

I. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény elnevezéseinek,
gyógyszerformáinak, hatáserősségeinek, célállat fajainak,
alkalmazási módjainak, forgalomba hozatali engedély
jogosultjainak felsorolása a tagországokban**

Tagország EU/EEA	Forgalomba hozatali engedély jogosultja	Kereskedelmi név	Hatóanyag	Hatáserősség	Gyógyszerfor- ma	Célállat faj	Alkalmazási mód
Ausztria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Ausztria	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	Por belsőleges oldathoz	Sertés Házityúk	Szájon át
Belgium	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés Házityúk	Szájon át
Bulgária	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	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	Por belsőleges oldathoz	Sertés Baromfi- csirke, házityúk és pulyka	Szájon át
Ciprus	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Görögország	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Házityúk	Szájon át
Csehország	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Csehország	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés Baromfi	Szájon át
Dánia	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finnország	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por ivóvízbe keveréshez	Sertés Házityúk	Szájon át
Észtország	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgium	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés Baromfi (brojler)	Szájon át

Franciaország	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés	Szájon át
Németország	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Németország	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Brojler, Junghennen) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por	Sertés, házityúk (brojler, jérce), pulyka	Szájon át
Görögország	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Görögország	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Házityúk (brojler)	Szájon át
Magyarország	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Magyarország	Linco-Spectin 100 por belsőleges oldathoz A.U.V.	Linkomicin- hidroklorid és spektinomycin- szulfát	33.3 g linkomicin és 66.7 g spektinomycin /150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, házityúk, pulyka	Szájon át
Írország	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Írország	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	Por belsőleges oldathoz Halványsárga, világosbarnás oldható por	Sertés és baromfi (nem tojók)	Sertés: A Linco- Spectin 100 Soluble Powder- t ivóvízben történő alkalmazáshoz fejlesztették ki. Naponta frissen kell készíteni az oldatot. Baromfi: Ivóvízbe történő alkalmazáshoz.
Olaszország	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Olaszország	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	Por ivóvízbe keveréshez	Sertés, házityúk	Szájon át

Lettország	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Egyesült Királyság	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés Baromfi	Szájon át
Litvánia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Oldható por	Sertés Baromfi (nem tojók)	Szájon át
Luxemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés Baromfi	Szájon át
Hollandia	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d Ijssel Hollandia	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por szájon át történő alkalmazásra	Sertés Baromfi a tojások emberi fogyasztásr a nem alkalmasak	Szájon át
Lengyelország	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Lengyelország	Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indykóv, kaczek i gołębi	Lincomycin and spectinomycin	222 g lincomycin and 444 g spectinomycin per 1000 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, házityúk, pulyka kacsa galamb	Szájon át
Portugália	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugália	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por szájon át történő alkalmazásra	Sertés, házityúk (brojler, jérce), pulyka	Szájon át

Románia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Egyesült Királyság	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Oldható por	Sertés, házi tyúk pulyka	Szájon át
Szlovákia	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Csehország	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, baromfi	Szájon át
Szlovénia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgium	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por belsőleges oldathoz	Sertés, baromfi	Szájon át
Spanyolország	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanyolország	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por szájon át történő alkalmazásra	Sertés, baromfi	Szájon át
Egyesült Királyság	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Egyesült Királyság	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Por szájon át történő alkalmazásra	Sertés, baromfi	Sertés: ivóvízben történő alkalmazásra. Baromfi: napi kizárólagos ivóvízforrásként alkalmazandó, m íg el nem fogy, ha szükséges a nap folyamán még ezután lehet nem gyógyszeres ivóvízzel folytatni.

II. melléklet

Tudományos következtetések és az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalóját, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

A Linco-Spectin 100 és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összefoglalása

1. Bevezetés

A Linco-Spectin 100 belsőleges oldathoz való por, amely 33,3 g linkomicint (linkomicin-hidroklorid formájában) és 66,7 g spektinomicint (spektinomicin-szulfát formájában) tartalmaz 150 g-os csomagonként. A linkomicin egy linkozamid típusú antibiotikum, amely szoros rokonságban áll a makrolid és a sztreptogramin B antimikrobiális szerekkel. Azáltal gátolja a fehérjeszintézist, hogy az 50S bakteriális riboszóma alegységhez kötődik. Főként a Gram-pozitív baktériumok és az obligát anaerobok, valamint a *Mycoplasma* ellen hat. A linkomicin jól oszlik el a szövetekben, és ismeretes, hogy magas intracelluláris koncentrációkat produkál. A spektinomicin az aminociklitol antibiotikumok közé tartozik, közel az aminoglikozidokhoz. Azáltal gátolja a fehérjeszintézist, hogy a 30S riboszóma alegységhez kötődik. A spektinomicin hatásspektruma a *Mycoplasma*kat, az aerob Gram-negatív baktériumokat és a Gram-pozitív kokuszokat öleli fel. A spektinomicin felszívódása az emésztőrendszerből gyenge, és nem jut át könnyen a membránokon.

2012. szeptember 28-án Belgium a módosított 2001/82/EK irányelv 34. cikkének (1) bekezdése szerinti betérjesztést nyújtott be a CVMP-hez/Európai Gyógyszerügynökséghez a Linco-Spectin 100 és kapcsolódó nevek vonatkozásában. Belgium azért terjesztette be az ügyet, mert az uniós tagállamok eltérő nemzeti döntéseket hoztak, ami eltéréseket eredményezett a Linco-Spectin 100 és kapcsolódó nevek terméktájékoztatójában.

A meglévő terméktájékoztató eltéréseinek főbb területei az alábbiakkal kapcsolatosak:

- célállatfajok;
- javallatok;
- adagolás;
- élelmezés-egészségügyi várakozási idők.

2. A rendelkezésre álló adatok áttekintése

Sertés

A *Brachyspira hyodysenteriae* és társuló kórokozók által okozott sertés dizentéria javallatát a szakirodalom áttekintésével, korábbi, védett *in vitro* érzékenységi adatokkal, egy újonnan végzett *B. hyodysenteriae* MIC vizsgálattal és korábbi klinikai vizsgálatokkal bizonyították.

A szakirodalom és a védett, korábbi *in vitro* érzékenységi adatok azt mutatták, hogy az összesített linkomicin minimális inhibitor koncentráció (MIC) a *B. hyodysenteriae* esetében nagyon széles skálán mozog, és a populációs MIC₅₀ és MIC₉₀ értékek magasak. A 25, Belgiumból származó izolátumot felhasználó új MIC vizsgálatban a linkomicin-spektinomicin MIC tartomány 1:2 és 32:64 µg/ml között mozgott, míg a MIC₅₀ 16:32, illetve a MIC₉₀ 32:64 µg/ml volt. Ez azt tükrözi, hogy a baktérium rezisztencia determinánsokat szerzett. Pringle *et al.* (2012)¹ >1 µg/ml-es epidemiológiai határértéket javasoltak a linkomicin vonatkozásában, amelynél az izolátumok 90-100%-át „*in vitro* rezisztensként” osztályozzák. Ezért annak ellenére, hogy a rendelkezésre álló adatok nem mutattak negatív változást az idő során, nem lehetett kizárni, hogy a termékfejlesztés idején végzett, korábbi klinikai vizsgálatokból származó eredmények nem tükrözik a klinikai hatékonyságot a sertés dizentéria modern járványa tekintetében. Ugyanakkor nem határoztak meg pontos klinikai határértéket, és a benyújtott adatokból

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.

úgy tűnik, hogy az *in vitro* érzékenységet nem korrelálták a klinikai hatékonysággal. Új klinikai adatokat nem nyújtottak be ezen állítás alátámasztására. Az eltérés azzal állhat összefüggésben, hogy különböző enterális baktériumok járulhatnak hozzá a betegség patogeneziséhez, és a hatékonyságot a bélben lokálisan magas antimikrobiális koncentráció miatt relatíve magas MIC értékű törzseknél állapíthatták meg. A spektinomicinnek nincs szignifikáns klinikai hatása a *B. hyodysenteriae*-re. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt feltételezi, hogy a spektinomicin hatással lehet a sertés dizentériával rokon, társuló kórokozókra. Ugyanakkor formálisan nem demonstráltak ilyen hatást *in vivo* az adott kórokozókra.

Az *Escherichia coli* és a *Salmonella* vonatkozásában az *in vitro* érzékenységi adatok nem voltak terjedelmesek, de köztük szerepeltek az újonnan végzett, a helyes laboratóriumi gyakorlatnak megfelelő, páneurópai MIC vizsgálatból nyert adatok, amely 100 *E. coli* és 100 *Salmonella* izolátumot foglalt magába klinikai esetekből. Ebben a vizsgálatban a spektinomicin vonatkozásában a MIC tartomány 4:8 µg/ml és ≥256:512 között mozgott, a MIC₉₀ érték magas, >256 µg/ml volt, és láthatóan bimodális eloszlást mutatott. Ez a magas szintű rezisztencia szignifikáns arányára utal, bár nem határoztak meg pontos klinikai határértéket. Ez részben a baktériumfajokban megtalálható természetes rezisztenciával állhat összefüggésben.

Sertés dizentériánál a 7 napig tartó, 10 mg/ttkg javasolt adag esetén a klinikai hatékonyságot két kettőzött, laboratóriumi körülmények között végzett vizsgálat és két klinikai terepvizsgálat támasztotta alá. Ezek nem feleltek meg a helyes laboratóriumi, illetve klinikai gyakorlatnak, és a vizsgálati jelentésekben a klinikai és bakteriológiai célfeltételt nem definiálták megfelelően. A célfeltétel a két terepvizsgálat egyikében *Salmonella* és *Mycoplasma* által okozott, kevert enterális és légúti fertőzés volt, amely csak kevésbé releváns az állított javallat vonatkozásában. Kimutatták, hogy a linkomicin-spektinomicin kombináció felülmúlja az egyes egyedi hatóanyagokat. Bár azokban a vizsgálatokban a dózisokat az ivóvízben mérhető koncentrációként határozták meg, és így az aktuális dózist mg/ttkg értékben csak becsülni lehetett, a becsléseket kellően közelinek tartották a javasolt adagoláshoz. Ezenfelül a harmonizált adagolási rend a tagállamok nagy többségében javasoltnak felel meg.

Figyelembe véve minden adatot, a CVMP úgy vélte, hogy ez a javallat fenntartható.

A *Lawsonia intracellularis* által okozott proliferatív enteropátia javallatának alátámasztására az *in vitro* érzékenységi adatok szakirodalmi áttekintését, valamint két korábbi klinikai hatékonysági vizsgálatot nyújtottak be.

A szakirodalmi MIC adatok eredményei, amelyek csupán néhány izolátumot foglalnak magukba, összességében magas MIC értékekre utalnak mind a linkomicin, mind a spektinomicin vonatkozásában. Klinikai határértékeket nem határoztak meg.

Egy helyes laboratóriumi gyakorlat szerint végzett provokációs vizsgálatban a sertéseket a javasolt 10 mg/ttkg dózissal, de 7 nap helyett 21 napig kezelték. A kombináció előnyös hatásokat mutatott az elváltozások csökkentése és a zootechnikai végpontok vonatkozásában, a bakteriális terjedés pedig teljesen megállt. A kombináció felülmúlta a linkomicin monoterápiát. Egy helyes klinikai gyakorlat szerint végzett, multicentrikus terepvizsgálatban a sertéseket a javaslat szerint kezelték, és a 7, illetve 14 napig Linco-Spectin 100-zal végzett kezelés hatékony volt sertéseknél az ileitis kezelésében. Nem származott előny abból, ha az ileitisben szenvedő sertéseket 7 napnál hosszabb ideig kezelték.

Bár a rendelkezésre álló, szűkös adatok arra utalnak, hogy a hatóanyagok *in vitro* aktivitása az *L. intracellularis* ellen gyenge, figyelembe véve a készítmény jól megalapozott alkalmazását az Európai Unióban, valamint azt, hogy a farmakovigilanciai jelentések nem számolnak be a hatékonyság hiányáról, azzal lehet érvelni, hogy a klinikai helyzet nem korrelál közvetlenül a készítmény klinikai hatékonyságával. Ez a linkomicin és a spektinomicin kombinált intra- és extracelluláris hatásának

következménye lehet. Ezenfelül a *L. intracellularis*, mint a *Brachyspira* spp. és egyéb atípusos bélorganizmusok vélhetően a bélben az egyéb baktériumok által létrehozott feltételektől függenek.

Figyelembe véve minden adatot, a CVMP úgy vélte, hogy ez a javallat elfogadható.

A javasolt 0 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt jól alátámasztja egy maradékanyag vizsgálat, amelyben a sertéseket 7 napig a javasolt, harmonizált 10 mg/ttkg dózissal kezelték. A CVMP elfogadhatónak tartja ezt az élelmezés-egészségügyi várakozási időt.

Figyelembe véve a jelen, 34. cikk szerinti betérjesztési eljárás hatályát, sertéseknél az *L. intracellularis* vonatkozásában javasolt javallatot elfogadhatónak tekintették. A *B. hyodysenteriae* vonatkozásában, beleértve a már említett pontokat, számos problémát azonosítottak:

- Úgy tűnik, hogy minden modern szerző egyetért abban, hogy a *B. hyodysenteriae* széleskörű rezisztenciát mutat a linkomicinnel szemben, bár nem áll rendelkezésre klinikai határérték, és nem ismert, hogy a fokozott MIC értékkel rendelkező törzsek milyen mértékű klinikai rezisztenciát mutatnak;
- Nincsenek új klinikai vizsgálatok, terepvizsgálatok vagy publikációk, amelyek a jelenleg jóváhagyott adagolási renddel demonstrálják a linkomicin-spektinomycin hatékonyságát a modern sertés dizentéria járvány ellen.

Ugyanakkor a CVMP úgy vélte, hogy figyelembe véve a jelen, 34. cikk szerinti betérjesztési eljárás hatályát, a *B. hyodysenteriae*-ra vonatkozó javallatot fenn kell tartani.

Mindazonáltal a klinikailag rezisztens *B. hyodysenteriae* és társuló *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) törzsek miatti sikertelen kezelés lehetőségére vonatkozóan világos figyelmeztetést kell belefoglalni minden célállatfaj esetén az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásának 4.4. Különleges figyelmeztetések pontjába. Továbbá a *B. hyodysenteriae* széleskörűen csökkent érzékenységére és az *E. coli* bimodális eloszlására vonatkozó tájékoztatást kell beilleszteni az 5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok pontba. Hasonlóképpen a *L. intracellularis*-ban kialakuló rezisztenciára vonatkozó adatok hiányáról szóló tájékoztatással kell kiegészíteni az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásának fent említett pontjait.

Házityúk

A *Mycoplasma gallisepticum*hoz és *E. coli*hoz társuló krónikus légzőszervi betegség javallatát két újabb MIC vizsgálat és a korábbi szakirodalmi MIC adatok támasztották alá. Továbbá a korábbi kísérleti és klinikai terepvizsgálatokon felül egy újabb védett provokációs vizsgálatot is bemutattak, amelyben összesen 210 házityúknál tesztelték a készítmény hatékonyságát a kiváltott *E. coli* és/vagy *M. gallisepticum* fertőzés ellen.

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek javasolt, harmonizált összefoglalójában törölték az összes hivatkozást a megelőző kezelésre vonatkozóan, amit a CVMP megerősített.

A *M. gallisepticum*ra vonatkozó *in vitro* érzékenységi adatok között 60 izolátumon végezték el a linkomicin-spektinomycin (1:2) új MIC vizsgálatát, amelyben a MIC tartomány 0,25:0,5 – 8:16 µg/ml, a MIC₅₀/MIC₉₀ érték pedig 0,5:1, illetve 2:4 µg/ml volt. Összességében, figyelembe véve a korábbi szakirodalmi adatokat, a relatíve szűk MIC tartomány és az alacsony MIC₅₀ és MIC₉₀ értékek a monomodális eloszlással együttes alacsony rezisztencia szintre utalnak, amely úgy tűnik, nem változik. A kombinációnak szinergista hatása lehet a *Mycoplasma*-ra, azonban ennek klinikai jelentőségét nem vizsgálták.

E. coli esetén az újonnan elvégzett páneurópai MIC vizsgálat, amelyben 67 házityúk és 33 pulyka izolátumot vizsgáltak, széles MIC tartományt (2:4 és ≥256:512 µg/ml között), magas spektinomycin MIC₉₀ értéket (256 µg/ml) és bimodális eloszlást mutatott. Összességében és a korábbi szakirodalmi

adatokat is figyelembe véve, legalább 10%-os klinikai rezisztencia arányt feltételeztek. Ez részben a természetes rezisztencia következménye lehet. Ugyanakkor pontos határértéket itt sem határoztak meg. Nincs bizonyíték arra, hogy ez a helyzet változna.

A spektinomycin farmakokinetikai tulajdonságai alapján ismeretes, hogy csupán elhanyagolható mennyiség szívódik fel a bélből, és egyébként szájon át történő adagolás után a háziállatok légutiban a vérszint nem éri el a MIC koncentrációkat; továbbá a spektinomycin poláris, nem jut át a membránokon és nem oszlik el az intracelluláris térfogatban. Az *in vitro* tesztek alapján azt feltételezték, hogy a bélben a spektinomycinból egy metabolit vagy degradációs termék képződik, amely képes eljutni a fertőzés helyére és megzavarni az *E. coli* megtelepedését a légzőszervek nyálkahártyáján, ezt azonban nem bizonyították (Goren *et al.*, 1988)². Ezért nem egyértelmű a kombinációs készítmény értéke ebben az indikációban a monoterápiás készítményhez (például linkomicin) képest.

Számos korábbi provokációs laboratóriumi vizsgálat igazolta a kombináció hatékonyságát a kísérleti *Mycoplasma spp.* és/vagy *E. coli* fertőzések ellen háziállatoknál. A hatékonyság jobbnak bizonyult, mint az önmagában adott linkomicin esetén, és valamivel jobbnak, mint a spektinomycin monoterápia esetén. Ugyanakkor az alkalmazott adagolási rendek nagyon zavarosak voltak, és a javasolt 50 mg/ttkg/nap dózistól a legmagasabb, 150 mg/ttkg-os jóváhagyott adagig terjedhettek. Egy újonnan benyújtott, a helyes klinikai gyakorlat szerint végzett provokációs vizsgálatban a 7 napig, 50 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott készítmény hatékonynak bizonyult háziállatoknál a kísérleti *E. coli* és/vagy *M. gallisepticum* fertőzésekhez társuló klinikai tünetek és elváltozások csökkentésében, bár a baktérium re izolációs aránya magas volt – és ennek csökkenése az *E. coli* vonatkozásában nem volt statisztikailag szignifikáns –, továbbá a fertőző törzsek MIC értékei a MIC vizsgálatokban meghatározott tartomány legalsó határán voltak. Ez a vizsgálat volt az egyetlen, amely formálisan demonstrálta az 50 mg/ttkg dózis előnyös hatását, és az elért provokáció csupán enyhe-mérsékelt volt, megfigyelt mortalitás nélkül.

A korábbi terepvizsgálatok általában 150 mg/ttkg dózist alkalmaztak az első szakaszban, amelyet 50 mg/ttkg követett a második fázisban. Ezeket kevésbé relevánsnak tartották, mivel a szisztémás profilaxisra és a zootechnikai/gazdasági végpontokra fókuszáltak. A harmonizált 50 mg/ttkg dózis összességében a legalacsonyabb jóváhagyott adag a nemzeti engedélyek között, és a leggyakoribb ajánlás csak kezelés céljára.

Mivel a spektinomycin kevésbé szívódik fel a gasztrointesztinális rendszerből, és nem jut át a membránokon, hatékonysága legalábbis részben a bélflórára kifejtett, nem specifikus hatásainak vagy egy metabolit hatásainak lehet köszönhető.

Ezenfelül figyelembe vették a készítmény hosszú távú alkalmazását, valamint azt, hogy a farmakovigilanciai adatokban hiányoznak a hatékonyság hiányára vonatkozó jelentések.

Az élelmezés-egészségügyi várakozási időt egy olyan vizsgálat támasztja alá, amelyben a háziállatokat 500 mg/ttkg adaggal kezelték életük első hetében, és 60 mg/ttkg adaggal a harmadik héten. A kiürülés vizsgálatát csak a második fázis után végezték el. A javasolt, 5 napos élelmezés-egészségügyi várakozási időt a CVMP elégségesnek tartotta, ha a háziállatokat a javasolt, harmonizált, 50 mg/ttkg/nap dózissal kezelték 7 napig.

Egy már jóváhagyott termék harmonizációjának kontextusában végzett, átfogó értékelést követően, valamint az alább felsorolt okokból a CVMP úgy vélte, hogy 50 mg/ttkg 7 napig elfogadható harmonizált adagként háziállatok esetén:

- Az 50 mg/ttkg dózis a leggyakoribb ajánlás „kezelés” céljára az állatgyógyászati készítmények jellemzőinek érintett összefoglalóiban. Számos más összefoglalóban a dózist az ivóvízben mérhető

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

koncentrációként jelölik meg, amely körülbelül 50 mg/ttkg-nak felel meg az állatok jelentős részében;

- Az újonnan benyújtott klinikai hatékonysági vizsgálatban a készítmény egyértelmű javulást okozott a krónikus légzőszervi betegség klinikai tüneteiben, és csökkentette a bakteriális invázió mértékét. Ez volt az egyetlen rendelkezésre álló vizsgálat, amelyben szilárdan igazolták, hogy az 50 mg/ttkg dózis előnyös a terápiás helyzetben, bár a provokáció inkább enyhe volt (például nem jegyezték fel mortalitást);
- A célbaktériumokban az érintett vegyületekkel szemben fellépő rezisztencia nem mutat kedvezőtlen változást az idő folyamán, és nem merülnek fel nagyobb aggályok, mint az egyéb, hasonlóan alkalmazott vegyületek vonatkozásában;
- Amennyiben a készítményt visszavonják a házityúkok esetében, káros eltolódás következhet be az egyéb, közegészségügyi vonatkozásban fontosabbnak ítélt molekulák (például fluorokinolonok) irányába.

Ezért a CVMP úgy vélte, hogy házityúkok esetén a javallatot fenn kell tartani, azonban az alábbiak szerint módosítani kell: „A *Mycoplasma gallisepticum* és *E. coli* által okozott, alacsony mortalitási aránnyal járó, krónikus légzőszervi betegség kezelésére. Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.”

3. Előny-kockázat értékelés

Bevezetés

A jelen előny-kockázat értékelést a 2001/82/EK irányelv 34. cikkével kapcsolatban végezték, amelynek célja a jelen eljárásban a Linco-Spectin 100 (és kapcsolódó nevek) készítmény jóváhagyási feltételei uniós harmonizációjának elérése. A betérjesztés a terméktájékoztató teljes harmonizációjához vezet. Ez az értékelés a harmonizációval kapcsolatos azon problémákra fókuszál, amelyek megváltoztathatják az előny-kockázat profilt.

A Linco-Spectin 100 (és kapcsolódó nevek) ivóvízben alkalmazandó por, amely hatóanyagként linkomicint (222 mg/g) és spektinomicint (444,7 mg/g) tartalmaz. 24 uniós tagállamban engedélyezett. Az első forgalomba hozatali engedélyt 1972-ben adták ki.

Előny értékelés

Közvetlen előnyök

Sertés

A készítményt több uniós tagállamban számos évtizede alkalmazzák az ajánlott javallatokban (sertés dizentéria és proliferatív enteropátia), a linkomicin és a spektinomicin egymást kiegészítő, a primer kórokozókra, *B. hyodysenteriae*-re és *L. intracellularis*-ra, valamint a potenciálisan társuló enterális kórokozókra, például az *E. colira* kifejtett hatásspektruma alapján.

Sertés dizentériában a javasolt, harmonizált, 7 napig adott 10 mg/ttkg dózishoz közel álló adagolási rend klinikai hatékonyságát korábbi laboratóriumi és klinikai terepvizsgálatok támasztják alá, annak ellenére, hogy ezek nem felelnek meg a helyes laboratóriumi, illetve klinikai gyakorlat elveinek, és a klinikai és bakteriológiai beválasztási feltételeket nem mindig határozták meg pontosan a vizsgálati jelentésekben. Igazolták, hogy a linkomicin és spektinomicin kombináció hatékonyabb, mint az egyes egyedi hatóanyagok.

Proliferatív enteropátia esetén a klinikai hatékonyságot egy, a helyes laboratóriumi gyakorlat szerint végzett laboratóriumi vizsgálat és egy, a helyes klinikai gyakorlatnak megfelelő, multicentrikus

terepvizsgálat bizonyítja, azzal, hogy a laboratóriumi vizsgálatban az állatokat 21 napig kezelték. Igazolták, hogy a kombináció felülmúlja a linkomicin monoterápiát. A provokációs vizsgálatban úgy tűnt, hogy a bakteriális fertőzés eradikálásra került.

A szakirodalmi adatok arra utalnak, hogy a *B. hyodysenteriae* csökkent érzékenysége valamelyest áthidalható a helyileg elért magas koncentrációkkal. A hatóanyagok *L. intracellularis* ellen mutatott, szegényes *in vitro* hatása ellenére a kombináció hatékony lehet a linkomicin és a spektinomicin kombinált intra- és extracelluláris hatása miatt. A hatékonyságot továbbá befolyásolhatják a különböző társuló enterális baktériumok által a bélben létrehozott feltételek.

A farmakovigilanciái jelentések nem számoltak be a Linco-Spectin 100 hatékonyságának hiányáról a javasolt, harmonizált javallatokban sertéseknél.

Házityúk

Házityúkoknál a készítmény már több uniós tagállamban javallott a *Mycoplasma*hoz és/vagy *E. coli*hoz társuló krónikus légzőszervi betegség kezelésére. Kezelés céljára a leggyakoribb adagolási javaslat 50 mg/ttkg/nap; néhány esetben az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalója 150 mg/ttkg adagot javasol, néhány másik csupán az ivóvízben mérhető koncentrációt adja meg, amely körülbelül 50 mg/ttkg-nak felel meg.

Bár a szájon át adott spektinomicin szisztémás szintű hatásmechanizmusa nem tisztázott, úgy tűnik, hogy klinikai előnyeit és a kombináció előnyeit számos korábbi laboratóriumi provokációs vizsgálatban igazolták. Ugyanakkor ezekben a vizsgálatokban az alkalmazott adagolási rend csak becsülhető, és valószínűleg a harmonizált 50 mg/ttkg/nap dózistól legalább a legmagasabb jóváhagyott 150 mg/ttkg/nap dóziséig terjed. A korábbi terepvizsgálatokat a szisztémás megelőzéssel kapcsolatban végezték, és kétfázisú adagolási rendet alkalmaztak. E vizsgálatok feltételei nem támasztják alá a javasolt 50 mg/ttkg dózist.

Egy újonnan benyújtott, a helyes klinikai gyakorlat szerint végzett provokációs vizsgálatban a 7 napig, 50 mg/ttkg/nap dózisban alkalmazott készítmény hatékonynak bizonyult házityúkoknál a kísérleti *E. coli* és/vagy *M. gallisepticum* fertőzésekhez társuló klinikai tünetek, elváltozások a bakteriális reizoláció csökkentésében, bár a baktérium reizolációs aránya magas volt, statisztikailag nem szignifikáns csökkenéssel az *E. coli* vonatkozásában, továbbá a fertőző törzsek MIC értékei alacsonyok voltak a legtöbb vad törzzsel összehasonlítva. Ez a vizsgálat az egyetlen, amely formálisan demonstrálta az 50 mg/ttkg dózis előnyös hatását, és az elért provokáció csupán enyhe-mérsékelt volt, megfigyelt mortalitás nélkül.

A farmakovigilanciái jelentések nem számoltak be a Linco-Spectin 100 hatékonyságának hiányáról a javasolt, harmonizált javallatban házityúkoknál.

Közzetett előnyök

Különösen a házityúkok légzőszervi betegségeiben a Linco-Spectin 100 elérhetősége korlátot szabhat az állatok és emberek egészsége szempontjából kritikusabbnak tartott egyéb antimikrobiális szerek (például fluorokinolonok) alkalmazásának.

Kockázatértékelés

Mivel a CVMP által javasolt adagolási rendet nem növelték, és a javallatokat nem terjesztették ki a legtöbb állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalásában jóváhagyottakhoz képest, a célállatfajok toleranciájának értékelése nem vet fel újabb problémákat. Korábbi tolerancia vizsgálatok állnak rendelkezésre a sertések, házityúkok és pulykák vonatkozásában. Az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásának 4.5 (i) A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések,

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága), valamint 4.10 Túladagolás pontjainak harmonizált szövege most is megfelelően tükrözi a toleranciát.

Ezenfelül, mivel nem terjesztették ki az adagolási rendeket és a javallatokat, nincs változás a felhasználó biztonságának értékelésében sem.

A fogyasztók biztonsága biztosított marad a javasolt, harmonizált élelmezés-egészségügyi várakozási idők által, amely 0 nap sertések és 5 nap házityúkok esetén.

A javasolt, harmonizált adagolási rendek nem vezetnek a környezet fokozott hatóanyag-expozíciójához.

Állatoknál a linkomicin alkalmazása által generált lehetséges rezisztencia befolyásolhatja az állategészségügyet, például a makrolidokkal kialakuló keresztrezisztencia révén. A makrolidok és linkozamidok elleni rezisztencia alakult ki az állati kórokozók között, és ez néhány fajban gyakori. *Brachyspira hyodysenteriae* esetén csaknem minden izolátum rezisztens, legalább a vad típus *in vitro* érzékenységét tekintve. Ezért annak ellenére, hogy a benyújtott szakirodalmi adatok nem mutattak változást az idő során, nem lehetett kizárni, hogy a termékfejlesztés idején végzett, korábbi klinikai vizsgálatokból származó eredmények nem tükrözik a klinikai hatékonyságot a sertés dizentéria modern járványa tekintetében.

Bár ezt a kockázatot egyértelműen nem vizsgálták, a klindamicinnel és a makrolidok, linkozamidok és sztreptograminok (MLS) csoportjának egyéb vegyületeivel szembeni keresztrezisztencia révén az emberi egészségre kifejtett befolyás lehetősége valós. Az emberi és állati baktériumokban közősek a rezisztencia determinánsok. A rezisztencia közvetlen aggályt vethet fel, ha olyan zoonótikus kórokozókat érint, mint például a *Campylobacter* és az *Enterococcus*, vagy a mobilis genetikai elemek révén horizontálisan képes áttérjedni az emberi kórokozókra. Az MLS antimikrobiális szereket a WHO (AGISAT, 2009)³ különösen fontossként sorolja fel bizonyos emberi zoonótikus fertőzések (például *Campylobacter* fertőzések) kezelése esetén.

Kockázatkezelési vagy -csökkentési intézkedések

A rezisztencia kialakulásának potenciális kockázatát, amely befolyásolhatja a készítmény hatékonyságát, valamint az általános állati és humán egészséget, az alábbiak korlátozzák:

- A javallatok korlátozása azokra, amelyek a hatékonysági adatok által megfelelően alátámasztottak;
- Minden, profilaktikus alkalmazásra vonatkozó javaslat törlése;
- A rezisztencia státuszra vonatkozó információ és a rezisztenciát illetően körültekintő alkalmazásról szóló figyelmeztetések beillesztése az állatgyógyászati készítmény jellemzői összefoglalásának 4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan, 4.5 (i) A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések és 5.1 Farmakodinámiai tulajdonságok pontjaiba.

Az előny-kockázat profil értékelése

A rendelkezésre álló adatok értékelése alapján a CVMP úgy vélte, hogy a sertés célállatfajoknál az előny-kockázat profil pozitív marad. Az újabb klinikai vizsgálatokban nem vizsgálták a *B. hyodysenteriae*-nél bizonyított magas *in vitro* rezisztencia arány lehetséges befolyását a klinikai hatékonyságra. Ugyanakkor a jelen, 34. cikk szerinti beterjesztési eljárás keretében, amely egy, már jóváhagyott készítmény engedélyének feltételeit kívánja harmonizálni, úgy vélték, hogy ez alapján ne távolítsák el a javallatot.

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

Házityúkok esetében, hogy tükrözzék azt a tényt, miszerint az egyetlen olyan vizsgálatban, amely formálisan igazolta az 50 mg/ttkg dózis hatékonyságát a krónikus légzőszervi betegség klinikai jelei és elváltozásai ellen, a provokáció enyhe-mérsékelt volt, regisztrált mortalitás nélkül, javasolták, hogy a javallatot az alábbiaknak megfelelően módosítsák:

„A *Mycoplasma gallisepticum* és *E. coli* által okozott, alacsony mortalitási aránnyal járó, krónikus légzőszervi betegség kezelésére és megelőzésére.

Az állományban igazolni kell a betegség jelenlétét a készítmény alkalmazását megelőzően.”

Sertések és házityúkok esetében a készítmény átfogó előny-kockázat profilját pozitívnak véleményezték a terméktájékoztató javasolt módosításai mellett (lásd III. melléklet).

Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalását, a címkeszöveget és a használati utasítást érintő módosítások indoklása

Mivel:

- a CVMP megvizsgálta a beterjesztés hatályát, amely az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalására, a címkeszöveg és a használati utasítás harmonizációjára terjedt ki;
- a CVMP áttekintette az állatgyógyászati készítmény forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt jellemzőinek összefoglalását, címkeszövegét és használati utasításokat, és megvizsgálta a benyújtott adatok összességét;

a CVMP javasolta az I. mellékletben felsorolt Linco-Spectin 100 és kapcsolódó nevek forgalomba hozatali engedélyeinek módosítását, amelyekhez a vonatkozó állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása, címkeszöveg és használati utasítás a III. mellékletben szerepelnek.

III. melléklet

**Az állatgyógyászati készítmény jellemzőinek összefoglalása,
címkeszöveg és használati utasítás**

1.sz. MELLÉKLET

A KÉSZÍTMÉNY JELLEMZŐINEK ÖSSZEFOGLALÓJA

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<Kereskedelmi név> 222 mg/g + 444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és házityúkok számára A.U.V.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Hatóanyagok:

Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában)	222 mg/g
Spektinomycin (spektinomycin-szulfát formájában)	444,7 mg/g

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes felsorolását lásd: 6.1 szakasz.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por ivóvízbe keveréshez.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Célállat faj(ok)

Sertés és házityúk.

4.2 Terápiás javallatok célállat fajonként

Sertés

A *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott hasmenés kezelésére és megelőzésére és a *Lawsonia intracellularis* és bélpatogének (*Escherichia coli*) által okozott sertések proliferatív enteropátiája (ileitisz) kezelésére és megelőzésére.

A készítmény használata előtt a betegség csoportbéli jelenlétét ki kell mutatni.

Házityúk

Mycoplasma gallisepticum és *Escherichia coli* által okozott alacsony mortalitási rátájú idült légzőszervi betegség (CRD) kezelésére és megelőzésére.

A készítmény használata előtt a betegség csoportbéli jelenlétét ki kell mutatni.

4.3 Ellenjavallatok

Nem alkalmazható a hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.
Nem alkalmazható májműködési zavar esetén.

Nyulak, rágcsálók (például csincsillák, hörcsögök, tengeri malacok), lovak vagy kérődzők nem érintkezhetnek a linkomicin-tartalmú vízzel vagy takarmánnyal. A készítmény lenyelése súlyos gyomor-bélrendszeri tüneteket okozhat ezeknél a fajoknál.

Nem alkalmazható tojástermelő állományánál.

4.4 Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan

Az *E. coli* törzsek jelentős része a linkomicin-spektinomycin kombinációval szemben magas MIC (minimális gátló koncentráció) értéket mutat és akár klinikailag rezisztenssé is válhat, bár a kitörési pont nincs meghatározva.

A technikai okok miatt a *L. intracellularis* –ra való érzékenységet nehezen lehet in vitro- tesztekkel kimutatni és a linkomicinnel-spektinomiccinnel szembeni rezisztenciára vonatkozó adatok erre a fajra vonatkozóan hiányosak.

4.5 Az alkalmazással kapcsolatos különleges óvintézkedések

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések

A *B. hyodysenteriae*-nél a linkomicin rezisztencia széleskörben elterjedt, ami a gyógykezelés sikertelenségéhez is vezethet.

Megbízható klinikai gyakorlat a kezelést az állatból izolált baktérium érzékenységi vizsgálatára alapozni. Ha ez nem lehetséges, akkor a kezelést az adott baktérium érzékenységeire vonatkozó helyi (regionális, telepi) epidemiológiai információkra építve kell kialakítani. Az állatgyógyászati készítménynek az SPC-ben leírtaktól eltérő használata megnövelheti a rezisztens baktériumok előfordulását és szelekcióját, és az esetleges keresztrezisztencia miatt csökkentheti a makrolidok hatékonyságát is.

A linkomicin tartalmú készítmények szájon át csak sertésnél és házityúknál alkalmazhatóak. Nem szabad hagyni, hogy más állatok is hozzáférhessenek a gyógyszeres ivóvízhez, a linkomicin ugyanis súlyos gyomor-bélrendszeri zavarokat okozhat más állatfajokban.

Tartózkodni kell az ismételt vagy túl hosszú nyúló kezeléstől, inkább a telepi menedzsmentet és a higiénias gyakorlatot kell javítani.

Ha 5 nap múlva nem jelentkezik javulás, a diagnózist felül kell vizsgálni.

A beteg állatok étvágya és vízfogyasztása csökkent lehet és a súlyosabb állapotú állatoknál parenterális táplálás válhat szükségessé.

Ez a por az ivóvízbe keverendő, csak vízben való feloldás után alkalmazható.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések

Lincomycin, spektinomycin vagy szójabab őrlemény iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést. Óvatosan kell eljárni, kerülve a por felkavarását és belélegzését.

Kerülni kell a bőrrel való érintkezést és a szembejutást.

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása és bekeverése során az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: porálarc (vagy az EN 149-es európai standardnak megfelelő, eldobható félmaszk gázálarccal vagy EN 140-es európai standard szerinti nem eldobható gázálarc EN 143 filterrel), kesztyű és védőszemüveg.

Alkalmazást követően a kezeket és az érintett bőrt szappannal és vízzel azonnal meg kell mosni.

Ha a szerrel való érintkezést követően tünetek jelentkeznek, például bőrkiütés vagy szemirritáció, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

4.6 Mellékhatások (gyakorisága és súlyossága)

A kezelés kezdetén egészséges sertéseknél is előfordulhat hasmenés vagy lágy bélsár ürítése és/ vagy a perianális régió gyulladása. A tünetek a kezelés megszakítása nélkül, 5-8 napon belül megszűnnek.

Ritkán fokozott érzékenység/ingerlékenység, bőrkiütés/viszketés volt megfigyelhető.

Az allergiás/és hiperérzékenységi reakciók ritkák, de előfordulhatnak. Ilyenkor fel kell függeszteni az állatgyógyászati készítmény használatát, éstüneti kezelést kell alkalmazni.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 állatból több mint 1-nél jelentkezik egy kezelés során)
- gyakori (100 állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)

- ritka (10000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

4.7 Vemhesség, laktáció vagy tojásrakás idején történő alkalmazás

Sertés

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején. Kutyákon és patkányokon végzett laboratóriumi kísérletek szerint a linkomicin és a spektinomicin nem bizonyult károsnak a reprodukcióra, nem volt főtotoxikus vagy teratogén hatású. A linkomicin kiválasztódik a tejjel. Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Házityúk

Nem alkalmazható tojástermelő madaraknál.

4.8 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem keverhető más állatgyógyászati készítménnyel.

A linkozamidok és a makrolidok keverése egymást kizáró tulajdonságuk miatt lehetetlen, mert azonos kötődési helyekért versenyeznek. Anesztetikumokkal együtt alkalmazva neuromuszkuláris blokk alakulhat ki.

Nem adható egyidejűleg kaolinnal vagy pektinnel, mert ezek rontják a linkomicin felszívódását. Ha az együttalkalmazásra mégis szükség van, akkor az adagolásuk között 2 óra szünetet kell tartani.

4.9 Adagolás és alkalmazási mód

Ivóvízben történő alkalmazásra.

Az ajánlott adagolás:

Sertés: 3,33 mg linkomicin és 6,67 mg spektinomicin/ttkg/nap, 7 napon át. Ez a mennyiség megfelel 15 mg pornak/ttkg/nap 7 napon át.

Házityúk: 16,65 mg linkomicin és 33,35 mg spektinomicin/ttkg/nap, 7 napon át. Ez a mennyiség megfelel 75 mg pornak/ttkg/nap 7 napon át.

A kezelést az első klinikai tünetek megjelenésekor meg kell kezdeni.

A gyógyszeres ivóvíz készítésénél, az állatgyógyászati készítmény és a víz keverési aránya az állatok testtömegétől és az aktuális napi vízfelvételtől függ.

A korrekt adagolás biztosítására és az aluldozírozás elkerülésére az állatcsoport átlagos testtömegét és a napi vízfogyasztását a lehető legpontosabban kell meghatározni.

Az állatok a kezelés ideje alatt kizárólag a gyógyszeres ivóvizet fogyaszthatják. A 24 órán belül el nem fogyasztott gyógyszeres ivóvizet meg kell semmisíteni.

A vízfogyasztás csökkenésével együttjáró betegségnél, parenterális kezelés válhat szükségessé.

A következő ajánlást javasolt alapul venni az állatgyógyászati készítmény és az ivóvíz keverési arányának precíz kiszámításához.

Sertés:

150 g-nyi állatgyógyászati készítmény hígításához szükséges vízmennyiség (liter ivóvíz) megállapításához, használja az alábbi képletet:

$$\text{Mennyiség (l víz) 150 g-nyi állatgyógyászati készítményhez} = \frac{10.000 \times [\text{napi vízfogyasztás állatonként (l)}]}{\text{egy sertés átlagos testtömege (kg)}}$$

Sertéseknél 150 g-nyi állatgyógyászati készítmény 10.000 testtömeg kg/nap adagnak felel meg.

Javasolt közelítésként az általános vízfelvétel körülbelül 0,15 l/ttkg/nap. Az alábbi táblázat a víz mennyiségét mutatja, amivel 150 g állatgyógyászati termék hígítható.

Vízfogyasztás	150 g por= 100 g aktív hatóanyag hígítandó...
0,1 l/ttkg/nap	1000 l ivóvízben
0,15 l/ttkg/nap	1500 l ivóvízben
0,2 l/ttkg/nap	2000 l ivóvízben
0,25 l/ttkg/nap	2500 l ivóvízben

Házityúk:

A 150 g-nyi állatgyógyászati készítmény hígítási mennyisége (liter ivóvízben) meghatározható az alábbi képlet alkalmazásával:

$$\text{Mennyiség (l víz) 150 g-nyi állatgyógyászati készítményhez} = \frac{2000 \times [\text{napi vízfogyasztás madaranként (l)}]}{\text{egy madár átlagos testtömege (kg)}}$$

150 g-nyi állatgyógyászati készítmény 2000 testtömeg kg/nap adagnak felel meg.

4.10 Túlادagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok), ha szükséges

Sertéseknél túlادagolás esetén a bélsár konzisztenciájának a változása (lágy bélsár és/vagy hasmenés) figyelhető meg.

Házityúkokat többszöri alkalommal az ajánlott dózisnak megfelelő mennyiségű készítménnyel kezelve a vakbél megnagyobbodása és abnormális vakbéltartalom volt megfigyelhető.

Véletlen túlادagolás esetén a kezelést meg kell szakítani és az ajánlott adaggal folytatni.

4.11 Élelmezés-egészségügyi várakozási idő(k)

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: Nulla nap.

Házityúk:

Hús és egyéb ehető szövetek: 5 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő madarak kezelésére nem engedélyezett, beleértve azokat a csirkéket, amelyeket emberi fogyasztásra szánt tojás termelésére szánnak.

A kezelés ideje alatt az állatok nem vághatóak le.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

Farmakoterápiás csoport: antibiotikumok szisztémás használatra, linkomicin kombinációk
Állatgyógyászati ATC kód: QJ01FF52.

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

'Termék neve (nemzeti szinten határozandó meg)' két antibiotikum kombinációja, a linkomicin és a spectinomycin, melyek hatásspektruma kiegészíti egymást.

Lincomicin:

A linkomicin egy linkóزامid típusú antibiotikum, a *Streptomyces lincolnensis* felhasználásával készül, ami gátolja a fehérjeszintézist. A linkomicin a baktérium 50S riboszóma alegységéhez kötődik, elzárja a peptidil-transzfer centert és gátolja a fehérjelánc-elongációs folyamatot azáltal, hogy gátolja az 50S alegység kialakulását és fokozza a riboszómális peptidil-tRNA szétkapcsolását.

A linkomicin hatékony a Gram-pozitív baktériumok, néhány anaerob Gram-negatív baktérium (például a *Brachyspira hyodysenteriae*) és a mikoplazmák ellen. Kevésbé vagy egyáltalán nem hat a Gram-negatív baktériumok, mint például az *Escherichia coli* ellen.

Bár a linkomicint általánosan bakteriosztatikus anyagnak tartják, a hatása az organizmus érzékenységétől és az antibiotikum-koncentrációtól függ. Így a linkomicin egyaránt lehet baktericid vagy bakteriosztatikus.

A linkomicin iránti rezisztencia gyakran a plazmid-kötő faktorokkal (*erm* gének) függ össze, melyek a metilálást kódolják, a riboszómális kötőhelyeket változtatják meg és gyakran okoznak keresztrezisztenciát más MLSb csoportba tartozó antibiotikumokkal. Mégis a leggyakoribb mechanizmus a *B. hyodysenteriae* és a mikoplazmák esetében a kötőhelyek mutációs úton történő megváltozása (kromoszómális rezisztencia). A linkomicinrezisztenciát az efflux pumpák közvetítik, de leírták az inaktiváló enzimek útján történő kialakulását is.

Gyakori a teljes keresztrezisztencia a linkomicin és a klindamicin között.

A *B. hyodysenteriae*-nál könnyen alakulhat ki rezisztencia a linkomicinre és az izolátumok nagy részénél csökkent érzékenység volt kimutatható *in vitro*.

Spektinomicin

A spektinomicin egy aminociklitol típusú antibiotikum, a *Streptomyces spectabilis* felhasználásával készül, bakteriosztatikus hatású és hatékony a *Mycoplasma* spp. és néhány Gram-negatív baktérium, mint például az *E. coli* ellen.

A szájon át beadott spektinomicin szisztémásan hat a patogénekre, a nem teljesen tisztázott, gyenge felszívódási képessége ellenére, a bélflórára pedig indirekt módon vagy a metabolitokon keresztül hat. Számos enterális baktérium (például az *E. coli*) magas szintű spektinomicinrezisztenciát fejleszthet ki az egylépcsős kromoszómamutációk által. A plazmidhoz kötött rezisztencia kevésbé gyakori. A kromoszómamutációra képes törzsek nem mutatnak keresztrezisztenciát az aminoglikozidokkal.

Az *E. coli* és a *Salmonella* fajoknál a MIC értékek megoszlása két csúcsot rajzol ki, mégpedig úgy, hogy a törzsek egy jelentős részénél magas értéket mutat; ez részben egyezik a természetes (belső) rezisztenciával.

In vitro kísérletek és klinikai hatékonysági adatok szerint a linkomicin-spektinomicin kombináció hatékony a *Lawsonia intracellularis*-szal szemben.

A technikai okok miatt a *Lawsonia intracellularis* érzékenységét nehéz *in vitro* vizsgálni, emiatt az erre a fajra vonatkozó adatok hiányosak.

5.2 Farmakokinetikai sajátosságok

Linkomicin

Sertésekben a linkomicin az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik. Egy egyszeri orális linkomicin-hidroklorid beadás sertésben megközelítőleg 22, 55 és 100 mg/testtömeg kg-os dózissal, dóziszfüggő linkomicin szérumszintet eredményezett, amit a beadás után 24-36 órával mértek. A szérumbéli csúskoncentrációt 4 órával a beadást követően észlelték. Hasonló eredményt hozott, amikor a sertéseknek 4,4 és 11,0 mg/testtömeg kg-os mennyiséget adtak egyszer, szájon át. 12-16 órán át észleltek mérhető szinteket, a csúskoncentrációt 4 óra múlva érte el. A biológia értékesülés vizsgálatára egyszeri, 10 mg/testtömeg kg-os adagot adtak a sertéseknek szájon át. A linkomicin orális felszívódásának a mértékét 53% ± 19%-osnak találták.

Sertéseknél 3 napon át, 22 mg linkomicin/testtömeg kg-os napi ismételt adagolás ellenére nem észleltek linkomicin felhalmozódást az adott fajban, a beadás után 24 órával már nem voltak mérhetőek a szérumbéli szintek.

A linkomicinnel végzett farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták a linkomicin biológiai értékesülését intravénás, intramuszkuláris és orális alkalmazás esetén is. Az eliminációs felezési idő középértéke sertésnél valamennyi beadási mód esetében 2,82 óra.

Házityúkoknak a *“termék neve (nemzeti szinten határozandó meg)”* készítményt ivóvízben adagolva 50 mg összes aktív hatóanyag /testtömeg kg dózisban (linkomicin és spektinomicin 1:2 arányban) hét egymást követő napon át, a C_{max} érték 0,0631 µg/ml volt az első gyógyszeres vízzel való kezelés után. A C_{max} érték fennmaradt 4 órával a gyógyszeres ivóvíz itatását követően is.

Spektinomicin

Különböző állatfajokon végzett kísérletek alapján a szájon át beadott spektinomicin korlátozott mértékben szívódik fel a bélből (kevesebb mint 4-7%). A spektinomicin gyenge fehérjekötő tulajdonságúnak látszik és kevésbé zsírolékony.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-benzoát
Laktóz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

A kereskedelmi csomagolású állatgyógyászati készítmény felhasználható: *’nemzeti szinten határozandó meg’*.

Az előírás szerinti feloldás után felhasználható: 24 óráig.

A 24 órán belül el nem fogyasztott gyógyszeres ivóvizet meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
Száras helyen tartandó.

6.5 A közvetlen csomagolás jellege és elemei

150 g-os vagy 1,5 kg-os por belsőleges oldathoz, fehér, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) dobozban, fehér, garanciazáras gyűrűvel ellátott kis sűrűségű polietilén (LDPE) fedéllel lezárva.

4,5 kg port tartalmazó dupla kis sűrűségű polietilén (LDPE) zsák, garanciazáras gyűrűvel ellátott polipropilén vödörben, polipropilén fedéllel lezárva.

6.6 A fel nem használt állatgyógyászati készítmény vagy a készítmény felhasználásából származó hulladékok megsemmisítésére vonatkozó különleges utasítások

A fel nem használt állatgyógyászati készítményt, valamint a keletkező hulladékokat a helyi követelményeknek megfelelően kell megsemmisíteni.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Nemzeti szinten határozandó meg

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Nemzeti szinten határozandó meg

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ
KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

Nemzeti szinten határozandó meg

10. A SZÖVEG FELÜLVIZSGÁLATÁNAK DÁTUMA

Nemzeti szinten határozandó meg

**A FORGALMAZÁSRA, KIADÁSRA ÉS/VAGY FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
TILALMAK**

Nemzeti szinten határozandó meg

III. sz. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A. CÍMKESZÖVEG

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

150g és 1,5kg-ot tartalmazó doboz és 4,5 kg-ot tartalmazó vödör

1. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<Kereskedelmi név> 222 mg/g + 444,7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és csirkék számára
A.U.V.

Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában)/ spektinomicin (spektinomicin-szulfát formájában).

2. HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában)	222 mg/g
Spektinomicin (spektinomicin-szulfát formájában)	444,7 mg/g

3. GYÓGYSZERFORMA

Por ivóvízbe keveréshez.

4. KISZERELÉSI EGYSÉG

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. CÉLÁLLAT FAJOK

Sertés és házityúk

6. JAVALLAT(OK)

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

7. ADAGOLÁS ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

8. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐK

Élelmezés-egészségügyi várározási idő:

Sertés: Hús és egyéb ehető szövetek: Nulla nap.

Házityúk: Hús és egyéb ehető szövetek: 5 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő madarak kezelésére nem engedélyezett.

9. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK) HA SZÜKSÉGESEK
--

Alkalmazás előtt olvassa el a használati utasítást!

10. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az előírás szerinti feloldás után felhasználható: 24 óráig.

A 24 órán belül el nem fogyasztott gyógyszeres ivóvizet meg kell semmisíteni.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK
--

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Száraz helyen tartandó.

12. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNYEK VAGY HULLADÉKAIK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA SZÜKSÉGES
--

Ártalmatlanná tétel: olvassa el a használati utasítást.

13. „KIZÁRÓLAG ÁLLATGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA” SZAVAK ÉS A KIADHATÓSÁGRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK ÉS KORLÁTOZÁSOK, AMENNYIBEN ALKALMAZHATÓ
--

Kizárólag állatgyógyászati alkalmazásra. Kizárólag állatorvosi rendelvényre adható ki.

14. „GYERMEKEK ELŐL GONDOSAN EL KELL ZÁRNI! ” SZAVAK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

15. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

Nemzeti szinten határozandó meg

16. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

Nemzeti szinten határozandó meg

17. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

B. HASZNÁLATI UTASÍTÁS

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

<Kereskedelmi név> 222 mg/g + 444.7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és csirkék számára A.U.V.

1. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK, TOVÁBBÁ AMENNYIBEN ETTŐL ELTÉR, A GYÁRTÁSI TÉTELEK FELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓNAK A NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:
Nemzeti szinten határozandó meg

A gyártási tételek felszabadításáért felelős gyártó:
Nemzeti szinten határozandó meg

2. AZ ÁLLATGYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNY NEVE

<Kereskedelmi név> 222 mg/g + 444.7 mg/g por ivóvízbe keveréshez sertések és csirkék számára A.U.V.

3. HATÓANYAGOK ÉS EGYÉB ÖSSZETEVŐK MEGNEVEZÉSE

Hatóanyagok:

Linkomicin (linkomicin-hidroklorid formájában)	222 mg/g
Spektinomycin (spektinomycin-szulfát formájában)	444,7 mg/g

Segédanyagok:

Nátrium-benzoát, laktóz

4. JAVALLAT(OK)

Sertés

A *Brachyspira hyodysenteriae* által okozott hasmenés kezelésére és megelőzésére és a *Lawsonia intracellularis* és bélpatogének (*Escherichia coli*) által okozott sertések proliferatív enteropátiája (ileitisz) kezelésére és megelőzésére.

A készítmény használata előtt a betegség csoportbéli jelenlétét ki kell mutatni.

Házityúk

Mycoplasma gallisepticum és *Escherichia coli* által okozott alacsony mortalitási rátájú idült légzőszervi betegség (CRD) kezelésére.

A készítmény használata előtt a betegség csoportbéli jelenlétét ki kell mutatni.

5. ELLENJAVALLATOK

Nem alkalmazható a hatóanyagokkal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység esetén.
Nem alkalmazható májműködési zavar esetén.

Nyulak, rágcsálók (például csincsillák, hörcsögök, tengeri malacok), lovak vagy kérődzők nem érintkezhetnek a linkomicin-tartalmú vízzel vagy takarmánnyal. A készítmény lenyelése súlyos gyomor-bélrendszeri tüneteket okozhat ezeknél a fajoknál.

Nem alkalmazható tojástermelő állománynál.

6. MELLÉKHATÁSOK

A kezelés kezdetén egészséges sertéseknél is előfordulhat hasmenés vagy lágy bélsár ürítése és/ vagy a perianális régió gyulladása. A tünetek a kezelés megszakítása nélkül, 5-8 napon belül megszűnnek. Ritkán fokozott érzékenység/ingerlékenység, bőrkiütés/viszketés volt megfigyelhető. Az allergiás/és hiperérzékenységi reakciók ritkák, de előfordulhatnak. Ilyenkor fel kell függeszteni az állatgyógyászati készítmény használatát, és tüneti kezelést kell alkalmazni.

A mellékhatások gyakoriságát az alábbi útmutatás szerint kell meghatározni:

- nagyon gyakori (10 állatból több mint 1-nél jelentkezik egy kezelés során)
- gyakori (100 állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nem gyakori (1000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- ritka (10000 állatból több mint 1-nél, de kevesebb mint 10-nél jelentkezik)
- nagyon ritka (10000 állatból kevesebb mint 1-nél jelentkezik, beleértve az izolált eseteket is).

Ha súlyos nemkívánatos hatást vagy egyéb, ebben a használati utasításban nem szereplő hatásokat észlel, értesítse erről a kezelő állatorvost!

7. CÉLÁLLAT FAJ(OK)

Sertés és házityúk

8. ADAGOLÁS, ALKALMAZÁSI MÓD(OK) CÉLÁLLAT FAJONKÉNT

Ivóvízben történő alkalmazásra.

Az ajánlott adagolás:

Sertés: 3,33 mg linkomicin és 6,67 mg spektinomicin/ttkg/nap, 7 napon át. Ez a mennyiség megfelel 15 mg pornak/ttkg/nap 7 napon át.

Házityúk: 16,65 mg linkomicin és 33,35 mg spektinomicin/ttkg/nap, 7 napon át. Ez a mennyiség megfelel 75 mg pornak/ttkg/nap 7 napon át.

A kezelést az első klinikai tünetek megjelenésekor meg kell kezdeni.

A gyógyszeres ivóvíz készítésénél, az állatgyógyászati készítmény és a víz keverési aránya az állatok testtömegétől és az aktuális napi vízfelvételtől függ.

A korrekt adagolás biztosítására és az aluldozírozás elkerülésére az állatcsoport átlagos testtömegét és a napi vízfogyasztását a lehető legpontosabban kell meghatározni.

Az állatok a kezelés ideje alatt kizárólag a gyógyszeres ivóvizet fogyaszthatják.

A gyógyszeres ivóvizet minden nap frissen kell elkészíteni, az előző nap el nem fogyasztott mennyiséget pedig el kell távolítani.

A vízfogyasztás csökkenésével együttjáró betegségnél, parenterális kezelés válhat szükségessé.

A következő ajánlást javasolt alapul venni az állatgyógyászati készítmény és az ivóvíz keverési arányának precíz kiszámításához.

Sertés:

150 g-nyi állatgyógyászati készítmény hígításához szükséges vízmennyiség (liter ivóvíz) megállapításához használja az alábbi képletet:

$$\text{Mennyiség (l víz) 150 g-nyi állatgyógyászati készítményhez} = \frac{10.000 \times [\text{napi vízfogyasztás állatonként (l)}]}{\text{egy sertés átlagos testtömege (kg)}}$$

Sertéseknél 150 g-nyi állatgyógyászati készítmény 10.000 testtömeg kg/nap adagnak felel meg.

Javasolt közelítésként az általános vízfelvétel körülbelül 0,15 l/ttkg/nap. Az alábbi táblázat a víz mennyiségét mutatja, amivel 150 g állatgyógyászati termék hígítható.

Vízfogyasztás	150 g por= 100 g aktív hatóanyag hígítandó...
0,1 l/ttkg/nap	1000 l ivóvízben
0,15 l/ttkg/nap	1500 l ivóvízben
0,2 l/ttkg/nap	2000 l ivóvízben
0,25 l/ttkg/nap	2500 l ivóvízben

Házityúk:

A 150g-nyi állatgyógyászati készítmény hígítási mennyisége (liter ivóvízben) meghatározható az alábbi képlet alkalmazásával:

$$\text{Mennyiség (l víz) 150 g-nyi állatgyógyászati készítményhez} = \frac{2000 \times [\text{napi vízfogyasztás madaranként (l)}]}{\text{egy madár átlagos testtömege (kg)}}$$

150 g-nyi állatgyógyászati készítmény 2000 testtömeg kg/nap adagnak felel meg.

9. A HELYES ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ JAVASLAT

Ez a por az ivóvízbe keverendő, csak vízben való feloldás után alkalmazható.

Az állatok a kezelés ideje alatt kizárólag a gyógyszeres ivóvizet fogyaszthatják.

A gyógyszeres ivóvizet minden nap frissen kell elkészíteni, az előző nap el nem fogyasztott mennyiséget pedig el kell távolítani.

Tartózkodni kell az ismételt vagy túl hosszú nyúló kezeléstől, inkább a telepi menedzsmentet és a higiénias gyakorlatot kell javítani.

Ez az állatgyógyászati készítményt előzetes antimikrobiális érzékenységi tesztre alapozva alkalmazható. Ha ez nem lehetséges, akkor a kezelést az adott baktérium érzékenységére vonatkozó helyi (regionális, telepi) epidemiológiai információkra építve kell kialakítani.

Az állatgyógyászati készítménynek az SPC-ben leírtaktól eltérő használata megnövelheti a rezisztens baktériumok előfordulását és szelekcióját, és az esetleges keresztrezisztencia miatt csökkentheti a makrolidok hatékonyságát is.

Ha 5 nap múlva nem jelentkezik javulás, a diagnózist felül kell vizsgálni.

10. ÉLELMEZÉS-EGÉSZSÉGÜGYI VÁRAKOZÁSI IDŐ

Sertés:

Hús és egyéb ehető szövetek: Nulla nap.

Házityúk:

Hús és egyéb ehető szövetek: 5 nap.

A készítmény alkalmazása emberi fogyasztásra szánt tojást termelő madarak kezelésére nem engedélyezett, beleértve azokat a csirkéket, amelyeket emberi fogyasztásra szánt tojás termelésére szánnak. A kezelés ideje alatt az állatok nem vághatóak le.

11. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Gyermekek elől gondosan el kell zárni!

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Száraz helyen tartandó.

A 24 órán belül el nem fogyasztott gyógyszeres ivóvizet meg kell semmisíteni.

Ezt az állatgyógyászati készítményt csak a dobozon vagy a zsákon feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni!

A lejáratí idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
Az előírás szerinti feloldás után felhasználható: 24 óráig.

12. KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK)

Különleges figyelmeztetések minden célállat fajra vonatkozóan:

A. B. hyodysenteriae-nél a linkomicin rezisztencia széleskörben elterjedt, ami a gyógykezelés sikertelenségéhez is vezethet.

Megbízható klinikai gyakorlat a kezelést az állatból izolált baktérium érzékenységi vizsgálatára alapozni. Ha ez nem lehetséges, akkor a kezelést az adott baktérium érzékenységeire vonatkozó helyi (regionális, telepi) epidemiológiai információkra építve kell kialakítani.

Az állatgyógyászati készítménynek az SPC-ben leírtaktól eltérő használata megnövelheti a rezisztens baktériumok előfordulását és szelekcióját, az esetleges keresztrezisztencia miatt csökkentheti a makrolidok hatékonyságát is.

Az *E. coli* törzsek jelentős része a linkomicin-spektinomycin kombinációval szemben magas MIC (minimális gátló koncentráció) értéket mutat és akár klinikailag rezisztenssé is válhat, bár a kitörési pont nincs meghatározva.

A technikai okok miatt a *L. intracellularis* –ra való érzékenységet nehezen lehet in vitro- tesztekkel kimutatni és a linkomicin-spektinomycin-nel szembeni rezisztenciára vonatkozó adatok erre a fajra vonatkozóan hiányosak.

A kezelt állatokra vonatkozó különleges óvintézkedések:

A linkomicin tartalmú készítmények szájon át csak sertésnél és házityúknál alkalmazhatóak.

Nem szabad hagyni, hogy más állatok is hozzáférhessenek a gyógyszeres ivóvízhez, a linkomicin ugyanis súlyos gyomor-bélrendszeri zavarokat okozhat más állatfajokban.

Tartózkodni kell az ismételt vagy túl hosszú nyúló kezeléstől, inkább a telepi menedzsmentet és a higiénias gyakorlatot kell javítani.

Ha 5 nap múlva nem jelentkezik javulás, a diagnózist felül kell vizsgálni.

A beteg állatok étvágya és vízfogyasztása csökkent lehet és a súlyosabb állapotú állatoknál parenterális táplálás válhat szükségessé.

Ez a por az ivóvízbe keverendő, csak vízben való feloldás után alkalmazható.

Az állatok kezelését végző személyre vonatkozó különleges óvintézkedések:

Lincomycin, spektinomycin vagy szójabab őrlemény iránti ismert túlérzékenység esetén kerülni kell az állatgyógyászati készítménnyel való érintkezést. Óvatosan kell eljárni, kerülve a por felkavarását és belélegzését.

Kerülni kell a bőrrel való érintkezést és a szembejutást.

Az állatgyógyászati készítmény alkalmazása és bekeverése során az alábbi egyéni védőfelszerelés viselése kötelező: porálarc (vagy az EN149-es európai standardnak megfelelő, eldobható félmaszk gázálarccal vagy EN 140-es európai standard szerinti nem eldobható gázálarc EN 143 filterrel), kesztyű és védőszemüveg.

Alkalmazást követően a kezeket és az érintett bőrt szappannal és vízzel azonnal meg kell mosni.

Ha a szerrel való érintkezést követően tünetek jelentkeznek, például bőrkiütés vagy szemirritáció, haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

Vemhesség és laktáció:

Sertés

Az állatgyógyászati készítmény ártalmatlansága nem igazolt vemhesség és laktáció idején.

Kutyákon és patkányokon végzett laboratóriumi kísérletek szerint a linkomicin és a spektinomycin nem bizonyult károsnak a reprodukcióra, nem volt főtotoxikus vagy teratogén hatású.

A linkomicin kiválasztódik a tejjel.

Kizárólag a kezelést végző állatorvos által elvégzett előny/kockázat elemzésnek megfelelően alkalmazható.

Házityúk

Nem alkalmazható tojástermelő madaraknál.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók:

Nem keverhető más állatgyógyászati készítménnyel.

A linkózamidok és a makrolidok keverése egymást kizáró tulajdonságuk miatt lehetetlen, mert azonos kötődési helyekért versenyeznek. Anesztetikumokkal együtt alkalmazva neuromuszkuláris blokk alakulhat ki.

Nem adható egyidejűleg kaolinnal vagy pektinnel, mert ezek rontják a linkomicin felszívódását. Ha az együttalkalmazásra mégis szükség van, akkor az adagolásuk között 2 óra szünetet kell tartani..

Túladagolás (tünetek, sürgősségi intézkedések, antidotumok):

Sertéseknél túladagolás esetén a bélsár konzisztenciájának a változása (lágy bélsár és/vagy hasmenés) figyelhető meg.

Házityúkokat többszöri alkalommal az ajánlott dózisnak megfelelő mennyiségű készítménnyel kezelve a vakbél megnagyobbodása és abnormális vakbéltartalom volt megfigyelhető.

Véletlen túladagolás esetén a kezelést meg kell szakítani és az ajánlott adaggal folytatni.

Inkompatibilitások:

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ezt az állatgyógyászati készítményt tilos keverni más állatgyógyászati készítménnyel.

13. A FEL NEM HASZNÁLT KÉSZÍTMÉNY VAGY HULLADÉKAINAK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK (AMENNYIBEN SZÜKSÉGESEK)

Kérdezze meg a kezelő állatorvost, hogy milyen módon semmisítse meg a továbbiakban nem szükséges állatgyógyászati készítményeket! Ezek az intézkedések a környezetet védik.

14. A HASZNÁLATI UTASÍTÁS UTOLSÓ JÓVÁHAGYÁSÁNAK IDŐPONTJA

Nemzeti szinten határozandó meg

15. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Farmakodinámiás tulajdonságok

A linkomicin egy linkózamid típusú antibiotikum, a *Streptomyces lincolnensis* felhasználásával készül, ami gátolja a fehérjeszintézist. A linkomicin a baktérium 50S riboszóma alegységéhez kötődik, elzárja a peptidil-transzfer centert és gátolja a fehérjelánc-elongációs folyamatot, azáltal, hogy gátolja az 50S alegység kialakulását és fokozza a riboszómális peptidil-tRNA szétkapcsolását.

A linkomicin hatékony a Gram-pozitív baktériumok, néhány anaerob Gram-negatív baktérium (például a *Brachyspira hyodysenteriae*) és a mikoplazmák ellen. Kevésbé vagy egyáltalán nem hat a Gram-negatív baktériumok, mint például az *Escherichia coli* ellen.

Bár a linkomicint általánosan bakteriosztatikus anyagnak tartják, a hatása az organizmus érzékenységétől és az antibiotikumkoncentrációtól függ. Így a linkomicin egyaránt lehet baktericid vagy bakteriosztatikus.

A linkomicin iránti rezisztencia gyakran a plazmid-kötő faktorokkal (*erm* gének) függ össze, melyek a metilálást kódolják, a riboszómális kötőhelyeket változtatják meg és gyakran okoznak kereszt-rezisztenciát más MLSb csoportba tartozó antibiotikumokkal. Mégis a leggyakoribb mechanizmus a *B. hyodysenteriae* és a mikoplazmák esetében a a kötőhelyek mutációs úton történő megváltozása

(kromoszómális rezisztencia). A linkomicinrezisztenciát az efflux pumpák közvetítik, de leírták az inaktiváló enzimek útján történő kialakulását is.

Gyakori a teljes kereszt-rezisztencia a linkomicin és a klindamicin között.

A *B. hyodysenteriae*-nél könnyen alakulhat ki rezisztencia a linkomicinre és az izolátumok nagy részénél csökkent érzékenység volt kimutatható *in vitro*.

Spektinomicin

A spektinomicin egy aminociklitól típusú antibiotikum, a *Streptomyces spectabilis* felhasználásával készül, bakteriosztatikus hatású és hatékony a *Mycoplasma* spp. és néhány Gram-negatív baktérium, mint például az *E. coli* ellen.

A szájon át beadott spektinomicin szisztémásan hat a patogénekre, a nem teljesen tisztázott, gyenge felszívódási képessége ellenére, a bélflórára pedig indirekt módon vagy a metabolitokon keresztül hat. Számos enterális baktérium (például az *E.coli*) magas szintű spektinomicinrezisztenciát fejleszthet ki az egylépcsős kromoszómamutációk által. A plazmidhoz kötött rezisztencia kevésbé gyakori. A kromoszómamutációra képes törzsek nem mutatnak keresztrezisztenciát az aminoglikozidokkal.

Az *E. coli* és a *Salmonella* fajoknál a MIC értékek megoszlása két csúcsot rajzol ki, mégpedig úgy, hogy a törzsek egy jelentős részénél magas értéket mutat; ez részben egyezik a természetes (belső) rezisztenciával.

In vitro kísérletek és klinikai hatékonysági adatok szerint a linkomicin-spektinomicin kombináció hatékony a *Lawsonia intracellularis*-szal szemben.

A technikai okok miatt a *Lawsonia intracellularis* érzékenységet nehéz *in vitro* vizsgálni, emiatt az erre a fajra vonatkozó adatok hiányosak.

Farmakokinetikai sajátosságok

Linkomicin

Sertésekben a linkomicin az orális alkalmazást követően gyorsan felszívódik. Egy egyszeri orális linkomicin-hidroklorid beadás sertésben megközelítőleg 22, 55 és 100 mg/testtömeg kg-os dózissal, dózisfüggő linkomicin szérumszintet eredményezett, amit a beadás után 24-36 órával mértek. A szérumbéli csúskoncentrációt 4 órával a beadást követően észlelték. Hasonló eredményt hozott, amikor a sertéseknek 4,4 és 11,0 mg/testtömeg kg-os mennyiséget adtak egyszer, szájon át. 12-16 órán át észleltek mérhető szinteket, a csúskoncentrációt 4 óra múlva érte el. A biológia értékesülés vizsgálatára egyszeri, 10mg/testtömeg kg-os adagot adtak a sertéseknek szájon át. A linkomicin orális felszívódásának a mértékét $53\% \pm 19\%$ -osnak találták.

Sertéseknél 3 napon át, 22 mg linkomicin/testtömeg kg-os napi ismételt adagolás ellenére nem észleltek linkomicin felhalmozódást az adott fajban, a beadás után 24 órával már nem voltak mérhetőek a szérumbéli szintek.

A linkomicinnel végzett farmakokinetikai vizsgálatok kimutatták a linkomicin biológiai értékesülését intravénás, intramuszkuláris és orális alkalmazás esetén is. Az eliminációs felezési idő középértéke sertésnél valamennyi beadási mód esetében 2,82 óra.

Házityúkoknak a 'termék neve (nemzeti szinten határozandó meg)' készítményt ivóvízben adagolva 50 mg összes aktív hatóanyag /testtömeg kg dózisban (linkomicin: spektinomicin 1:2 arányban) hét egymást követő napon át, a C_{max} érték 0,0631 µg/ml volt az első gyógyszeres vízzel való kezelés után. A C_{max} érték fennmaradt 4 órával a gyógyszeres ivóvíz itatását követően is.

Spektinomicin

Különböző állatfajokon végzett kísérletek alapján szájon át beadott spektinomicin korlátozott mértékben szívódik fel a bélből (kevesebb mint 4-7%). A spektinomicin gyenge fehérjekötő tulajdonságúnak látszik és kevésbé zsírolékony.

Előfordulhat, hogy nem minden kisserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Az állatgyógyászati készítménnyel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.