost mogu utjecati stanja utvrđena u crijevima drugih povezanih crijevnih bakterija.

Farmakovigilancijska izvješća nisu prijavila nedostatak djelotvornosti VMP-a Linco-Spectin 100 u slučaju preporučenih usklađenih indikacija u svinja.

Pilići

U pilića je proizvod već indiciran u mnogim državama članicama za liječenje KRB-a kojeg uzrokuje *Mycoplasma* i/ili *E. coli*. Najčešća preporuka doziranja za liječenje je 50 mg/kg tjelesne težine/dan. Nekoliko SPC-ova preporučilo je 150 mg/kg tjelesne težine, a pojedini drugi navode samo koncentraciju u vodi, što odgovara tjelesnoj težini od otprilike 50 mg/kg.

Iako mehanizam djelovanja na sistemskoj razini spektinomicina koji se primjenjuje oralno nije pojašnjen, čini se da su njegove kliničke koristi i prednosti kombinacije prikazane u nekoliko starijih laboratorijskih ispitivanja provokacije. No, režimi doziranja primijenjeni u ovim ispitivanjima počivaju samo na procjenama i izgledno je da se kreću od usklađene doze od 50 mg/kg tjelesne težine/danu do barem najviše odobrene doze od 150 mg/kg tjelesne težine/danu. Provedena su starija ispitivanja u kontekstu sistemske profilakse i korišteni su dvofazni režimi doziranja; uvjeti ovih ispitivanja nisu poduprijeli predloženu dozu od 50 mg/kg tjelesne težine.

U novo dostavljenom ispitivanju provokacije provedenom u skladu sa DKP-om, dokazano je da je proizvod korišten u dozi od 50 mg/kg tjelesne težine/danu tijekom 7 dana bio učinkovitiji u smanjivanju kliničkih znakova, lezija i bakteriološke ponovne izolacije povezane s eksperimentalnom infekcijom *E. coli* i/ili *M. gallisepticum* u pilića, iako je stopa bakterijske ponovne izolacije bila visoka s nestatistički značajnim smanjenjem za *E. coli*, i MIC nedjelotvornih sojeva bio je nizak u usporedbi s većinom terenskih sojeva. Ovo je ispitivanje jedina formalna demonstracija koristi doze od 50 mg/kg tjelesne težine, a dobivena provokacija bila je samo blaga do umjerena, bez uočene smrtnosti.

Farmakovigilancijska izvješća nisu prijavila nedostatak djelotvornosti VMP-a Linco-Spectin 100 u predloženoj usklađenoj indikaciji u pilića.

Indirektne koristi

Posebice u slučaju respiratornih bolesti u pilića, dostupnost VMP-a Linco-Spectin 100 može ograničiti primjenu drugih antimikrobnih lijekova koji se smatraju kritičnijima za zdravlje životinja i ljudi, kao što s flurokinoloni.

Ocjena rizika

Budući da režim doziranja kojeg preporučuje CVMP nije povećan, a indikacije nisu proširene s obzirom na one odobrene u većini SPC-ova, ocjena tolerancije u ciljnih vrsta ne predstavlja novi problem. Starija ispitivanja tolerancije dostupna su za svinje, piliće i purane. Tolerancija je još uvijek primjereno prikazana u usklađenim tekstovima SPC-ova, i to u dijelovima 4.5 (i.) Posebne mjere opreza za primjenu u životinja, 4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost) i 4.10 Prekomjerna doza.

Također, budući da režimi doziranja i indikacije nisu prošireni, nema promjene u ocjeni sigurne primjene u korisnika.

Sigurnost korisnika ostaje osigurana preporučenim usklađenim razdobljima ustezanja u trajanju od 0 dana u svinja i 5 dana u pilića.

Preporučeni usklađeni režimi doziranja ne rezultiraju povećanim izlaganjem okoliša djelatnim tvarima.

Moguća rezistencija koja se generira primjenom linkomicina u životinja može utjecati na zdravlje životinja, uključujući putem unakrsne rezistencije s makrolidima. Rezistencija protiv makrolida i linkosamida pojavila se među životinjskim patogenima i uobičajena je u određenih vrsta. U *Brachyspira*

hyodysenteriae gotovo su svi izolati rezistentni barem u vezi s divljim tipom *in vitro* osjetljivosti. Stoga, iako se čini da nije došlo do evolucije tijekom vremena na temelju podataka dostupnih iz literature, ne može se isključiti mogućnost da rezultati dobiveni u starim kliničkim ispitivanjima provedenima u trenutku razvoja proizvoda ne prikazuju kliničku djelotvornost u modernih izbijanja svinjske dizenterije.

Iako ovaj rizik nije nedvosmisleno ocijenjen, mogućnost utjecaja na ljudsko zdravlje putem unakrsne rezistencije na klindamicin i druge tvari grupe makrolida, linkosamida i streptogramina (MLS) jest stvarnost. Ljudske i životinjske bakterije dijele iste determinante rezistencije. Rezistencija može biti izravni razlog za zabrinutost prilikom utjecaja na zoonotične patogene kao što su *Campylobacter* i *Enterococcus*, ili se može prenositi vodoravno na ljudske patogene putem mobilnih genetskih elemenata. MLS antimikrobne lijekove WHO je naveo (AGISAR, 2009)³ kao kritički važne za liječenje određenih zoonotičnih infekcija u ljudi (poput *Campylobacter* infekcija).

Mjere upravljanja ili smanjivanja rizika

Potencijalan rizik od razvoja otpornosti koji može utjecati na djelotvornost proizvoda i cjelokupno zdravlje ljudi i životinja ograničeni su:

- restrikcijom indikacija na one koje su primjereno poduprijeti podacima o djelotvornosti;
- brisanjem svih preporuka profilaktičke primjene;
- uključivanjem informacija o statusu rezistencije i upozorenjima o razboritoj primjeni vezanoj uz rezistenciju, u dijelu SPC-a 4.4. - Posebna upozorenja za sve ciljne vrste, 4.5. (i.) - Posebne mjere opreza za primjenu u životinja i 5.1. - Farmakodinamička svojstva.

Ocjena koristi i rizika

Nakon ocjene dostupnih podataka, CVMP smatra da omjer koristi i rizika za ciljne vrste svinja ostaje pozitivan. Mogući učinak na kliničku djelotvornost visoke razine *in vitro* rezistencije koja je dokazana u *B. hyodysenteriae* nije ocijenjena u posljednjim kliničkim ispitivanjima. No, u kontekstu ovog postupka upućivanja u skladu sa člankom 34., usmjerenog na usklađivanje uvjeta odobrenja već odobrenog proizvoda, smatra se da se indikacija ne smije ukloniti po toj osnovi.

U slučaju pilića, kako bi se prikazala činjenica da je samo u jednom ispitivanju formalno prikazana djelotvornost doze od 50 mg/kg protiv kliničkih znakova KRB-a i lezija, provokacija je bila blaga do umjerena bez prijavljene smrtnosti. Stoga je predložena izmjena indikacije kako slijedi:

„Za liječenje i prevenciju kronične respiratorne bolesti (KRB) koju uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli*, povezano s niskom stopom smrtnosti.

Prisutnost bolesti u jatu mora se utvrditi prije primjene proizvoda.”

Ukupan omjer koristi i rizika proizvoda za primjenu u svinja i pilića ocijenjen je pozitivnim, što je predmetom preporučenih izmjena u informacijama o proizvodu (vidjeti Prilog III.).

Razlozi za izmjenu sažetka opisa svojstava VMP-a, etikete i upute o VMP-u

Budući da:

- je CVMP zaključio kako je opseg upućivanja usklađen sa sažetkom opisa svojstava VMP-a, etikete i upute o VMP-u;

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

- je CVMP pregledao sažetak opisa svojstava VMP-a, etiketu i uputu o VMP-u koje je predložio nositelj odobrenja za stavljanje VMP-a u promet te je razmotrio sve dostavljene podatke;

CVMP je preporučio izmjenu odobrenja za stavljanje VMP-a u promet za Linco-Spectin 100 i njegove povezane nazive kako je navedeno u Prilogu I., za koji VMP su sažetak opisa svojstava VMP-a, etiketa i uputa o VMP-u navedeni u Prilogu III.

Prilog III.

Sažetak opisa svojstava VMP-a, etikete i upute za uporabu

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

< Izmišljeni naziv>, 222 mg/g + 444,7 mg/g, prašak za primjenu u vodi za piće, za svinje i kokoši

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatne tvari:

Linkomicin (u obliku linkomicinklorida)	222 mg/g
Spektinomicin (u obliku spektinomicinsulfata)	444,7 mg/g

Pomoćne tvari:

Potpuni popis pomoćnih tvari vidi u odjeljku 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za primjenu u vodi za piće

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1 Ciljne vrste životinja

Svinja i kokoš

4.2 Indikacije za primjenu, navesti ciljne vrste životinja

Svinje

Liječenje i sprječavanje dizenterije uzrokovane s *Brachyspira hyodysenteriae* i proliferativne enteropatije (ileitisa) uzrokovanog s *Lawsonia intracellularis*, u kombinaciji s drugim crijevnim patogenim bakterijama (*E. coli*).

Prije primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) treba potvrditi prisutnost bolesti u stadu.

Kokoši

Liječenje i sprječavanje kronične dišne bolesti (engl. *Chronic Respiratory Disease, CRD*) uzrokovane s *Mycoplasma gallisepticum* i *E. coli*, u okolnostima niske razine pomora.

Prije primjene VMP-a treba potvrditi prisutnost bolesti u jatima.

4.3 Kontraindikacije

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar.

VMP se ne smije primjenjivati životinjama s poremećajima funkcije jetre.

Kunićima, glodavcima (npr. činčilama, hrčcima, zamorčadi), konjima ili preživačima ne smije se dozvoliti pristup vodi ili hrani koja sadržava linkomicin. Unos linkomicina kroz usta u tih životinja može uzrokovati teške želučano-crijevne poremećaje.

VMP se ne smije primjenjivati nesilicama.

4.4 Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja

Za značajan broj sojeva *E. coli* utvrđene su velike minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za kombinaciju linkomicin-spektinomycin. Neki sojevi su se pokazali klinički rezistentnim iako vrijednosti MIK-a za rezistentne sojeve nisu određene.

Zbog tehničkih ograničenja teško je ispitati osjetljivost *L. intracellularis in vitro* te stoga podatci o rezistenciji te vrste na linkomicin i spektinomycin nisu dostupni.

4.5 Posebne mjere opreza prilikom primjene

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama

Rezistencija na linkomicin je raširena među sojevima *B. hyodysenteriae* i može dovesti do neuspješnog kliničkog liječenja.

U skladu s dobrom kliničkom praksom liječenje treba temeljiti na testu osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regija, farma) informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija.

U slučaju odstupanja od uputa za primjenu VMP-a, navedenih u Sažetku opisa svojstava, može se povećati rizik od razvoja i selekcije rezistentnih bakterija te smanjiti učinkovitosti liječenja s makrolidima zbog moguće pojave križne rezistencije.

Primjena kroz usta VMP-a koji sadržavaju linkomicin indicirana je samo u svinja i kokoši.

Drugim životinjskim vrstama ne smije se dozvoliti pristup vodi koja sadržava VMP. Linkomicin može uzrokovati teške želučano-crijeвне poremećaje u drugih životinjskih vrsta.

Ponovljenu ili dugotrajnu primjenu VMP-a treba izbjegavati tako da se poboljšaju uvjeti držanja, uzgoja i dezinfekcije.

Dijagnozu treba ponovno razmotriti ako poboljšanje nije vidljivo nakon 5 dana .

Bolesne životinje imaju smanjeni apetit i promijenjenu potrebu za unosom vode te stoga teško bolesne životinje treba liječiti parenteralno.

Ovaj prašak je namijenjen za primjenu u vodi za piće i prije primjene ga treba otopiti.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama

Osobe kojima je poznato da su preosjetljive na linkomicin ili spektinomycin trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om. Treba paziti da se prilikom primjene VMP-a ne podiže i udiše prašina.

Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom i očima.

Tijekom rada s VMP-om i njegove pripreme (miješanja) treba nositi zaštitnu opremu koja uključuje odobrene zaštitne maske protiv prašine (polumaska za jednokratnu primjenu, u skladu s europskim standardom EN 149 ili maska za višekratnu primjenu, u skladu s europskim standardom EN 140, s filterom u skladu s EN 143), rukavice i zaštitne naočale.

Neposredno nakon rada s VMP-om ruke i izložene dijelove kože treba oprati vodom i sapunom.

Ako se nakon izlaganja VMP-u pojave simptomi, kao što je osip ili dugotrajni nadražaj očiju, odmah treba potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

4.6 Nuspojave (učestalost i ozbiljnost)

Nakon početka primjene VMP-a zdravim svinjama, u nekih životinja su primijećeni proljev ili mekani feces i/ili edem perianalnog područja. Ovi simptomi su nestali unutar 5 do 8 dana bez prekida primjene VMP-a.

U manjeg broja životinja također su primijećeni razdražljivost/uzbuđenost i osip/svrbež kože. Alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti su rijetke, ali se mogu pojaviti, te zahtijevaju prekid primjene VMP-a i simptomatsko liječenje.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja pokazuju nuspojavu(e) za vrijeme trajanja tretmana)
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1 000 životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10 000 životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinja na 10 000 životinja, uključujući izolirane slučajeve).

4.7 Primjena tijekom graviditeta, laktacije ili nesenja

Svinje

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije.

Laboratorijskim pokusima na psima i štakorima nisu dokazani reproduktivni, fetotoksični ili teratogeni učinci linkomicina ili spektinomomicina.

Linkomicin se izlučuje mlijekom.

VMP treba primijeniti samo nakon procjene veterinaru o odnosu koristi/rizika.

Kokoši

VMP se ne smije primjenjivati za vrijeme nesenja.

4.8 Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija

Općenito, treba izbjegavati miješanje ovog VMP-a s drugim VMP-ima.

Linkozamidi djeluju antagonistički na makrolide i obrnuto, zbog kompeticije prilikom vezanja na ciljna mjesta. Kombinacija s anestheticima može dovesti do neuromuskularne blokade.

VMP se ne smije primjenjivati zajedno s kaolinom ili pektinom jer mogu nepovoljno utjecati na resorpciju linkomicina. Ako je primjena spomenute kombinacije neophodna, razmak između primjena VMP-a i kaolina ili pektina mora biti dva sata.

4.9 Količine koje se primjenjuju i način primjene

Za primjenu u vodi za piće.

Propisane doze:

Svinje: 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomomicina/kg tjelesne mase dnevno, tijekom 7 dana. To odgovara 15 mg praška/kg tjelesne mase dnevno tijekom 7 dana.

Kokoši: 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomomicina/kg tjelesne mase dnevno tijekom 7 dana. To odgovara 75 mg praška/kg tjelesne mase dnevno tijekom 7 dana.

Liječenje treba započeti odmah nakon pojave prvih simptoma bolesti.

Koncentracija VMP-a u vodi za piće ovisit će o tjelesnoj masi životinja i dnevnom unosu vode.

Da bi se osiguralo točno doziranje i izbjeglo subdoziranje, treba što preciznije odrediti prosječnu tjelesnu masu životinja u skupini i dnevni unos vode.

Voda s otopljenim VMP-om treba biti jedini izvor pitke vode za vrijeme liječenja. Vodu s otopljenim VMP-om koja nije popijena unutar 24 sata treba neškodljivo ukloniti.

U slučaju da je bolest praćena značajnim smanjenjem unosa vode, treba započeti parenteralno liječenje.

Za o izračun točne koncentracije VMP-a, u vodi za piće, treba koristiti sljedeće upute.

Svinje:

Da bi se odredio volumen vode za piće (u litrama), potreban za otapanje 150 g VMP-a treba koristiti sljedeću formulu:

$$\text{Volumen (L) za 150 g VMP-a} = \frac{10\,000 \times [\text{dnevni unos vode po životinji (L)}]}{\text{Prosječna tjelesna masa jedne svinje (kg)}}$$

U svinja, 150 g VMP-a odgovara propisanoj dozi za 10 000 kg tjelesne mase na dan.

Standardni unos vode varira oko 0,15 L/kg tjelesne mase dnevno. Sljedeća tablica pokazuje volumen vode u kojem treba otopiti 150 g VMP-a.

Unos vode	150 g praška = 100 g ukupne aktivnosti antibiotika, treba otopiti u...
0,1 L/kg t.m./dan	1 000 L vode za piće
0,15 L/kg t.m./dan	1 500 L vode za piće
0,2 L/kg t.m./dan	2 000 L vode za piće
0,25 L/kg t.m./dan	2 500 L vode za piće

Kokoši:

Da bi se odredio volumen vode za piće (u litrama), potreban za otapanje 150 g VMP-a, treba koristiti sljedeću formulu:

$$\text{Volumen (L) za 150 g VMP-a} = \frac{2\,000 \times [\text{dnevni unos vode po ptici (L)}]}{\text{Prosječna tjelesna masa jedne ptice (kg)}}$$

U kokoši, 150 g VMP-a odgovara propisanoj dozi za 2 000 kg tjelesne mase na dan.

4.10. Predoziranje (simptomi, hitni postupci, antidoti), ako je nužno

U slučaju predoziranja u svinja moguća je promjena konzistencije fecesa (mekani feces i/ili proljev).

U kokoši kojima je primijenjena nekoliko puta veća doza od propisane, primijećeno je povećanje slijepog crijeva ili abnormalni sadržaj u slijepom crijevu.

U slučaju nehotičnog predoziranja primjenu prekomjernih doza treba odmah prekinuti i ponovno započeti primjenu propisanih doza.

4.11. Karencija

Svinje:

Meso i jestive iznutrice: 0 dana.

Kokoši:

Meso i jestive iznutrice: 5 dana.

Nije odobrena primjena VMP-a konzumnim nesilicama, uključujući pilenke namijenjene za konzumne nesilice.

Životinje se ne smiju klati za hranu tijekom primjene VMP-a.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

Farmakoterapijska skupina: antibakterijske tvari za sustavne infekcije, linkomicin u kombinaciji
ATCvet kod: QJ01FF52

5.1 Farmakodinamička svojstva

„Naziv VMP-a (*biti će dovršeno na nacionalnoj razini*)” je kombinacija dva antibiotika, linkomicina i spektinomicina, koji si nadopunjuju spektar djelovanja.

Linkomicin

Linkomicin je linkozamidni antibiotik koji se dobiva od *Streptomyces lincolensis* i sprječava sintezu bjelančevina. Linkomicin se veže za podjedinicu 50S bakterijskog ribosoma u blizini centra peptidil-transferaze i sprječava produljenje peptidnih lanaca, tako što i sprječava tvorbu podjedinice 50S i onemogućuje vezanje peptidil-tRNK na ribosomu.

Linkomicin je učinkovit protiv gram-pozitivnih bakterija, nekih gram-negativnih anaerobnih bakterija (kao što je *Brachyspira hyodysenteriae*) i mikoplazmi. Slabo je učinkovit ili uopće nije učinkovit protiv gram-negativnih bakterija kao što je *E. coli*.

Iako se za linkozamide općenito smatra da djeluju bakteriostatski, njihovo djelovanje ovisi o osjetljivosti mikroorganizama i koncentraciji antibiotika. Linkomicin može djelovati baktericidno ili bakteriostatski.

Za rezistenciju na linkomicin često su odgovorni plazmidni čimbenici (geni *erm*, engl. “*erythromycin resistance methylase*”) za kodiranje metilaza, koje mijenjaju mjesta vezanja na ribosomu, što često dovodi do pojave križne rezistencije na antimikrobne tvari iz skupine MLSB (makrolidi, linkozamidi i streptogramin B). Međutim, najčešći mehanizam rezistencije u *B. hyodysenteriae* i mikoplazmi je promjena mjesta vezanja zbog kromosomskih mutacija (rezistencija posredovana kromosomima). Također je opisana rezistencija na linkomicin posredovana pumpama za istiskivanje štetnih tvari iz stanice (efluks pumpe) ili inaktivacijskim enzimima. Pojava potpune križne rezistencije na linkomicin i klindamicin je česta.

Rezistencija *B. hyodysenteriae* na linkomicin može se brzo razviti i većina ispitivanih izolata je pokazala smanjenu osjetljivost *in vitro*.

Spektinomicin

Spektinomicin je aminociklitolni antibiotik koji se dobiva od *Streptomyces spectabilis*. Djeluje bakteriostatski i učinkovit je protiv *Mycoplasma spp.* te protiv nekih gram-negativnih bakterija kao što je *E. coli*.

Mehanizam sustavnog antimikrobnog djelovanja spektinomicina, unatoč slaboj resorpciji nakon primjene kroz usta, nije potpuno razjašnjen. Moguće je da je djelovanje spektinomicina u tom slučaju djelomično neizravno, odnosno da ovisi o učincima na crijevnu mikrofloru ili o učincima metabolita. Mutacija kromosoma u jednom koraku, koja dovodi do visokog stupnja rezistencije na spektinomicin, pojavljuje se u mnogih crijevnih bakterija (kao što je *E. coli*). Rezistencija posredovana plazmidima je manje česta. Sojevi čija je rezistencija na spektinomicin posredovana kromosomima ne pokazuju križnu rezistenciju na aminoglikozide.

Čini se da je raspodjela MIK-a za sojeve *E. coli* i *Salmonella spp.* bimodalna, sa značajnim brojem sojeva koji pokazuju velike vrijednosti, što može biti povezano s prirodnom (intrinzičnom) rezistencijom.

In vitro pokusi, kao i podatci o kliničkoj učinkovitosti, pokazuju da je kombinacija linkomicin-spektinomycin učinkovita protiv *Lawsonia intracellularis*.

Zbog tehničkih ograničenja teško je ispitati osjetljivost *Lawsonia intracellularis in vitro*, te stoga podatci o rezistenciji te vrste nisu dostupni.

5.2 Farmakokinetički podaci

Linkomicin

Linkomicin se u svinja vrlo brzo resorbira nakon primjene kroz usta. Dvadeset i četiri do trideset i šest sati nakon jednokratne primjene linkomicinklorida svinjama kroz usta, u dozama oko 22, 55 i 100 mg/kg tjelesne mase, utvrđene su serumske koncentracije linkomicina, čije su vrijednosti ovisile o primijenjenim dozama. Najveće koncentracije u serumu uočene su 4 sata nakon primjene. Slični rezultati su bili i nakon jednokratne primjene doza 4,4 i 11,0 mg/kg tjelesne mase svinjama kroz usta. Linkomicin se mogao otkriti tijekom 12 do 16 sati, uz najveću koncentraciju 4 sata nakon primjene. U svrhu određivanja bioraspoloživosti, svinjama je kroz usta jednokratno primijenjena doza 10 mg/kg tjelesne mase. Resorpcija nakon primjene kroz usta bila je $53 \pm 19\%$.

Ponovljena primjena svinjama dnevne doze 22 mg linkomicina/kg tjelesne mase tijekom 3 dana nije pokazala nakupljanje linkomicinai nije se više mogao otkriti u serumu 24 sata nakon primjene.

Pokusi farmakokinetike linkomicina na svinjama pokazali su da je linkomicin bioraspoloživ nakon primjene u venu, mišić ili kroz usta. U svinja, prosječno poluvrijeme eliminacije za sve načine primjene je 2,82 sata.

U kokoši kojima je „naziv VMP-a (*biti će dovršeno na nacionalnoj razini*)“ primijenjen u vodi za piće, u propisanoj dozi 50 mg ukupne aktivnosti antibiotika (u omjeru linkomicina i spektinomycin 1:2)/kg tjelesne mase) tijekom 7 uzastopnih dana, najveća koncentracija u plazmi (C_{max}) nakon prve primjene vode s VMP-om bila je 0,0631 µg/mL. C_{max} je utvrđena 4 sata nakon početka primjene vode s VMP-om.

Spektinomycin

Pokusi provedeni na različitim životinjskim vrstama su pokazali da je resorpcija spektinomycin iz crijeva, nakon primjene kroz usta, ograničena (manje od 4-7%). Spektinomycin pokazuje slabu sklonost vezanja za bjelančevine i slabo je topljiv u mastima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev benzoat

Laktoza hidrat

6.2 Inkompatibilnosti

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

6.3 Rok valjanosti

Rok valjanosti veterinarsko-medicinskog proizvoda kad je zapakiran za prodaju: „*biti će dovršeno na nacionalnoj razini*“

Rok valjanosti poslije razrjeđenja prema uputi: 24 sata.

Vodu s otopljenim VMP-om koja nije popijena unutar 24 sata treba neškodljivo ukloniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju

Ne čuvati pri temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati na suhom.

6.5 Osobine i sastav unutarnjeg pakovanja

Bijele boce od HDPE s 150 g ili 1,5 kg praška za primjenu u vodi za piće, zatvorene s bijelim poklopcem od LDPE koji je zapečaćen.
Dvostruke vreće od LDPE s 4,5 kg praška u polipropilenskom spremniku s polipropilenskim poklopcem, koji je zapečaćen.

6.6 Posebne mjere opreza prilikom odlaganja neupotrijebljenog veterinarsko-medicinskog proizvoda ili otpadnih materijala dobivenih primjenom tih proizvoda

Bilo koji neupotrijebljeni veterinarsko-medicinski proizvod ili otpadni materijali dobiveni primjenom tih veterinarsko-medicinskih proizvoda trebaju se odlagati u skladu s propisima o zbrinjavanju otpada.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

biti će dovršeno na nacionalnoj razini

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

biti će dovršeno na nacionalnoj razini

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/PRODULJENJA ODOBRENJA

biti će dovršeno na nacionalnoj razini

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

biti će dovršeno na nacionalnoj razini

ZABRANA PRODAJE, OPSKRBE I/ILI PRIMJENE

biti će dovršeno na nacionalnoj razini

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O VMP

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Boce s 150 g ili 1,5 kg i spremnik s 4,5 kg

1. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

< Izmišljeni naziv>, 222 mg/g + 444,7 mg/g, prašak za primjenu u vodi za piće, za svinje i kokoši
Linkomicin (u obliku linkomicinklorida)/spektinomycin (u obliku spektinomycin sulfata)

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH I DRUGIH TVARI

Linkomicin (u obliku linkomicinklorida)	222 mg/g
Spektinomycin (u obliku spektinomycin sulfata)	444,7 mg/g

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za primjenu u vodi za piće

4. VELIČINA PAKOVANJA

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinja i kokoš

6. INDIKACIJE

Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.

7. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.

8. KARENCIJA

Karencija:

Svinje: meso i jestive iznutrice: 0 dana.

Kokoši: meso i jestive iznutrice: 5 dana.

Nije odobrena primjena VMP-a konzumnim nesilicama, uključujući pilenke namijenjene za konzumne nesilice.

9. POSEBNA UPOZORENJA, UKOLIKO JE POTREBNO

Pročitati uputu o VMP-u prije primjene.

10. ROK VALJANOSTI

EXP:

Rok valjanosti poslije razrjeđenja prema uputi: 24 sata.

Vodu s otopljenim VMP-om koja nije popijena unutar 24 sata popijena treba neškodljivo ukloniti.

11. POSEBNI UVJETI ČUVANJA

Ne čuvati pri temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati na suhom.

12. POSEBNE MJERE OPREZA PRI ODLAGANJU NEUPOTRIJEBLJENIH PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Odlaganje: pročitati uputu o VMP-u.

13. RIJEČI “SAMO ZA PRIMJENU NA ŽIVOTINJAMA” I UVJETI ILI OGRANIČENJA U POGLEDU OPSKRBE I PRIMJENE, AKO JE PRIMJENJIVO

Samo za primjenu na životinjama. Izdaje se samo na veterinarski recept.

14. RIJEČI “ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOSEGA DJECE”

Čuvati izvan pogleda i dosega djece.

15. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

biti će dovršeno na nacionalnoj razini

16. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

biti će dovršeno na nacionalnoj razini

17. BROJ PROIZVODNE SERIJE PROIZVOĐAČA

Lot:

B. UPUTA O VMP

UPUTA O VMP ZA:

< Izmišljeni naziv>, 222 mg/g + 444,7 mg/g, prašak za primjenu u vodi za piće, za svinje i kokoši

1. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET I NOSITELJA ODOBRENJA ZA PROIZVODNJU ODGOVORNOG ZA PUŠTANJE SERIJE U PROMET, AKO JE RAZLIČITO

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet:
biti će dovršeno na nacionalnoj razini

Nositelj odobrenja za proizvodnju odgovoran za puštanje serije u promet:
biti će dovršeno na nacionalnoj razini

2. NAZIV VETERINARSKO-MEDICINSKOG PROIZVODA

< Izmišljeni naziv>, 222 mg/g + 444,7 mg/g, prašak za primjenu u vodi za piće, za svinje i kokoši

3. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNE(IH) TVARI I DRUGIH SASTOJAKA

Djelatne tvari:

Linkomicin (u obliku linkomicinklorida)	222 mg/g
Spektinomicin (u obliku spektinomicinsulfata)	444,7 mg/g

Pomoćne tvari:

Natrijev benzoat i laktoza hidrat

4. INDIKACIJE

Svinje

Liječenje i sprječavanje dizenterije uzrokovane s *Brachyspira hyodysenteriae* i proliferativne enteropatije (ileitisa) uzrokovane s *Lawsonia intracellulari*, u kombinaciji s drugim patogenim crijevnim bakterijama (*E. coli*).

Prije primjene veterinarsko-medicinskog proizvoda (VMP) treba potvrditi prisutnost bolesti u stadu.

Kokoši

Liječenje i sprječavanje kronične dišne bolesti (engl. *Chronic Respiratory Disease, CRD*) koju uzrokuju *Mycoplasma gallisepticum* i *E. coli*, u okolnostima niske razine pomora.

Prije primjene VMP-a treba potvrditi prisutnost bolesti u jatima.

5. KONTRAINDIKACIJE

VMP se ne smije primjenjivati u slučaju preosjetljivosti na djelatne tvari ili na bilo koju pomoćnu tvar. VMP se ne smije primjenjivati životinjama s poremećajima funkcije jetre.

Kunićima, glodavcima (npr. činčilama, hrčcima, zamorčadi) konjima ili preživačima ne smije se dozvoliti pristup vodi ili hrani koja sadržava linkomicin. Unos linkomicina kroz usta u tih životinja može uzrokovati teške želučano-crijevne poremećaje.

VMP se ne smije primjenjivati nesilicima.

6. NUSPOJAVE

Nakon početka primjene VMP-a zdravim svinjama, u nekih životinja su primijećeni proljev ili mekani feces i/ili edem perianalnog područja. Ovi simptomi su nestali unutar 5 do 8 dana bez prekida primjene VMP-a.

U manjeg broja životinja također su primijećeni razdražljivost/uzbuđenosti osip/svrbež kože. Alergijske reakcije/reakcije preosjetljivosti su rijetke, ali se mogu pojaviti, te zahtijevaju prekid primjene VMP-a i simptomatsko liječenje.

Učestalost nuspojava je određena sukladno sljedećim pravilima:

- vrlo česte (više od 1 na 10 životinja pokazuju nuspojavu(e) za vrijeme trajanja tretmana)
- česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 100 životinja)
- manje česte (više od 1 ali manje od 10 životinja na 1 000 životinja)
- rijetke (više od 1 ali manje od 10 životinja na 10 000 životinja)
- vrlo rijetke (manje od 1 životinja na 10 000 životinja, uključujući izolirane slučajeve)

Ako se zamijeti bilo koja ozbiljna nuspojava ili druge nuspojave koje nisu opisane u uputi o VMP-u, treba obavijestiti veterinaru.

7. CILJNE VRSTE ŽIVOTINJA

Svinja i kokoš

8. DOZIRANJE ZA SVAKU CILJNU VRSTU ŽIVOTINJA, NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Za primjenu u vodi za piće.

Propisane doze:

Svinje: 3,33 mg linkomicina i 6,67 mg spektinomicina/kg tjelesne mase dnevno, tijekom 7 dana.

To odgovara 15 mg praška/kg tjelesne mase dnevno tijekom 7 dana.

Kokoši: 16,65 mg linkomicina i 33,35 mg spektinomicina/kg tjelesne mase dnevno tijekom 7 dana.

To odgovara 75 mg praška/kg tjelesne mase dnevno tijekom 7 dana.

Liječenje treba započeti odmah nakon pojave prvih simptoma bolesti.

Koncentracija VMP-a u vodi za piće ovisit će o tjelesnoj masi životinja i dnevnom unosu vode.

Da bi se osiguralo točno doziranje i izbjeglo subdoziranje, treba što preciznije odrediti prosječnu tjelesnu masu životinja u skupini i dnevni unos vode.

Voda s otopljenim VMP-om treba biti jedini izvor pitke vode za vrijeme liječenja. Nepopijenu vodu s otopljenim VMP-om od prethodnog dana treba neškodljivo ukloniti i zamijeniti ju sa svježom otopinom VMP-a u vodi za piće.

U slučaju da je bolest praćena značajnim smanjenjem unosa vode, treba započeti parenteralno liječenje.

Za izračun točne koncentracije VMP-a u vodi za piće treba koristiti sljedeće upute.

Svinje:

Da bi se odredio volumen vode za piće (u litrama), potreban za otapanje 150 g VMP-a, treba koristiti sljedeću formulu:

$$\text{Volumen (L) za 150 g VMP-a} = \frac{10\,000 \times [\text{dnevni unos vode po životinji (L)}]}{\text{Prosječna tjelesna masa jedne svinje (kg)}}$$

U svinja, 150 g veterinarsko-medicinskog proizvoda VMP-a odgovara propisanoj dozi za 10 000 kg tjelesne mase na dan.

Standardni unos vode varira oko 0,15 L/kg tjelesne mase dnevno. Sljedeća tablica pokazuje volumen vode u kojem treba otopiti 150 g VMP-a.

Unos vode	150 g praška = 100 g ukupne aktivnosti antibiotika, treba otopiti u...
0,1 L/kg t.m./dan	1 000 L vode za piće
0,15 L/kg t.m./dan	1 500 L vode za piće
0,2 L/kg t.m./dan	2 000 L vode za piće
0,25 L/kg t.m./dan	2 500 L vode za piće

Kokoši:

Da bi se odredio volumen vode za piće (u litrama), potreban za otapanje 150 g VMP-a, treba koristiti sljedeću formulu:

$$\text{Volumen (L) za 150 g VMP-a} = \frac{2\,000 \times [\text{dnevni unos vode po ptici (L)}]}{\text{Prosječna tjelesna masa jedne ptice (kg)}}$$

U kokoši, 150 g VMP-a odgovara propisanoj dozi za 2 000 kg tjelesne mase na dan.

9. SAVJETI ZA ISPRAVNU PRIMJENU

Ovaj prašak je namijenjen za primjenu u vodi za piće i prije primjene ga treba otopiti.

Voda s otopljenim VMP-om treba biti jedini izvor pitke vode za vrijeme liječenja. Nepopijenu vodu s otopljenim VMP-om od prethodnog dana treba neškodljivo ukloniti i zamijeniti ju sa svježom otopinom VMP-a u vodi za piće.

Ponovljenu ili dugotrajnu primjenu VMP-a treba izbjegavati tako da se poboljšaju uvjeti držanja, uzgoja i dezinfekcije.

U skladu s dobrom kliničkom praksom liječenje treba temeljiti na testu osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regija, farma) informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija.

U slučaju odstupanja od uputa za primjenu VMP-a, navedenih u Sažetku opisa svojstava, može se povećati rizik od razvoja i selekcije rezistentnih bakterija te smanjiti učinkovitost liječenja s makrolidima zbog moguće pojave križne rezistencije.

Dijagnozu treba ponovno razmotriti ako poboljšanje nije vidljivo nakon 5 dana.

10. KARENCIJA

Svinje:

Meso i jestive iznutrice: 0 dana.

Pilići:

Meso i jestive iznutrice: 5 dana.

Nije odobrena primjena VMP-a konzumnim, uključujući pilenke namijenjene za konzumne nesilice.

Životinje se ne smiju klati za hranu tijekom primjene VMP-a.

11. POSEBNE MJERE PRI ČUVANJU

Držati izvan pogleda i dosega djece.

Ne čuvati pri temperaturi iznad 25 °C.

Čuvati na suhom.

Vodu s otopljenim VMP-om koja nije popijena unutar 24 sata treba neškodljivo ukloniti.

VMP se ne smije koristiti poslije isteka roka valjanosti naznačenog na boci ili spremniku poslije EXP.

Rok valjanosti se odnosi na zadnji dan tekućeg mjeseca.

Rok valjanosti poslije razrjeđenja prema uputi: 24 sata.

12. POSEBNA UPOZORENJA

Posebna upozorenja za svaku od ciljnih vrsta životinja:

Rezistencija na linkomicina je raširena među sojevima *B. hyodysenteriae* i može dovesti do neuspješnog kliničkog liječenja.

U skladu s dobrom kliničkom praksom liječenje treba temeljiti na testu osjetljivosti bakterija izoliranih iz životinja. Ako to nije moguće, liječenje treba temeljiti na lokalnim (regija, farma) informacijama o osjetljivosti ciljnih bakterija.

U slučaju odstupanja od uputa za primjenu VMP-a, navedenih u Sažetku opisa svojstava, može se povećati rizik od razvoja i selekcije rezistentnih bakterija te smanjiti učinkovitosti liječenja s makrolidima zbog moguće pojave križne rezistencije.

Za značajan broj sojeva *E. coli* utvrđene su velike minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) za kombinaciju linkomicin-spektinomycin. Neki sojevi su se pokazali klinički rezistentnim iako vrijednosti MIK-a za rezistentne sojeve nisu određene.

Zbog tehničkih ograničenja teško je ispitati osjetljivost *L. intracellularis in vitro*, te stoga podatci o rezistenciji te vrste na linkomicin i spektinomycin nisu dostupni.

Posebne mjere opreza prilikom primjene na životinjama:

Primjena kroz usta VMP-a koji sadržavaju linkomicin indicirana je samo u svinja i kokoši.

Drugim životinjskim vrstama ne smije se dozvoliti pristup vodi koja sadržava VMP. Linkomicin može uzrokovati teške želučano-crijevne poremećaje u drugih životinjskih vrsta.

Ponovljenu ili dugotrajnu primjenu VMP-a treba izbjegavati tako da se poboljšaju uvjeti držanja, uzgoja i dezinfekcije.

Dijagnozu treba ponovno razmotriti ako poboljšanje nije vidljivo nakon 5.

Bolesne životinje imaju smanjeni apetit i promijenjenu potrebu za unosom vode, te stoga teško bolesne životinje treba liječiti parenteralno.

Ovaj prašak je namijenjen za primjenu u vodi za piće i prije primjene ga treba otopiti.

Posebne mjere opreza koje mora poduzeti osoba koja primjenjuje veterinarsko-medicinski proizvod na životinjama:

Osobe kojima je poznato da su preosjetljive na linkomicin ili spektinomycin trebaju izbjegavati kontakt s VMP-om. Treba paziti da se prilikom primjene VMP-a ne podiže i udiše prašina.

Treba izbjegavati kontakt VMP-a s kožom i očima.

Tijekom rada s VMP-om i njegove pripreme (miješanja) treba nositi zaštitnu opremu koja uključuje odobrene zaštitne maske protiv prašine (polumaska za jednokratnu primjenu u skladu s europskim standardom EN 149 ili maska za višekratnu primjenu u skladu s europskim standardom EN 140, s filterom EN 143), rukavice i zaštitne naočale. Neposredno nakon rada s VMP-om ruke i izložene dijelove kože treba oprati vodom i sapunom.

Ako se nakon izlaganja VMP-u pojave simptomi, kao što je osip ili dugotrajni nadražaj očiju, odmah treba potražiti pomoć liječnika i pokazati mu uputu o VMP-u ili etiketu.

Graviditet i laktacija:

Svinje:

Neškodljivost VMP-a nije utvrđena za vrijeme graviditeta i laktacije.

Laboratorijskim pokusima na psima i štakorima nisu dokazani reproduktivni, fetotoksičnost ili teratogeni učinci linkomicina ili spektinomicina.

Linkomicin se izlučuje mlijekom.

VMP treba primijeniti samo nakon procjene veterinara o odnosu koristi/rizika.

Nesenje:

Kokoši

VMP se ne smije primjenjivati za vrijeme nesenja.

Interakcije s drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija:

Općenito, treba izbjegavati miješanje ovog VMP-a s drugim VMP-ima.

Linkozamidi djeluju antagonistički na makrolide i obrnuto, zbog kompeticije prilikom vezanja na ciljna mjesta. Kombinacija s anestheticima može dovesti do neuromuskularne blokade.

VMP se ne smije primjenjivati zajedno s kaolinom ili pektinom jer mogu nepovoljno utjecati na resorpciju linkomicina. Ako je primjena spomenute kombinacije neophodna, razmak između primjena VMP-a i kaolina ili pektina mora biti dva sata.

Inkompatibilnosti:

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti ovaj veterinarsko-medicinski proizvod se ne smije miješati s drugim veterinarsko-medicinskim proizvodima.

13. POSEBNE MJERE OPREZA PRILIKOM ODLAGANJA NEUPOTRIJEBLJENOG PROIZVODA ILI OTPADNIH MATERIJALA, AKO IH IMA

Za način odlaganja lijekova koji više nisu potrebni treba pitati veterinara. Te mjere pomažu u zaštiti okoliša.

14. DATUM KADA JE UPUTA O VMP ZADNJI PUTA ODOBRENA

Biti će dovršeno na nacionalnoj razini

15. OSTALE INFORMACIJE

Farmakodinamička svojstva

„Naziv proizvoda (biti će dovršeno na nacionalnoj razini)” je kombinacija dva antibiotika, linkomicina i spektinomicina, koji si nadopunjuju spektar djelovanja.

Linkomicin

Linkomicin je linkozamidni antibiotik koji se dobiva od *Streptomyces lincolensis* i sprječava sintezu bjelančevina. Linkomicin se veže za podjedinicu 50S bakterijskog ribosoma u blizini centra peptidil-transferaze i sprječava produljenje peptidnih lanca, tako što sprječava tvorbu podjedinice 50S i onemogućuje vezanje peptidil-tRNK na ribosomu.

Linkomicin je učinkovit protiv gram-pozitivnih bakterija, nekih gram-negativnih anaerobnih bakterija (kao što je *Brachyspira hyodysenteriae*) i mikoplazmi. Slabo je učinkovit ili uopće nije učinkovit protiv gram-negativnih bakterija kao što je *E. coli*.

Iako se za linkozamide općenito smatra da djeluju bakteriostatski njihovo djelovanje ovisi o osjetljivosti mikroorganizma i koncentraciji antibiotika. Linkomicin može djelovati baktericidno ili bakteriostatski.

Za rezistenciju na linkomicin često su odgovorni plazmidni čimbenici (geni *erm* engl. "erythromycin resistance methylase") za kodiranje metilaza, koje mijenjaju mjesta vezanja na ribosomu, što često dovodi do pojave križne rezistencije na antimikrobne tvari iz skupine MLSB (makrolidi, linkozamidi i streptogramin B). Međutim, najčešći mehanizam rezistencije u *B. hyodysenteriae* i mikoplazmi je promjena mjesta vezanja kroz zbog kromosomskih mutacija (rezistencija posredovana kromosomima). Također je opisana rezistencija linkomicina posredovana pumpama za istjecanje istiskivanje štetnih tvari iz stanice (efluks pumpe) ili inaktivacijskim enzimima. Pojava potpune križne rezistencije na linkomicin i klindamicin je česta.

Rezistencija *B. hyodysenteriae* na linkomicin može se brzo razviti i većina ispitivanih izolata je pokazala smanjenu osjetljivost *in vitro*.

Spektinomicin

Spektinomicin je aminociklitolni antibiotik koji se dobiva od *Streptomyces spectabilis*. Djeluje bakteriostatski i učinkovit je protiv *Mycoplasma spp.* te protiv nekih gram-negativnih bakterija kao što je *E. coli*.

Mehanizam sustavnog antimikrobnog djelovanja spektinomicina, unatoč slaboj resorpciji nakon primjene kroz usta nije potpuno razjašnjen. Moguće je da je djelovanje spektinomicina u tom slučaju djelomično

Mutacija kromosoma u jednom koraku, koja dovodi do visokog stupnja rezistencije na spektinomicin, pojavljuje se u mnogih crijevnih bakterija (kao što je *E. coli*). Rezistencija posredovana plazmidima je manje česta. Sojevi čija je rezistencija na spektinomicin posredovana kromosomima ne pokazuju križnu rezistenciju na aminoglikozide.

Čini se da je raspodjela MIK-a za sojeve *E. coli* i *Salmonella spp.* bimodalna, sa značajnim brojem sojeva koji pokazuju velike vrijednosti, što može biti povezano s prirodnom (intrinzičnom) rezistencijom.

In vitro pokusi, kao i podaci o kliničkoj učinkovitosti, pokazuju da je kombinacija linkomicin-spektinomicin učinkovita protiv *Lawsonia intracellularis*.

Zbog tehničkih ograničenja teško je ispitati osjetljivost *Lawsonia intracellularis in vitro*, te stoga podatci o rezistenciji te vrste nisu dostupni.

Farmakokinetički podaci

Linkomicin

Linkomicin se u svinja vrlo brzo resorbira nakon primjene kroz usta. Dvadeset i četiri do trideset i šest sati nakon jednokratne primjene linkomicinklorida svinjama kroz usta, u dozi oko 22, 55 i 100 mg/kg tjelesne mase, utvrđene su serumske koncentracije linkomicina, čije su vrijednosti ovisile o primijenjenim dozama. Najveće koncentracije u serumu uočene su 4 sata nakon primjene. Slični rezultati su bili i nakon jednokratne primjene doze 4,4 i 11,0 mg/kg tjelesne mase svinjama kroz usta. Linkomicin se mogao otkriti tijekom 12 do 16 sati, uz najveću 4 sata nakon primjene. U svrhu određivanja bioraspodjelivosti svinjama je kroz usta jednokratno primijenjena doza 10 mg/kg tjelesne mase. Resorpcija nakon primjene kroz usta bila je $53 \pm 19\%$.

Ponovljena primjena svinjama dnevne doze 22 mg linkomicina/kg tjelesne mase tijekom 3 dana nije pokazala nakupljanje linkomicina i nije se više mogao otkriti u serumu 24 sata nakon primjene.

Pokusi farmakokinetike linkomicina na svinjama pokazali su da je linkomicin bioraspoloživ nakon primjene u venu, mišić ili kroz usta. U svinja, prosječno poluvrijeme eliminacije za sve načine primjene je 2,82 sata.

U kokoši kojima je „naziv VMP-a (*biti će dovršeno na nacionalnoj razini*)“ primijenjen u vodi za piće, u propisanoj dozi 50 mg ukupne aktivnosti antibiotika (u omjeru linkomicina i spektinomicina 1:2)/kg tjelesne mase tijekom 7 uzastopnih dana, najveća koncentracija u plazmi (C_{max}), nakon prve primjene vode s VMP-om bila je 0,0631 µg/mL. C_{max} je utvrđena 4 sata nakon početka primjene vode s VMP-om.

Spektinomicin

Pokusi provedeni na različitim životinjskim vrstama pokazali su da resorpcija spektinomicina iz crijeva, nakon primjene kroz usta, ograničen a (manje od 4-7%). Spektinomicin pokazuje slabu sklonost vezanja za bjelančevine i slabo je topljiv u mastima.

Ne moraju sve veličine pakovanja biti u prometu.

Za bilo koju informaciju o ovom veterinarsko-medicinskom proizvodu treba kontaktirati lokalnog predstavnika nositelja odobrenja za stavljanje u promet.