

I priedas

**Veterinarinių vaistų pavadinimų, vaisto formų, stiprumų,
gyvūnų rūšių, naudojimo būdų, rinkodaros teisės turėtojų
šalyse narėse sąrašas**

Šalis narė ES / EEE	Rinkodaros teisės turėtojas	Pavadinimas	INN	Stiprumas	Vaisto forma	Gyvūnų rūšys	Naudojimo būdas
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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos	Girdyti
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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos	Girdyti
Bulgarija	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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai – vištos, viščiukai ir kalakutai	Girdyti
Kipras	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Graikija	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Vištos	Girdyti
Čekijos Respublika	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Čekijos Respublika	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai	Girdyti
Danija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Suomija	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos	Girdyti
Estija	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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai (broileriai)	Girdyti

Prancūzija	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Prancūzija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės	Girdyti
Vokietija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Vokietija	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	Milteliai	Kiaulės, vištos (broileriai, vištaitės), kalakutai	Girdyti
Graikija	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Graikija	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Vištos (broileriai)	Girdyti
Vengrija	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Vengrija	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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos, kalakutai	Girdyti
Airija	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Airija	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	Milteliai geriamajam tirpalui. Šviesiai geltoni iki šviesiai gelsvai rudos spalvos milteliai	Kiaulės ir naminiai paukščiai (ne dedeklės)	Kiaulės: Linco- Spectin 100 Soluble Powder skirti naudoti su geriamuoju vandeniu. Šviežias tirpalas turi būti ruošiamas kiekvieną dieną. Naminiai paukšč iai: dozuoti su geriamuoju vandeniu.
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	Geriamieji milteliai, skirti naudoti su geriamuoju vandeniu	Kiaulės, vištos	Girdyti

Latvija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Jungtinė Karalystė	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Tirpūs milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai	Girdyti
Lietuva	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	Tirpūs milteliai	Kiaulės, naminiai paukščiai (ne dedeklės)	Girdyti
Liuksemburgas	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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai	Girdyti
Nyderlandai	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d Ijssel Nyderlandai	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Geriamieji milteliai	Kiaulės, naminiai paukščiai, kurių kiaušiniai nenaudoja mi žmonių maistui	Girdyti
Lenkija	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Lenkija	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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, vištos, kalakutai, antys, balandžiai	Girdyti
Portugalija	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugalija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Geriamieji milteliai	Kiaulės, naminiai paukščiai (broileriai, vištaitės ir kalakutai)	Girdyti

Rumunija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Jungtinė Karalystė	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Tirpūs milteliai	Kiaulės, vištos, kalakutai	Girdyti
Slovakija	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Čekijos Respublika	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai	Girdyti
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	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai	Girdyti
Ispanija	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Ispanija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Geriamieji milteliai	Kiaulės, naminiai paukščiai	Girdyti
Jungtinė Karalystė	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Jungtinė Karalystė	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Milteliai geriamajam tirpalui	Kiaulės, naminiai paukščiai	Kiaulės: girdyti su geriamuoju vandeniu. Paukščiai: naudoti kaip vienintelį dienos geriamojo vandens šaltinį kol išgers, prireikus po to duodant švaraus vandens

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas iš dalies keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklimą ir pakuotės lapelį

Linco-Spectin 100 ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Įvadas

Linco-Spectin 100 – tai milteliai geriamajam tirpalui; viename 150 mg pakelyje yra 33,3 g linkomicino (linkomicino hidrochlorido forma) ir 66,7 g spektinomicino (spektinomicino sulfato forma). Linkomicinas yra linkozamidų grupės antibiotikas, glaudžiai susijęs su makrolidų grupės ir streptograminų grupės B pogrupio antimikrobinėmis medžiagomis. Jis slopina baltymų sintezę, jungdamasis prie bakterijos ribosomos 50S subvieneto. Jis daugiausia veikia gramteigiamas bakterijas ir obligatinius anaerobus bei mikoplazmas. Linkomicinas gerai pasiskirsto audiniuose ir yra žinoma, kad ląstelių viduje susidaro didelė jo koncentracija. Spektinomicinas priskiriamas prie aminociklitolių grupės antibiotikų, kurie panašūs į aminoglikozidus; jis slopina baltymų sintezę jungdamasis prie ribosomos 30S subvieneto. Spektinomicinas veikia mikoplazmas, aerobines gramneigiamas bakterijas ir gramteigiamus kokus. Spektinomicinas prastai absorbuojamas virškinimo trakte ir žarnyne ir sunkiai prasiskverbia pro membranas.

2012 m. rugsėjo 28 d. Belgija, vadovaudamasi iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnio 1 dalimi, nusiuntė Europos vaistų agentūros Veterinarinių vaistų komitetui (CVMP) kreipimosi pranešimą dėl Linco-Spectin 100 ir susijusių pavadinimų. Belgija kreipėsi į CVMP, ES valstybės narėms priėmus skirtingus nacionalinius sprendimus, dėl kurių atsirado skirtumų Linco-Spectin 100 ir susijusių pavadinimų preparato informaciniuose dokumentuose.

Esamuose preparato informaciniuose dokumentuose daugiausia skiriasi informacija, susijusi su:

- paskirties gyvūnų rūšimis;
- indikacijomis;
- dozavimu;
- išlauka.

Turimų duomenų aptarimas

Kiaulės

Bakterijų *Brachyspira hyodysenteriae* ir susijusių patogenų sukeltos kiaulių dizenterijos indikacija buvo pagrįsta literatūros ir senų bendrovės atliktų *in vitro* jautrumo tyrimų duomenų apžvalga, nauju *B. hyodysenteriae* veikiančios mažiausios slopinamosios koncentracijos (MSK) tyrimu ir senais klinikiniais tyrimais.

Iš literatūros ir senų bendrovės atliktų *in vitro* jautrumo tyrimų duomenų matyti, kad bendras *B. hyodysenteriae* veikiančios linkomicino MIK intervalas yra labai didelis, o populiacinės 50 % MSK (MSK₅₀) ir 90 % MSK (MSK₉₀) reikšmės taip pat didelės. Atliekant naują MSK tyrimą, kurio metu buvo naudojami 25 izoliatai iš Belgijos, linkomicino ir spektinomicino MSK svyravo nuo 1:2 iki 32:64 µg/ml, o jų MSK₅₀ ir MSK₉₀ siekė atitinkamai 16:32 ir 32:64 µg/ml. Tai patvirtina, jog yra bakterijų atsparumo išsivystymą lemiančių veiksnių. Pringle *et al.* (2012)¹ pasiūlė epidemiologinę linkomicino MSK ribinę vertę >1 µg/ml, kurį taikant 90–100 % izoliatų vertinami kaip „atsparūs *in vitro*“. Dėl šių priežasčių (nepaisant to, kad atsižvelgiant į turimus duomenis, laikui bėgant neišryškėjo jokių neigiamų pokyčių) nebuvo galima atmesti galimybės, kad senų klinikinių tyrimų, kurie buvo atliekami kuriant vaistą,

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.

rezultatai neparodo šio vaisto klinikinio veiksmingumo šiuo metu įvykstančių kiaulių dizenterijos protrūkių sąlygomis. Vis dėlto konkretaus klinikinio atsparumo lūžio taško nebuvo nustatyta, o, atsižvelgiant į pateiktus duomenis, panašu, kad *in vitro* jautrumas nebuvo susijęs su klinikinio veiksmingumu. Šiam teiginiui pagrįsti jokių naujų klinikinio tyrimų duomenų nepateikta. Toks neatitikimas gali būti susijęs su tuo, kad įvairios enterinės bakterijos gali prisidėti prie ligos patogenezės, o vaisto veiksmingumas galėjo būti nustatytas naudojant tų padermių bakterijas, kurių MSK reikšmės yra palyginti didelės dėl didelės vietinės antimikrobinių medžiagų koncentracijos virškinimo trakte. Spektinomycinas neturi reikšmingo klinikinio poveikio *B. hyodysenteriae*. Rinkodaros teisės turėtojas svarsto, kad spektinomycinas gali turėti poveikį kitiems su kiaulių dizenterija susijusiems patogenams; tačiau formaliai *in vivo* toks poveikis specifiniams patogenams nebuvo įrodytas.

Escherichia coli ir salmonelių *in vitro* jautrumo duomenys nebuvo išsamūs, tačiau su jais buvo pateikti Europos mastu atlikto naujo ir geros laboratorinės praktikos (GLP) reikalavimus atitinkančio MSK tyrimo, kurio metu buvo ištirta po 100 tiriant klinikinį atvejus išskirtų *E. coli* ir salmonelių izoliatų, duomenys. Atliekant šį tyrimą, MSK svyravo nuo 4:8 iki $\geq 256:512$ µg/ml, esant didelėms spektinomicino MSK₉₀ reikšmėms (>256 µg/ml) ir, regis, binominiam skirstiniui. Nors pastovaus klinikinio atsparumo lūžio taško nenustatyta, tai yra reikšmingo didelio atsparumo rodiklio požymis. Iš dalies tai gali būti susiję su natūraliu tų rūšių bakterijų atsparumu.

Vaisto klinikinis veiksmingumas gydant kiaulių dizenteriją pagal pasiūlytą dozavimo režimą – 7 dienas po 10 mg/kg kūno svorio (KS) – buvo pagrįstas dviem laboratorijos sąlygomis atliktais analogiškais tyrimais ir dviem natūraliomis sąlygomis atliktais klinikiniais tyrimais. Šie tyrimai neatitiko GLP ir geros klinikinės praktikos (GKP) reikalavimų, be to, tyrimo ataskaitose tikslinė klinikinė ir bakteriologinė būklė nebuvo tiksliai apibrėžta. Be kita ko, vieno iš natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų metu tikslinė liga buvo mišri salmonelių ir mikoplazmų sukelta vidurių ir kvėpavimo infekcija, o tai tėra labai menkai susiję su deklaruojama indikacija. Taip pat nustatyta, kad linkomicino ir spektinomicino derinys yra pranašesnis už pavienes veikliąsias medžiagas. Nors atliekant šiuos tyrimus, vaisto dozės buvo išreikštos vaisto koncentracija geriamajame vandenyje ir todėl faktinės dozės mg/kg KS buvo galima apskaičiuoti tik apytikriai, laikytasi nuomonės, kad tos apytikriai apskaičiuotos dozės buvo pakankamai artimos rekomenduojamam dozavimo režimui. Be to, suderintas dozavimo režimas yra tas, kuris rekomenduojamas didžiojoje daugumoje valstybių narių.

Atsižvelgdamas į visus duomenis, CVMP laikėsi nuomonės, kad šią indikaciją galima palikti.

Siekiant pagrįsti *Lawsonia intracellularis* sukeltos proliferacinės enteropatijos indikaciją, buvo pateikta literatūros, kurioje buvo pateikti *in vitro* jautrumo tyrimų duomenys, apžvalga ir du senesni klinikiniai veiksmingumo tyrimai.

Iš literatūroje pateiktų MSK duomenų, kurie susiję tik su keliais izoliatais, analizės matyti, kad apskritai ir linkomicino, ir spektinomicino MSK reikšmės yra didelės. Klinikinio atsparumo lūžio taškas nenustatytas.

Atliekant GLP reikalavimus atitinkantį provokacinį tyrimą, kiaulės buvo gydomos rekomenduojama 10 mg/kg KS doze, bet ne 7, o 21 dieną. Nustatyta, kad šis vaistų derinys turėjo teigiamą poveikį siekiant sumažinti opų ir pagerinti zootechnines vertinamąsias baigtis, be to, visiškai sustabdė aktyvų bakterijų plitimą. Derinys buvo pranašesnis už vieną linkomiciną. GKP reikalavimus atitinkančio, daugiacentrio, natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo metu kiaulės buvo gydomos pagal rekomendacijas, ir 7 ir 14 dienų trukmės kiaulių ileito gydymas vaistu Linco-Spectin 100 buvo veiksmingas; ilgiau nei 7 dienas tęsiamas ileitu sergančių kiaulių gydymas naudos nedavė.

Nors iš negausių turimų duomenų matyti, kad *in vitro* šių veikliųjų medžiagų poveikis *L. intracellularis* yra menkas, atsižvelgiant į platų šio vaisto vartojimą ES ir į tai, kad nė vienoje farmakologinio budrumo ataskaitoje neužfiksuota pranešimų apie neveiksmingą gydymą šiuo vaistu, galima teigti, kad

klinikinės aplinkybės nėra tarpusavy susijusios su preparato klinikiu veiksmingumu. Tai gali būti susiję su bendru linkomicino ir spektinomicino poveikiu ląstelių viduje ir išorėje. Be to, *L. intracellularis*, kaip ir *Brachyspira* spp. ir kiti atipiniai virškinimo trakto organizmai, tikriausiai priklauso nuo sąlygų, kurias žarnyne sukuria kitos bakterijos.

Atsižvelgdamas į visus duomenis, CVMP laikėsi nuomonės, kad šiai indikacijai galima pritarti.

Pasiūlyta išlaukos trukmė – 0 parų – buvo išsamiai pagrįsta likučių tyrimu, kurio metu kiaulės buvo gydomos taikant pasiūlytą suderintą dozavimo režimą (7 dienas po 10 mg/kg KS), ir CVMP laikėsi nuomonės, kad ji yra priimtina.

Atsižvelgiant į šios 34 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros taikymo sritį, nuspręsta, kad pasiūlyta *L. intracellularis* sukeltos kiaulių infekcijos gydymo indikacija yra priimtina. Dėl *B. hyodysenteriae*, be jau minėtų klausimų, buvo iškeltos dar kelios problemos:

- atrodo, kad visi šiuolaikiniai autoriai sutaria, kad *B. hyodysenteriae* atsparumas linkomicinui yra plačiai paplitęs, nors šių bakterijų klinikinio atsparumo lūžio taškas nenustatytas ir nežinoma, kiek tų padermių, kurių MSK yra padidėjusi, bakterijos yra kliniškai atsparios;
- nėra nė vieno naujo klinikinio tyrimo, natūraliomis sąlygomis atlikto tyrimo ar publikacijos, kurie įrodytų linkomicino ir spektinomicino derinio veiksmingumą kovojant su šiuo metu įvykstančiais kiaulių dizenterijos protrūkiais, arba kuriuose būtų vertinami šiuo metu patvirtinti dozavimo režimai.

Tačiau CVMP laikėsi nuomonės, kad *B. hyodysenteriae* indikaciją reikia palikti, atsižvelgiant į šios 34 straipsnyje numatytos kreipimosi procedūros taikymo sritį.

Vis dėlto į preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių „Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“ reikia įtraukti aiškų įspėjimą apie galimą nesėkmingą gydymą dėl kliniškai atsparių padermių *B. hyodysenteriae* bakterijų ir susijusių enterobakterijų (*E. coli*). Be to, 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“ reikėtų papildyti informacija apie paplitusį sumažėjusį *B. hyodysenteriae* jautrumą ir binominį skirstinį esant *E. coli* infekcijai. Taip pat į pirmiau minėtus preparato charakteristikų santraukos skyrius reikia įtraukti informaciją, kad duomenų apie *L. intracellularis* atsparumo vystymąsi nėra.

Vištos

Su *Mycoplasma gallisepticum* ir *E. coli* susijusios lėtinės kvėpavimo ligos (LKL) indikacija buvo pagrįsta dviem neseniai atliktais MSK tyrimais ir senesniais literatūra pagrįstais MSK duomenimis. Be to, be senų eksperimentinių ir natūraliomis sąlygomis atliktų klininių veiksmingumo tyrimų, buvo pateiktas neseniai bendrovės atliktas provokacinis tyrimas, kurio metu, naudojant iš viso 210 vištų, buvo tiriamas vaisto veiksmingumas gydant dirbtinai sukeltą *E. coli* ir (arba) *M. gallisepticum* infekciją.

Pasiūlytame suderintoje preparato charakteristikų santraukoje visi profilaktinio gydymo paminėjimai buvo išbraukti ir CVMP tam pritarė.

Tarp *in vitro* *M. gallisepticum* jautrumo duomenų buvo pateiktas naujas linkomicino ir spektinomicino derinio (santykiu 1:2) tyrimas su 60 izoliatų, kurio metu nustatytas MSK svyravo nuo 0,25:0,5 iki 8:16 µg/ml, o MSK₅₀ ir MSK₉₀ reikšmės siekė atitinkamai 0,5:1 ir 2:4 µg/ml. Apskritai ir, be kita ko, atsižvelgiant į senesnius literatūroje pateikiamus duomenis, palyginti maži MSK intervalai ir nedidelės MSK₅₀ ir MSK₉₀ reikšmės bei vienmodalinis skirstinys rodo nedidelį atsparumą, kuris, atrodo, nedidėja. Linkomicino ir spektinomicino derinys gali turėtų sinerginį poveikį mikoplazmoms, tačiau klinikinė tokio poveikio reikšmė neiširta.

Dėl *E. coli*, atlikus naują Europos masto MSK tyrimą, kurio metu buvo tiriami 67 iš vištų išskirti izoliatai ir 33 iš kalakutų išskirti izoliatai, nustatytas didelis MSK intervalas (nuo 2:4 iki ≥256:512 µg/ml), didelė

spektinomicino MSK₉₀ reikšmė (256 µg/ml) ir binominis skirstinys. Apskritai ir, be kita ko, atsižvelgiant į senesnius literatūroje pateikiamus duomenis, prieita prie išvados, kad klinikinis atsparumas siekia ne mažiau kaip 10 %. Tai iš dalies gali būti susiję su natūraliu atsparumu. Tačiau ir šiuo atveju pastovus klinikinio atsparumo lūžio taškas nenustatytas. Įrodymų, kad ši padėtis keičiasi, nėra.

Iš farmakokinetinių spektinomicino savybių žinoma, kad sugirdžius šio vaisto, iš virškinimo trakto įsisavinami tik labai nedideli jo kiekiai ir vištų kvėpavimo takuose šio vaisto koncentracija kraujyje niekada nepasiekia MSK. Remiantis *in vitro* tyrimais, buvo iškelta hipotezė, kad virškinimo trakte susidarė spektinomicino metabolitas arba skilimo produktas, kuris galėjo pasiekti infekcijos vietą ir neleisti *E. coli* prikibti prie kvėpavimo takų gleivinės, tačiau tai nebuvo patvirtinta (Goren *et al.*, 1988)². Taigi, kokia sudėtinio vaisto vertė esant šiai indikacijai, palyginti su monoterapijos vaistu (pvz., linkomicinu), neaišku.

Keli seni provokaciniai laboratoriniai tyrimai parodė, kad šis derinys yra veiksmingas gydant vištas po eksperimentinių *Mycoplasma spp.* ir (arba) *E. coli* inokuliacijų. Gydymas vaistų deriniu buvo veiksmingesnis, nei naudojant vieną linkomiciną, ir šiek tiek geresnis, nei naudojant vieną spektinomiciną. Tačiau labai neaišku, kokie dozavimo režimai buvo taikomi, ir gali būti, kad jie svyravo nuo pasiūlytos 50 mg/kg KS dozės iki didžiausios patvirtintos 150 mg/kg KS dozės. Pateikto naujo GKP reikalavimus atitinkančio provokacinio tyrimo metu 7 dienas naudota 50 mg/kg paros dozė buvo veiksminga siekiant nuslopinti eksperimentinės vištų infekcijos *E. coli* ir (arba) *M. gallisepticum* sukeltus klinikinius požymius ir sumažinti su ja susijusių pakitimų, nors pakartotinio bakterijų išskyrimo iš infekcijos vietos koeficientas buvo didelis ir *E. coli* atveju jis nebuvo statistiškai reikšmingai mažesnis, o infekcijai naudotų bakterijų MSK reikšmės siekė apatinę MSK tyrimų metu nustatyto intervalo ribą. Šis tyrimas buvo vienintelis oficialus 50 mg/kg KS dozės naudos įrodymas, o provokacinė infekcija minėtomis bakterijomis buvo lengva arba vidutinio sunkumo ir nesukėlė gyvūnų žūties.

Senesnių natūraliomis sąlygomis atliktų tyrimų metu paprastai pirmame etape buvo taikomas 150 mg/kg KS dozavimo režimas, o antrame etape – 50 mg/kg KS; laikytasi nuomonės, kad šie tyrimai iš esmės neaktualūs, nes juose daugiausia dėmesio skirta sisteminei profilaktikai bei zootechninėms ir ekonominėms vertinamosioms baigtims. Suderinta 50 mg/kg KS dozė yra iš visų mažiausia nacionaliniuose rinkodaros leidimuose nurodyta patvirtinta dozė ir dažniausia tik gydymui rekomenduojama dozė.

Kadangi spektinomicinas prastai absorbuojamas virškinimo trakte ir žarnyne ir sunkiai prasiskverbia pro membranas, jo veiksmingumas bent iš dalies gali būti susijęs su nespecifiniu jo poveikiu virškinimo trakto florai arba jo metabolito poveikiu.

Be to, atkreiptas dėmesys į tai, kad šis vaistas vartojamas ilgą laiką ir kad farmakologinio budrumo duomenų bazėje nėra pranešimų apie neveiksmingą gydymą šiuo vaistu.

Išlaukos trukmė pagrįsta tyrimu, kurio metu viščiukai pirmą gyvenimo savaitę buvo gydomi 500 mg/kg KS dozėmis, o trečią gyvenimo savaitę – 60 mg/kg dozėmis; kontrolinis likučių pašalinimo iš audinių tyrimas buvo atliekamas tik po antrojo etapo. CVMP laikosi nuomonės, kad pasiūlytos 5 parų išlaukos trukmės pakanka, jeigu viščiukai gydomi pagal pasiūlytą suderintą dozavimo režimą (7 dienas po 50 mg/kg KS per parą).

Užbaigęs visą vertinimą, kuris buvo atliktas siekiant suderinti informaciją apie jau patvirtintą vaistą, ir dėl pirmiau išvardytų priežasčių, CHMP laikėsi nuomonės, kad 7 dienas vartojamą 50 mg/kg KS dozę galima patvirtinti kaip vištoms skirtą suderintą dozę:

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.

- 50 mg/kg KS – tai atitinkamose preparato charakteristikų santraukose gydymui dažniausiai rekomenduojama dozė. Keliose kitose preparato charakteristikų santraukose vaisto dozė yra išreikšta koncentracija geriamajame vandenyje, kuri daugelio gyvūnų atveju siekia maždaug 50 mg/kg KS;
- atliekant pateiktą naują klinikinį veiksmingumo tyrimą, vaistas akivaizdžiai paskatino klinikinių LKL požymių pagerėjimą ir sumažino bakterinės invazijos mastą. Tai buvo vienintelis tyrimas, kurio metu buvo tvirtai įrodyta, kad 50 mg/kg KS dozė yra naudinga taikant ligos gydymą, nors provokacinė infekcija buvo palyginti lengva (t. y. neužfiksuota gyvūnų žūtis atveju);
- neigiamų tikslinių bakterijų atsparumo susijusiems junginiams pokyčių laikui bėgant nenustatyta, o atsparumas šiems junginiams kelia ne daugiau rūpesčių, nei atsparumas kitiems panašiai naudojamiems junginiams;
- jeigu vištoms šį vaistą bus uždrausta naudoti, jų gydymui gali tekti naudoti kitas molekules, kurios laikomos svarbesnėmis visuomenės sveikatai (pvz., fluorochinolonus), o tai būtų visuomenės sveikatai nepalankus pokytis.

Todėl CVMP laikėsi nuomonės, kad vištų indikaciją reikia palikti, tačiau ją reikia pakoreguoti taip: „*Mycoplasma gallisepticum* ir *E. coli* sukeltos ir su nedideliu gaištamumu susijusios LKL gydymui ir prevencijai. Prieš naudojant vaistą būtina patvirtinti būrio paukščių sergamumą šia liga.“

Naudos ir rizikos įvertinimas

Įvadas

Šis naudos ir rizikos vertinimo, atliekamo pagal Direktyvos 2001/82/EB 34 straipsnį paskirtis šios procedūros metu – suderinti vaisto Linco-Spectin 100 (ir susijusių pavadinimų) rinkodaros leidimo galiojimo sąlygas visoje ES. Kreipimosi procedūros metu visiškai suderinti preparato informaciniai dokumentai. Šio vertinimo metu daugiausia dėmesio skiriama klausimams, susijusiems su informacijos apie vaistą suderinimu, dėl kurio gali pasikeisti jo naudos ir rizikos balansas.

Linco-Spectin 100 (ir susiję pavadinimai) – tai su geriamuoju vandeniu naudojami milteliai, kurių sudėtyje yra veikliųjų medžiagų linkomicino (222 mg/g) ir spektinomicino (444,7 mg/g). Šis vaistas įregistruotas 24 ES valstybėse narėse. Pirmas rinkodaros leidimas suteiktas 1972 m.

Naudos įvertinimas

Tiesioginė nauda

Kiaulės

Šis vaistas pagal pasiūlytas indikacijas (kiaulių dizenterija ir proliferacinė enteropatija) jau kelis dešimtmečius naudojamas daugelyje ES valstybių narių, remiantis linkomicino ir spektinomicino vienas kitą papildančiu poveikiu pirminiams patogenams *B. hyodysenteriae* ir *L. intracellularis* ir tokiems galimai susijusiems enteriniams patogenams, kaip *E. coli*.

Vaisto klinikinis veiksmingumas gydant kiaulių dizenteriją pagal dozavimo režimą, panašų į rekomenduojamą suderintą dozavimo režimą (7 dienas po 10 mg/kg KS), pagrįstas senesniais laboratoriniais ir natūraliomis sąlygomis atliktais klinikiniais tyrimais, nepaisant to, kad jie neatitinka GLP ir GKP reikalavimų ir kad tyrimų ataskaitose ne visada tiksliai apibrėžti klinikiniai ir bakteriologiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai. Buvo įrodyta, linkomicino ir spektinomicino derinys yra veiksmingesnis už pavienes medžiagas.

Klinikinis veiksmingumas gydant proliferacinę enteropatiją pagrįstas vienu GLP reikalavimus atitinkančiu laboratoriniu tyrimu (išskyrus tai, kad šio tyrimo metu gyvūnai buvo gydomi 21 dieną) ir

vienu GKP reikalavimus atitinkančiu, daugiacentriu, natūraliomis sąlygomis atliktu tyrimu. Nustatyta, kad derinys yra pranašesnis už vieną linkomiciną. Atliekant provokacinį tyrimą, bakterinė infekcija buvo išnaikinta.

Atsižvelgiant į literatūroje pateikiamus duomenis, sumažėjusį *B. hyodysenteriae* jautrumą iš dalies gali kompensuoti vietiškai susidariusi didelė vaisto koncentracija. Nepaisant menko veikliųjų medžiagų *in vitro* poveikio *L. intracellularis*, šis derinys gali būti veiksmingas dėl bendro linkomicino ir spektinomicino poveikio atitinkamai ląstelių viduje ir išorėje. Be to, veiksmingumas gali priklausyti nuo įvairių susijusių enterinių bakterijų virškinimo trakte sukurtų sąlygų.

Farmakologinio budrumo ataskaitose neužfiksuota nė vieno pranešimo apie neveiksmingą gydymą vaistu Linco-Spectin 100 pagal rekomenduojamas suderintas kiaulių indikacijas.

Vištos

Daugelyje ES valstybių narių šis vaistas jau naudojamas vištoms pagal su *Mycoplasma* ir (arba) *E. coli* susijusios LKL gydymo indikaciją. Dažniausiai rekomenduojamas dozavimo režimas taikant gydymą yra 50 mg/kg KS per parą; keliose preparato charakteristikų santraukose rekomenduojama 150 mg/kg KS dozė, o kai kuriuose kituose nurodyta tik vaisto koncentracija vandenyje, kuri atitinka maždaug 50 mg/kg KS.

Nors peroraliniu būdu naudojamo spektinomicino sisteminio poveikio veikimo mechanizmas nėra visiškai ištirtas, jo klinikinė nauda ir derinio nauda įrodyta keliais senesniais laboratoriniais provokaciniais tyrimais; tačiau šiuose tyrimuose taikytus dozavimo režimus galima apskaičiuoti tik apytikriai ir jie tikriausiai svyruoja nuo suderintos 50 mg/kg KS paros dozės iki ne mažesnės kaip didžiausios patvirtintos 150 mg/kg KS paros dozės. Atliekant senesnius natūraliomis sąlygomis atliktus tyrimus, minėtas vaistas buvo naudojamas sistemei profilaktikai ir buvo taikomi dviejų etapų dozavimo režimai; dėl tokių sąlygų pasiūlytos 50 mg/kg KS dozės negalima pagrįsti šių tyrimų duomenimis.

Pateikto naujo GKP reikalavimus atitinkančio provokacinio tyrimo metu 7 dienas naudota 50 mg/kg paros dozė buvo veiksminga siekiant nuslopinti eksperimentinės vištų infekcijos *E. coli* ir (arba) *M. gallisepticum* sukeltus klinikinius požymius bei sumažinti su ja susijusių pakitimų ir pakartotinai išskiriamų bakterijų, nors pakartotinio bakterijų išskyrimo iš infekcijos vietos koeficientas buvo didelis ir *E. coli* atveju jis nebuvo statistiškai reikšmingai mažesnis, o infekcijai naudotų bakterijų MSK buvo nedidelė, palyginti su dauguma laukinių padermių. Šis tyrimas yra vienintelis formalus 50 mg/kg KS dozės naudos įrodymas, o provokacinė infekcija minėtomis bakterijomis buvo lengva arba vidutinio sunkumo ir nesukėlė gyvūnų žūties.

Farmakologinio budrumo ataskaitose neužfiksuota nė vieno pranešimo apie neveiksmingą gydymą vaistu Linco-Spectin 100 pagal pasiūlytą suderintą vištų indikaciją.

Netiesioginė nauda

Galimybė įsigyti Linco-Spectin 100 rinkoje, ypač vištų kvėpavimo ligų gydymui, apribotų kitų antimikrobinių medžiagų, kurios laikomos svarbesnėmis gyvūnų ir žmogaus sveikatai, pvz., fluorochinolonų, naudojimą.

Rizikos vertinimas

Kadangi CVMP rekomenduota dozė ir gydymo trukmė nebuvo padidinti, o indikacijos, palyginti su tomis, kurios patvirtintos daugumoje preparato charakteristikų santraukų, nebuvo išplėtos, vertinant vaisto toleravimą gydant paskirties gyvūnų rūšis naujų klausimų neiškilo. Rinkodaros teisės turėtojas pateikė senus su kiaulėmis, vištomis ir kalakutais atliktus toleravimo tyrimus. Suderintose preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyriaus i) poskyrio „Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą

gyvūnams", 4.6 skyriaus „Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)“ ir 4.10 skyriaus „Perdozavimas“ tekstuose pateikta vis dar tinkama informacija apie vaisto toleravimą.

Be to, kadangi dozavimo režimai ir indikacijos nebuvo išplėsti, vaisto saugumo jį naudojančiam asmeniui vertinimas nesikeičia.

Vartotojų saugumą tebeužtikrina rekomenduota suderinta išlaukos trukmė: 0 parų – kiaulių atveju ir 5 paros – vištų atveju.

Taikant rekomenduojamus suderintus dozavimo režimus, veikliųjų medžiagų poveikis aplinkai nepadidėja.

Linkomicino naudojimo gyvūnams sukeltas galimas bakterijų atsparumas gali paveikti gyvūnų sveikatą, įskaitant tuos atvejus, kai pasireiškia kryžminis bakterijų atsparumas makrolidams. Kai kurie gyvūnų ligų sukėlėjai tapo atsparūs makrolidams ir linkozamidams ir atsparumas šiems vaistams yra paplitęs tarp kai kurių rūšių bakterijų. Beveik visi *Brachyspira hyodysenteriae* izoliatai (bent laukinio tipo) yra atsparūs (*in vitro* jautrumo tyrimų sąlygomis). Todėl net jei atsižvelgiant į pateiktus literatūros duomenis, nematyti jokių pokyčių, negalima atmesti galimybės, kad senų klinikinių tyrimų, kurie buvo atliekami kuriant vaistą, rezultatai neparodo šio vaisto klinikinio veiksmingumo šiuo metu įvykstančių kiaulių dizenterijos protrūkių sąlygomis.

Nors ši rizika nebuvo išsamiai įvertinta, poveikis žmogaus sveikatai gali pasireikšti per kryžminį atsparumą dindamicinui ir kitoms makrolidų, linkozamidų ir streptograminų (MLS) grupės medžiagoms. Žmogaus ir gyvūnų bakterijų atsparumą lemia tokie pat veiksniai. Atsparumas gali kelti tiesioginę grėsmę, kai atspariais tampa zoonozių sukėlėjai, kaip antai kampilobakterijos ir enterokokai, ir kai atsparumas horizontaliai perduodamas žmogaus ligų sukėlėjams per judrius genetinius elementus. MLS grupės antimikrobinės medžiagos PSO (AGISAR, 2009)³ priskiria prie tam tikrų žmonių zoonozių (pvz., kampilobakterijų sukeltų infekcijų) gydymui itin svarbių vaistų.

Rizikos valdymo arba mažinimo priemonės

Galimą atsparumo, kuris gali turėti poveikį vaisto veiksmingumui ir bendrai gyvūnų ir žmogaus sveikatai, išsivystymo riziką galima apriboti:

- apribojant vaisto indikacijas ir vaistą leidžiant naudoti esant tik toms indikacijoms, kurios yra tinkamai pagrįstos veiksmingumo duomenimis;
- išbraukiant visas rekomendacijas dėl profilaktinio naudojimo;
- į vaisto aprašo 4.4 skyrių „Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams“, 4.5 skyriaus i) poskyrį „Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams“ ir 5.1 skyrių „Farmakodinaminės savybės“ įtraukiant informaciją apie vaisto atsparumo statusą ir įspėjimus dėl racionalaus vaisto naudojimo siekiant išvengti atsparumo išsivystymo.

Naudos ir rizikos balanso vertinimas

Įvertinęs turimus duomenis, CVMP laikėsi nuomonės, kad naudos ir rizikos balansas gydant paskirties gyvūnų rūšį kiaules tebėra teigiamas. Atliekant naujausius klinikinius tyrimus, galimas *in vitro* nustatyto didelio *B. hyodysenteriae* atsparumo poveikis klinikiniam veiksmingumui nebuvo vertinamas; tačiau įgyvendinant šią 34 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą, kurios tikslas – suderinti jau patvirtinto vaisto rinkodaros leidimo galiojimo sąlygas, laikytasi nuomonės, kad šiuo pagrindu išbraukti šios indikacijos nereikia.

³ Pirmojo PSO patariamąsios grupės dėl integruoto atsparumo antimikrobinėms medžiagoms stebėjimo (AGISAR) posėdžio ataskaita; 2009 m. birželio 15-19 d.
http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1.

Kalbant apie vištas, siekiant, kad indikacijoje būtų atsižvelgta į tai, kad atliekant vienintelį tyrimą, kuris oficialiai patvirtino 50 mg/kg dozės veiksmingumą gydant klininius LKL požymius ir pakitimus, provokacinė infekcija buvo lengva arba vidutinio sunkumo ir nesukėlė nė vieno gyvūno žūties, siūloma indikaciją iš dalies pakeisti taip:

„*Mycoplasma gallisepticum* ir *Escherichia coli* sukeltos ir su nedideliu gaištamumu susijusios lėtinės kvėpavimo ligos (LKL) gydymui ir prevencijai.

Prieš naudojant vaistą būtina patvirtinti būrio paukščių sergamumą šia liga.“

Nuspręsta, kad bendras kiaulėms ir vištomis skirto vaisto naudos ir rizikos balansas yra teigiamas, jeigu bus padaryti rekomenduojami preparato informacinių dokumentų pakeitimai (žr. III priedą).

Pagrindas iš dalies keisti preparato charakteristikų santrauką, ženklinį ir pakuotės lapelį

Kadangi

- CVMP laikėsi nuomonės, kad į komitetą buvo kreiptasi dėl preparato charakteristikų santraukos, ženklinio ir pakuotės lapelio suderinimo;
- CVMP peržiūrėjo rinkodaros teisės turėtojų pasiūlytus preparato charakteristikų santrauką, ženklinį ir pakuotės lapelį ir apsvarstė visus pateiktus duomenis;

CVMP rekomendavo iš dalies keisti Linco-Spectin 100 ir I priede nurodytų susijusių pavadinimų, kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklinis ir pakuotės lapelis išdėstyti III priede, rinkodaros leidimus.

III priedas

Preparato charakteristikų santrauka, ženklinimas ir pakuotės lapelis

I PRIEDAS
VETERINARINIO VAISTO APRAŠAS

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

<(Sugalvotas) veterinarinio vaisto pavadinimas> 222 mg/g + 444,7 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms ir vištoms

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Veikliųjų medžiagų:

linkomicino (linkomicino hidrochlorido)	222 mg/g,
spektinomicino (spektinomicino sulfato)	444,7 mg/g;

Pagalbinių medžiagų.

Išsamų pagalbinių medžiagų sąrašą žr. 6.1 p.

3. VAISTO FORMA

Milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu.

4. KLINIKINIAI DUOMENYS

4.1. Paskirties gyvūnų rūšys

Kiaulės ir vištos.

4.2. Naudojimo indikacijos, nurodant paskirties gyvūnų rūšis

Kiaulėms

Gydyti ir apsaugoti nuo dizenterijos, sukeltos *Brachyspira hyodysenteria*, bei gydyti ir apsaugoti nuo kiaulių proliferacinės enteropatijos (ileito), sukeltos *Lawsonia intracellularis*, ir susijusių žarnyno patogenų (*Escherichia coli*).

Prieš naudojant vaistą, ligą būtina nustatyti grupėje.

Vištoms

Gydyti ir apsaugoti nuo lėtinės kvėpavimo ligos (LKL), sukeltos *Mycoplasma gallisepticum* ir *Escherichia coli*, ir kuriai būdingas mažas mirtingumas.

Prieš naudojant vaistą, ligą būtina nustatyti pulke.

4.3. Kontraindikacijos

Negalima naudoti, padidėjus jautrumui veikliosioms medžiagoms ar bet kuriai iš pagalbinių medžiagų. Negalima naudoti sutrikus kepenų funkcijai.

Negalima leisti triušiams, graužikams (pvz., šinšiloms, žiurkėnams, jūrų kiaulytėms), arkliams ar atrajotojams prieiti prie vandens ar pašarų, kuriuose yra linkomicino. Prarytas šių rūšių gyvūnų jis gali sukelti sunkius virškinimo trakto sutrikimus.

Negalima naudoti vištoms dedeklėms.

4.4. Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

Daugeliui *E. coli* padermių nustatytos didelės linkomicino ir spektinomicino derinio MSK (mažiausios slopinančios koncentracijos) ir jos gali būti kliniškai atsparios, nors ribinė koncentracija nėra nustatyta.

Dėl techninių kliūčių *L. Intracellularis* jautrumą sunku ištirti *in vitro* ir trūksta duomenų apie šios rūšies atsparumą linkomicino ir spektinomicino deriniui.

4.5. Specialios naudojimo atsargumo priemonės

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

B. hyodysenteriae atsparumas linkomicinui yra plačiai paplitęs ir gali lemti klinikinio gydymo nesėkmę.

Teisinga klinikinė praktika gydymą pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jeigu tai neįmanoma, gydymas turi būti pagrįstas vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Veterinarinį vaistą naudojant ne pagal VVA nurodymus, gali padidėti atsparių bakterijų atsiradimo ir išplitimo rizika bei sumažėti gydymo makrolidais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Per os naudojami vaistai, kurių sudėtyje yra linkomicino, yra skirti tik kiaulėms ir vištoms. Kitiems gyvūnams negalima leisti prieiti prie vandens, kuriame yra vaisto. Kitų rūšių gyvūnams linkomicinas gali sukelti sunkius virškinamojo trakto sutrikimus.

Būtina vengti pakartotinio ir ilgalaikio naudojimo, gerinant ūkio valdymą ir dezinfekcijos taikymą.

Jei pagerėjimas nepastebimas praėjus 5 dienoms, būtina tikslinti diagnozę.

Sergantiems gyvūnams būdingas sumažėjęs apetitas ir vandens suvartojimas, todėl sunkiai sergantiems gyvūnams gali prireikti parenterinio gydymo.

Šie milteliai yra skirti naudoti tik su geriamuoju vandeniu ir prieš naudojant juos reikia ištirpinti.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojančiams vaistą gyvūnams

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas linkomicinui, spektinomicinui ar sojos miltams, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu. Naudojant būtina stengtis nesukelti ir neįkvėpti dulkių. Vengti sąlyčio su oda ir akimis.

Dirbant su vaistu ir įmaišymo metu, reikia naudoti asmeninės apsaugos įrangą, kurią sudaro aprobuotos, nuo dulkių apsaugančios kaukės (pvz., vienkartinis pusę veido dengiantis respiratorius, atitinkantis Europos standarto EN 149 reikalavimus, arba daugkartinis respiratorius, atitinkantis Europos standarto EN 140 reikalavimus, su EN 143 filtru), pirštinių ir apsauginiai akiniai. Baigus darbą, reikia nedelsiant plauti rankas ir vaistu užterštas odos vietas su vandeniu ir muilu.

4.6. Nepalankios reakcijos (dažnumas ir sunkumas)

Nustatyta atvejų, kai gydymo pradžioje sveikoms kiaulėms pasireiškė viduriavimas ar išmatų suminkštėjimas ir (ar) išangės srities uždegimas. Simptomai išnyko savaime per 5–8 d., nenutraukus gydymo.

Retais atvejais taip pat pastebėti sudirgimas / sujaudinimas, odos išbėrimas / niežulys.

Alerginės / padidėjusio jautrumo reakcijos pasitaiko retai ir tuomet gydymą veterinariniu vaistu reikia nutraukti. Būtina taikyti simptominį gydymą.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (vieno gydymo metu nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

4.7. Naudojimas vaikingumo, laktacijos ar kiaušinių dėjimo metu

Kiaulės

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo ir laktacijos metu nenustatytas.

Laboratoriniais tyrimais su šunimis ir žiurkėmis nenustatytas reprodukcinis, fetotoksinis ar teratogeninis linkomicino ar spektinomicino poveikis.

Linkomicinas išsiskiria su pienu.

Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Vištos

Negalima naudoti dedantiems kiaušinius paukščiams.

4.8. Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Reikia apskritai vengti maišyti su kitais vaistais.

Linkozamidų ir makrolidų derinys veikia antagonistiskai dėl konkurencinio jungimosi prie jų tikslinių vietų. Derinys su anestetikais gali sukelti galimą nervų-raumenų blokadą.

Nenaudoti su kaolinu ar pektinu, nes jie mažina linkomicino absorbciją. Jei būtina naudoti kartu, tarp naudojimų reikia daryti dviejų valandų pertrauką.

4.9. Dozės ir naudojimo būdas

Naudoti su geriamuoju vandeniu.

Rekomenduojamos šios dozės:

kiaulėms: 3,33 mg linkomicino ir 6,67 mg spektinomicino 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas. Šis kiekis atitinka 15 mg miltelių 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas;

vištoms: 16,65 mg linkomicino ir 33,35 mg spektinomicino 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas. Šis kiekis atitinka 75 mg miltelių 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas.

Gydymą reikia pradėti iš karto, kai tik pasireiškia klinikiniai simptomai.

Ruošiant geriamąjį vandenį, ištirpinamo vaisto kiekis priklausys nuo gyvūno kūno svorio ir faktiškai per dieną išgeriamo vandens kiekio.

Norint užtikrinti teisingą dozavimą ir išvengti per mažų dozių, vidutinis gyvulių grupės svoris ir dienos vandens suvartojimas turi būti nustatyti kiek galima tiksliau.

Gydymo metu geriamasis vanduo, kuriame yra vaisto, turi būti vienintelis geriamojo vandens šaltinis. Per 24 val. nesuvartotas geriamasis vanduo, kuriame yra vaisto, turi būti pašalintas.

Jei sergantys gyvūnai daug mažiau geria, gali tekti pradėti parenterinį gydymą.

Toliau pateikta skaičiuoklė naudotina kaip pagrindas veterinarinio vaisto kiekiui, kurį reikia ištirpinti geriamajame vandenyje, tiksliai apskaičiuoti.

Kiaulės:

150 g veterinarinio vaisto ištirpinti reikalingas vandens kiekis (litrais geriamojo vandens) skaičiuojamas naudojant šią formulę:

$$\text{Kiekis (l) 150 g veterinarinio vaisto} = \frac{10\,000 \times [\text{per dieną suvartojamo vandens kiekis gyvuliui (l)}]}{\text{Vidutinis vienos kiaulės kūno svoris (kg)}}$$

150 g veterinarinio vaisto kiaulėms atitinka vaisto dozę, naudotiną 10 000 kg kūno svorio per dieną.

Paprastai vandens suvartojimas yra apie 0,15 l 1 kg kūno svorio per dieną. Toliau esančioje lentelėje nurodomas vandens kiekis, reikalingas ištirpinti 150 g veterinarinio vaisto.

Vandens suvartojimas	150 g miltelių = 100 g antibiotiko veikliųjų medžiagų turi būti ištirpinta...
0,1 l 1 kg kūno svorio per dieną	1 000 l geriamojo vandens
0,15 l 1 kg kūno svorio per dieną	1 500 l geriamojo vandens
0,2 l 1 kg kūno svorio per dieną	2 000 l geriamojo vandens
0,25 l 1 kg kūno svorio per dieną	2 500 l geriamojo vandens

Vištos:

150 g veterinarinio vaisto ištirpinti reikalingas vandens kiekis (litrais geriamojo vandens) skaičiuojamas naudojant šią formulę:

$$\text{Kiekis (l) 150 g veterinarinio vaisto} = \frac{2\,000 \times [\text{per dieną suvartojamo vandens kiekis paukščiui (l)}]}{\text{Vidutinis vieno paukščio kūno svoris (kg)}}$$

150 g veterinarinio vaisto atitinka vaisto dozę, naudotiną 2 000 kg kūno svorio per dieną.

4.10. Perdozavimas (simptomai, pirmosios pagalbos priemonės, priešnuodžiai), jei būtina

Perdozavus kiaulėms gali pasikeisti išmatų konsistencija (minkštos išmatos ir (ar) viduriavimas). Paukščiams, gydytiems kelis kartus didesne nei rekomenduojama doze, padidėjo akloji žarna ir rastas pakitęs aklosios žarnos turinys.

Atsitiktinai perdozavus, gydymą reikia nutraukti ir vėl pradėti gydyti rekomenduojamomis dozėmis.

4.11. Išlauka

Kiaulienai ir subproduktams – 0 parų.

Vištienai ir subproduktams – 5 paros.

Neregistruota naudoti paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui, įskaitant pakaitines vištaites, kurių kiaušiniai bus skirti žmonių maistui.

Gydymo metu gyvūnų negalima skersti žmonių maistui.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

Farmakoterapinė grupė: sisteminio poveikio antibakterinės medžiagos, linkomicino deriniai.
ATCvet kodas: QJ01FF52.

5.1. Farmakodinaminės savybės

„Veterinarinio vaisto pavadinimas (užpildo šalis)“ yra dviejų antibiotikų – linkomicino ir spektinomomicino, kurių veikimo spektrai papildo vienas kitą, derinys.

Linkomicinas

Linkomicinas yra linkozamidų klasės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces lincolnensis*, kuris slopina baltymų sintezę.

Linkomicinas jungiasi prie bakterijos ribosomos 50S subvieneto arti peptidiltransferazės centro ir, slopindamas 50S subvieneto formavimąsi bei stimuliuodamas ribosominės peptidil-tRNR atsiskyrimą, sutrikdo peptidinės grandinės ilgėjimo procesą.

Linkomicinas veikia gramteigiamas bakterijas, kai kurias anaerobines gramneigiamas bakterijas (pvz., *Brachyspira hyodysenteriae*) ir mikoplazmas. Jis silpnai arba visai neveikia gramneigiamų bakterijų, tokių kaip *Escherichia coli*.

Nors linkozamidai paprastai laikomi bakteriostatiniais antibiotikais, veikimas priklauso nuo organizmo jautrumo ir antibiotiko koncentracijos. Linkomicinas gali būti arba baktericidinis, arba bateriostatinis. Atsparumą linkomicinui dažnai suteikia plazmidėmis perduodami veiksniai (*erm* genai), koduojantys metilazes, kurios pakeičia jungimosi prie ribosomos vietą, ir dažnai lemiantys kryžminį atsparumą kitiems makrolidų, linkozamidų ir streptogramino B (MLSB) grupės antimikrobiniais vaistams. Vis dėlto labiausiai paplitęs *B. hyodysenteriae* ir mikoplazmų atsparumo mechanizmas yra prisijungimo vietos pasikeitimas mutacijų keliu (chromosominis atsparumas). Taip pat aprašytas atsparumas linkomicinui, susijęs su efliukso pompomis ar inaktyvinančiais fermentais. Dažnai tarp linkomicino ir klindamicino yra visiškas kryžminis atsparumas.

B. hyodysenteriae atsparumas linkomicinui gali lengvai išsivystyti, daugumai tirtų izoliatų nustatytas sumažėjęs jautrumas *in vitro*.

Spektinomicinas

Spektinomicinas yra aminociklitolių šeimos antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces spectabilis*. Jis bakteriostatiškai veikia mikoplazmas ir kai kurias gramneigiamas bakterijas, tokias kaip *E. coli*. Mechanizmas, pagal kurį *per os* suduotas spektinomicinas patogenus veikia sisteminiame lygmenyje, nepaisant menkos absorbcijos, nėra iki galo išaiškintas ir iš dalies galėtų priklausyti nuo netiesioginio poveikio žarnyno mikroflorai ar metabolito (-ų) poveikio.

Daugeliui žarnyno bakterijų (pvz., *E. coli*) aukštas atsparumas spektinomicinui išsivysto dėl pavienių chromosominių mutacijų. Su plazmidėmis susijęs atsparumas pasitaiko rečiau. Chromosominį atsparumą turinčios padermės nerodo kryžminio atsparumo su aminoglikozidais.

MSK pasiskirstymas *E. Coli* ir *Salmonella* spp. atrodo bimodalinis su didelėmis MSK daugeliui padermių; tai iš dalies galėtų rodyti natūralų (įgimtą) atsparumą.

Tyrimai *in vitro*, taip pat ir klinikinių veiksmingumo tyrimų duomenys rodo, kad linkomicino ir spektinomicino derinys veikia *Lawsonia intracellularis*.

Dėl techninių kliūčių *Lawsonia intracellularis* jautrumą yra sudėtinga ištirti *in vitro* ir trūksta duomenų apie šios rūšies atsparumą.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Linkomicinas

Kiaulėms *per os* suduotas linkomicinas greitai absorbuojamas. Kiaulėms sudavus vienkartinę vidutiniškai 22, 55 ir 100 mg/kg kūno svorio linkomicino hidrochlorido dozę, kraujo serume susidarė nuo dozės priklausomi linkomicino kiekiai, aptinkami 24–36 val. po sudavimo. Didžiausia koncentracija serume nustatyta praėjus 4 val. po sudavimo. Panašūs rezultatai gauti kiaulėms sudavus vienkartinės 4,4 ir 11 mg/kg kūno svorio dozes. Linkomicino buvo aptinkama 12–16 val., o didžiausia koncentracija nustatyta po 4 val. Biologiniam prieinamumui nustatyti kiaulėms suduota vienkartinė 10 mg/kg kūno svorio dozė. Nustatyta linkomicino absorbcija buvo 53 % ± 19 %.

Kiaulėms pakartotinai naudojus 22 mg/kg kūno svorio *per dieną* linkomicino dozes 3 dienas, linkomicino kaupimasis nenustatytas šiai rūšiai ir antibiotikas neaptiktas kraujo serume, praėjus 24 val. po naudojimo.

Linkomicino farmakokinetiniai tyrimai su kiaulėmis rodo, kad linkomicinas yra fiziologiškai prieinamas, švirkštus į veną, į raumenis ar sudavus *per os*. Vidutinis pusinės eliminacijos iš kaiulių organizmo laikas visiems naudojimo būdams yra 2,82 val.

Vištoms naudojus „*Veterinarinio vaisto pavadinimas (užpildo šalis)*“ su geriamuoju vandeniu 50 mg/kg kūno svorio tikslinėmis pilno aktyvumo dozėmis (esant 1:2 linkomicino ir spektinomicino santykiui) septynias dienas iš eilės, C_{max} po pirmo vandens su vaistu padavimo buvo 0,0631 µg/ml. C_{max} susidarė praėjus 4 val. po vandens su vaistu padavimo.

Spektinomicinas

Tyrimais su įvairių rūšių gyvūnais nustatyta, kad naudojus *per os*, spektinomicino absorbcija iš žarnyno yra menka (mažiau kaip 4–7 %). Spektinomicinui nelabai būdingas jungimasis su baltymais ir jis menkai tirpsta riebaluose.

6. FARMACINIAI DUOMENYS

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio benzoatas, laktozė.

6.2. Nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

6.3. Tinkamumo laikas

Veterinarinio vaisto tinkamumo laikas, nepažeidus originalios pakuotės, – “užpildo šalis”.

Tinkamumo laikas, ištirpinus pagal nurodymus, – 24 val.

Per 24 val. nesuvalytą geriamąjį vandenį su vaistu būtina pašalinti.

6.4. Specialieji laikymo nurodymai

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti sausoje vietoje.

6.5. Pirminės pakuotės pobūdis ir sudedamosios dalys

Balti DTPE buteliai po 150 g ar 1,5 kg miltelių geriamajam tirpalui, uždengti baltais užspaudžiamais MTPE dangteliais.

Dvigubi MTPE maišai po 4,5 kg miltelių, polipropileninėse talpyklėse su polipropileniniais dangteliais.

Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialios nesunaudoto veterinarinio vaisto ar su jo naudojimu susijusių atliekų naikinimo nuostatos

Nesunaudotas veterinarinis vaistas ar su juo susijusios atliekos turi būti sunaikintos pagal šalies reikalavimus.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

Užpildo šalis

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Užpildo šalis

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

Užpildo šalis

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Užpildo šalis

DRAUDIMAS PREKIAUTI, TIEKTI IR (ARBA) NAUDOTI

Užpildo šalis

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR INFORMACINIS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

DUOMENYS, KURIE TURI BŪTI ANT PIRMINĖS PAKUOTĖS

Buteliai po 150 g ir 1,5 kg, ir talpyklė su 4,5 kg

1. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

<(Sugalvotas) veterinarinio vaisto pavadinimas> 222 mg/g + 444,7 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms ir vištom
linkomicinas (linkomicino hidrochloridas) ir spektinomicinas (spektinomicino sulfatas)

2. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Linkomicino (linkomicino hidrochlorido)	222 mg/g,
Spektinomicino (spektinomicino sulfato)	444,7 mg/g.

3. VAISTO FORMA

Milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu.

4. PAKUOTĖS DYDIS

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠIS (-YS)

Kiaulės ir vištos.

6. INDIKACIJA (-OS)

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

7. NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

8. IŠLAUKA

Išlauka:

kiaulienai ir subproduktams – 0 parų,

vištienai ir subproduktams – 5 paros.

Neregistruota naudoti paukščiams, kurių kiaušiniai yra ar bus skirti žmonių maistui.

9. SPECIALIEJI ĮSPĖJIMAI, JEI REIKIA

Prieš naudojimą būtina perskaityti informacinį lapelį.

10. TINKAMUMO DATA

Tinka iki {mėnuo/metai}

Tinkamumo laikas, ištirpinus pagal nurodymus, – 24 val.

Per 24 val. nesuvartotą geriamąjį vandenį su vaistu reikia pašalinti.

11. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti sausoje vietoje.

**12. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ
NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA**

Naikinimas: skaityti informacinį lapelį.

**13. NUORODA „TIK VETERINARINIAM NAUDOJIMUI“ IR TIEKIMO BEI
NAUDOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, JEI TAIKYTINA**

Tik veterinariniam naudojimui.

Parduodama tik su veterinariniu receptu.

14. NUORODA „SAUGOTI NUO VAIKŲ“

Saugoti nuo vaikų.

15. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Užpildo šalis

16. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

Užpildo šalis

17. GAMINTOJO SERIJOS NUMERIS

Serijs {numeris}

B. INFORMACINIS LAPELIS

INFORMACINIS LAPELIS

<(Sugalvotas) veterinarinio vaisto pavadinimas> 222 mg/g + 444,7 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms ir vištoms

1. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO IR UŽ VAISTO SERIJOS IŠLEIDIMĄ EEE ŠALYSE ATSAKINGO GAMINTOJO, JEI JIE SKIRTINGI, PAVADINIMAS IR ADRESAS

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas atsakingas už vaisto serijos išleidimą
Užpildo šalis

Gamintojas, atsakingas už vaisto serijos išleidimą
Užpildo šalis

2. VETERINARINIO VAISTO PAVADINIMAS

<(Sugalvotas) veterinarinio vaisto pavadinimas> 222 mg/g + 444,7 mg/g milteliai naudoti su geriamuoju vandeniu kiaulėms ir vištoms

3. VEIKLIOJI (-IOSIOS) IR KITOS MEDŽIAGOS

Veikliosios medžiagos:

linkomicino (linkomicino hidrochlorido)	222 mg/g,
spektinomicino (spektinomicino sulfato)	444,7 mg/g.

Pagalbinės medžiagos:

natrio benzoatas, laktozė.

4. INDIKACIJA (-OS)

Kiaulėms

Gydyti ir apsaugoti nuo dizenterijos, sukeltos *Brachyspira hyodysenteria*, bei gydyti ir apsaugoti nuo kiaulių proliferacinės enteropatijos (ileito), sukeltos *Lawsonia intracellularis*, ir susijusių žarnyno patogenų (*Escherichia coli*).

Prieš naudojant vaistą, ligą būtina nustatyti grupėje.

Vištoms

Gydyti ir apsaugoti nuo lėtinės kvėpavimo ligos (LKL), sukeltos *Mycoplasma gallisepticum* ir *Escherichia coli*, ir kuriai būdingas mažas mirtingumas.

Prieš naudojant vaistą, ligą būtina nustatyti pulke.

5. KONTRAINDIKACIJOS

Negalima naudoti dedantiems paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui.

Negalima leisti triušiams, žiurkėnams, jūrų kiaulytėms, arkliams ar atrajotojams prieiti prie pašaro su linkomicinu, nes šių rūšių gyvūnų prarytas jis gali sukelti sunkius virškinimo trakto sutrikimus.

6. NEPALANKIOS REAKCIJOS

Nustatyta atvejų, kai gydymo pradžioje sveikoms kiaulėms pasireiškė viduriavimas ar išmatų suminkštėjimas ir (ar) išangės srities uždegimas. Simptomai išnyko savaime per 5–8 d., nenutraukus gydymo. Retais atvejais taip pat pastebėti sudirgimas / sujaudinimas, odos išbėrimas / niežulys. Alerginės / padidėjusio jautrumo reakcijos pasitaiko retai ir tuomet gydymą veterinariniu vaistu reikia nutraukti. Būtina taikyti simptominį gydymą.

Nepalankių reakcijų dažnumas nustatytas vadovaujantis tokia konvencija:

- labai dažna (vieno gydymo metu nepalankios reakcijos pasireiškė daugiau nei 1 iš 10 gyvūnų),
- dažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 100 gyvūnų),
- nedažna (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 1 000 gyvūnų),
- reta (daugiau nei 1, bet mažiau nei 10 iš 10 000 gyvūnų),
- labai reta (mažiau nei 1 iš 10 000 gyvūnų, skaičiuojant ir atskirus pranešimus).

Pastebėjus bet kokių sunkių poveikį ar kitą šiame informaciniame lapelyje nepaminėtą poveikį, būtina informuoti veterinarijos gydytoją.

7. PASKIRTIES GYVŪNŲ RŪŠYS

Kiaulės ir vištos.

8. DOZĖS, NAUDOJIMO BŪDAS (-AI) IR METODAS KIEKVIENAI RŪŠIAI

Rekomenduojamos šios dozės:

kiaulėms: 3,33 mg linkomicino ir 6,67 mg spektinomicino 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas. Šis kiekis atitinka 15 mg miltelių 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas;

vištoms: 16,65 mg linkomicino ir 33,35 mg spektinomicino 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas. Šis kiekis atitinka 75 mg miltelių 1 kg kūno svorio per dieną, 7 dienas.

Gydymą reikia pradėti iš karto, kai tik pasireiškia klinikiniai simptomai.

Ruošiant geriamąjį vandenį, ištirpinamo vaisto kiekis priklausys nuo gyvūno kūno svorio ir faktiškai per dieną išgeriamo vandens kiekio.

Norint užtikrinti teisingą dozavimą ir išvengti per mažų dozių, vidutinis gyvulių grupės svoris ir dienos vandens suvartojimas turi būti nustatyti kiek galima tiksliau.

Gydymo metu geriamasis vanduo, kuriame yra vaisto, turi būti vienintelis geriamojo vandens šaltinis. Per 24 val. nesunaudotas geriamasis vanduo, kuriam yra vaisto, turi būti pašalintas.

Jei sergantys gyvūnai daug mažiau geria, gali tekti pradėti parenterinį gydymą.

Toliau pateikta skaičiuoklė naudotina kaip pagrindas veterinarinio vaisto kiekiui, kurį reikia ištirpinti geriamajame vandenyje, tiksliai apskaičiuoti.

Kiaulės:

150 g veterinarinio vaisto ištirpinti reikalingas vandens kiekis (litrais geriamojo vandens) skaičiuojamas naudojant šią formulę:

$$\text{Kiekis (l) 150 g veterinarinio vaisto} = \frac{10\,000 \times [\text{per dieną suvartojamo vandens kiekis gyvuliui (l)}]}{\text{Vidutinis vienos kiaulės kūno svoris (kg)}}$$

150 g veterinarinio vaisto kiaulėms atitinka vaisto dozę, naudotiną 10 000 kg kūno svorio per dieną.

Paprastai vandens suvartojimas yra apie 0,15 l 1 kg kūno svorio per dieną. Toliau esančioje lentelėje nurodomas vandens kiekis, reikalingas ištirpinti 150 g veterinarinio vaisto.

Vandens suvartojimas	150 g miltelių = 100 g antibiotiko veikliųjų medžiagų turi būti ištirpinta...
0,1 l 1 kg kūno svorio per dieną	1 000 l geriamojo vandens
0,15 l 1 kg kūno svorio per dieną	1 500 l geriamojo vandens
0,2 l 1 kg kūno svorio per dieną	2 000 l geriamojo vandens
0,25 l 1 kg kūno svorio per dieną	21500 l geriamojo vandens

Vištos:

150 g veterinarinio vaisto ištirpinti reikalingas vandens kiekis (litrais geriamojo vandens) skaičiuojamas naudojant šią formulę:

$$\text{Kiekis (l) 150 g veterinarinio vaisto} = \frac{2\,000 \times [\text{per dieną suvartojamo vandens kiekis paukščiui (l)}]}{\text{Vidutinis vieno paukščio kūno svoris (kg)}}$$

150 g veterinarinio vaisto atitinka vaisto dozę, naudotiną 2 000 kg kūno svorio per dieną.

9. NUORODOS DĖL TINKAMO NAUDOJIMO

Šie milteliai yra skirti naudoti tik su geriamuoju vandeniu ir prieš naudojant juos reikia ištirpinti. Gydomo metu geriamasis vanduo, kuriame yra vaisto, turi būti vienintelis geriamojo vandens šaltinis. Per 24 val. nesuvartotas geriamasis vanduo, kuriame yra vaisto, turi būti pašalintas.

Būtina vengti pakartotinio ir ilgalaikio naudojimo, gerinant ūkio valdymą ir dezinfekcijos taikymą. Veterinarinio vaisto naudojimą reikia pagrįsti antimikrobinio jautrumo tyrimais. Jeigu tai neįmanoma, gydymas turi būti pagrįstas vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Veterinarinį vaistą naudojant ne pagal veterinarinio vaisto apraše pateiktus nurodymus, gali padidėti linkomicinui ir spektinomycinui atsparių bakterijų paplitimas bei sumažėti gydymo kitais tos pačios ar susijusių klasių antibiotikais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo.

Jei pagerėjimas nepastebimas praėjus 5 dienoms, būtina tikslinti diagnozę.

10. IŠLAUKA

Kiaulienai ir subproduktams – 0 parų.

Vištienai ir subproduktams – 5 paros.

Neregistruota naudoti paukščiams, kurių kiaušiniai skirti žmonių maistui, įskaitant pakaitines vištaites, kurių kiaušiniai bus skirti žmonių maistui.

11. SPECIALIEJI LAIKYMO NURODYMAI

Saugoti nuo vaikų.

Negalima laikyti aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti sausoje vietoje.

Per 24 val. nesuvartotą geriamąjį vandenį su vaistu būtina pašalinti.

Šio veterinarinio vaisto negalima naudoti pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant butelio ar maišo.

Tinkamumo data sutampa su paskutine nurodyto mėnesio diena.
Tinkamumo laikas, ištirpinus pagal nurodymus, – 24 val.

12. SPECIALIEJI NURODYMAI

Specialieji nurodymai, naudojant atskirų rūšių paskirties gyvūnams

B. hyodysenteriae atsparumas linkomicinui yra plačiai paplitęs ir gali lemti klinikinio gydymo nesėkmę.

Teisinga klinikinė praktika gydymą pagrįsti iš gyvūnų išskirtų bakterijų jautrumo tyrimais. Jeigu tai neįmanoma, gydymas turi būti pagrįstas vietine (regiono, ūkio) epidemiologine informacija apie tikslinių bakterijų jautrumą.

Veterinarinį vaistą naudojant ne pagal VVA nurodymus, gali padidėti atsparių bakterijų atsiradimo ir išplitimo rizika bei sumažėti gydymo makrolidais veiksmingumas dėl galimo kryžminio atsparumo. Daugeliui *E. coli* padermių nustatytos didelės linkomicino ir spektinomicino derinio MSK (mažiausios slopinančios koncentracijos) ir jos gali būti kliniškai atsparios, nors ribinė koncentracija nėra nustatyta.

Dėl techninių kliūčių *L. Intracellularis* jautrumą sunku ištirti *in vitro* ir trūksta duomenų apie šios rūšies atsparumą linkomicino ir spektinomicino deriniui.

Specialios atsargumo priemonės, naudojant vaistą gyvūnams

Per os naudojami vaistai, kurių sudėtyje yra linkomicino, yra skirti tik kiaulėms ir vištoms.

Kitiems gyvūnams negalima leisti prieiti prie vandens, kuriame yra vaisto. Kitų rūšių gyvūnams linkomicinas gali sukelti sunkius virškinamojo trakto sutrikimus.

Būtina vengti pakartotinio ir ilgalaikio naudojimo, gerinant ūkio valdymą ir dezinfekcijos taikymą.

Jei pagerėjimas nepastebimas praėjus 5 dienoms, būtina tikslinti diagnozę.

Sergantiems gyvūnams būdingas sumažėjęs apetitas ir vandens suvartojimas, todėl sunkiai sergantiems gyvūnams gali prireikti parenterinio gydymo.

Šie milteliai yra skirti naudoti tik su geriamuoju vandeniu ir prieš naudojant juos reikia išvirti.

Specialios atsargumo priemonės asmenims, naudojantiems vaistą gyvūnams

Žmonės, kuriems nustatytas padidėjęs jautrumas linkomicinui, spektinomicinui ar sojos miltams, turi vengti sąlyčio su šiuo veterinariniu vaistu. Naudojant būtina stengtis nesukelti ir neįkvėpti dulkių.

Vengti sąlyčio su oda ir akimis.

Dirbant su vaistu ir įmaišymo metu, reikia naudoti asmeninės apsaugos įrangą, kurią sudaro aprobuotos, nuo dulkių apsaugančios kaukės (pvz., vienkartinis pusę veido dengiantis respiratorius, atitinkantis Europos standarto EN 149 reikalavimus, arba daugkartinis respiratorius, atitinkantis Europos standarto EN 140 reikalavimus, su EN 143 filtru), pirštinių ir apsauginiai akiniai.

Baigus darbą, reikia nedelsiant plauti rankas ir vaistu užterštas odos vietas su vandeniu ir muilu.

Vaikingumas ir laktacija

Kiaulės

Veterinarinio vaisto saugumas vaikingumo ir laktacijos metu nenustatytas.

Laboratoriniais tyrimais su šunimis ir žiurkėmis nenustatytas reprodukcinis, fetotoksinis ar teratogeninis linkomicino ar spektinomicino poveikis.

Linkomicinas išsiskiria su pienu.

Naudoti tik atsakingam veterinarijos gydytojui įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Kiaušinių dėjimas

Vištos

Negalima naudoti dedantiems kiaušinius paukščiams.

Sąveika su kitais vaistais ir kitos sąveikos formos

Reikia apsikritai vengti maišyti su kitais vaistais.

Linkozamidų ir makrolidų derinys veikia antagonistiskai dėl konkurencinio jungimosi prie jų tikslinių vietų. Derinys su anestetikais gali sukelti galimą nervų-raumenų blokadą. Nenaudoti su kaolinu ar pektinu, nes jie mažina linkomicino absorbciją. Jei būtina naudoti kartu, tarp naudojimų reikia daryti dviejų valandų pertrauką.

Perdozavimas

Perdozavus kiaulėms gali pasikeisti išmatų konsistencija (minkštos išmatos ir (ar) viduriavimas). Paukščiams, gydytiems kelis kartus didesne nei rekomenduojama doze, padidėjo akloji žarna ir rastas pakitęs aklosios žarnos turinys. Atsitiktinai perdozavus, gydymą reikia nutraukti ir vėl pradėti gydyti rekomenduojamomis dozėmis.

Nesuderinamumai

Nesant suderinamumo tyrimų, šio veterinarinio vaisto negalima maišyti su kitais veterinariniais vaistais.

13. SPECIALIOS NESUNAUDOTO VETERINARINIO VAISTO AR ATLIEKŲ NAIKINIMO NUOSTATOS, JEI BŪTINA

Veterinarijos gydytojas gali patarti, ką daryti su nereikalingais vaistais. Tai turėtų padėti saugoti aplinką.

14. INFORMACINIO LAPELIO PASKUTINIOJO APROBAVIMO DATA

Užpildo šalis

15. KITA INFORMACIJA

Farmakodinaminės savybės

Linkomicinas

Linkomicinas yra linkozamidų klasės antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces lincolnensis*, kuris slopina baltymų sintezę. Linkomicinas jungiasi prie bakterijos ribosomos 50S subvieneto arti peptidiltransferazės centro ir, slopindamas 50S subvieneto formavimąsi bei stimuliuodamas ribosominės peptidil-tRNR atsiskyrimą, sutrikdo peptidinės grandinės ilgėjimo procesą. Linkomicinas veikia gramteigiamas bakterijas, kai kurias anaerobines gramneigiamas bakterijas (pvz., *Brachyspira hyodysenteriae*) ir mikoplazmas. Jis silpnai arba visai neveikia gramneigiamų bakterijų, tokių kaip *Escherichia coli*.

Nors linkozamidai paprastai laikomi bakteriostatiniais antibiotikais, veikimas priklauso nuo organizmo jautrumo ir antibiotiko koncentracijos. Linkomicinas gali būti arba baktericidinis, arba bakteriostatinis. Atsparumą linkomicinui dažnai suteikia plazmidėmis perduodami veiksniai (*erm* genai), koduojantys metilazes, kurios pakeičia jungimosi prie ribosomos vietą, ir dažnai lemiantys kryžminį atsparumą kitiems makrolidų, linkozamidų ir streptogramino B (MLSB) grupės antimikrobiniais vaistams. Vis dėlto labiausiai paplitęs *B. hyodysenteriae* ir mikoplazmų atsparumo mechanizmas yra prisijungimo vietos pasikeitimas mutacijų keliu (chromosominis atsparumas). Taip pat aprašytas atsparumas linkomicinui, susijęs su efliukso pompomis ar inaktyvinančiais fermentais. Dažnai tarp linkomicino ir klindamicino yra visiškas kryžminis atsparumas.

B. hyodysenteriae atsparumas linkomicinui gali lengvai išsivystyti, daugumai tirtų izoliatų nustatytas sumažėjęs jautrumas *in vitro*.

Spektinomicinas

Spektinomicinas yra aminociklitolių šeimos antibiotikas, gaunamas iš *Streptomyces spectabilis*. Jis bakteriostatiškai veikia mikoplazmas ir kai kurias gramneigiamas bakterijas, tokias kaip *E. coli*. Mechanizmas, pagal kurį *per os* suduotas spektinomicinas patogenus veikia sisteminiame lygmenyje, nepaisant menkos absorbcijos, nėra iki galo išaiškintas ir iš dalies galėtų priklausyti nuo netiesioginio poveikio žarnyno mikroflorai ar metabolito (-ų) poveikio.

Daugeliui žarnyno bakterijų (pvz., *E. coli*) aukštas atsparumas spektinomicinui išsivysto dėl pavienių chromosominių mutacijų. Su plazmidėmis susijęs atsparumas pasitaiko rečiau. Chromosominį atsparumą turinčios padermės nerodo kryžminio atsparumo su aminoglikozidais.

MSK pasiskirstymas *E. Coli* ir *Salmonella* spp. atrodo bimodalinis su didelėmis MSK daugeliui padermių; tai iš dalies galėtų rodyti natūralų (įgimtą) atsparumą.

Tyrimai *in vitro*, taip pat ir klinikinių veiksmingumo tyrimų duomenys rodo, kad linkomicino ir spektinomicino derinys veikia *Lawsonia intracellularis*.

Dėl techninių kliūčių *Lawsonia intracellularis* jautrumą yra sudėtinga ištirti *in vitro* ir trūksta duomenų apie šios rūšies atsparumą.

Farmakokinetinės savybės

Linkomicinas

Kiaulėms *per os* suduotas linkomicinas greitai absorbuojamas. Kiaulėms sudavus vienkartinę vidutiniškai 22, 55 ir 100 mg/kg kūno svorio linkomicino hidrochlorido dozę, kraujo serume susidarė nuo dozės priklausomi linkomicino kiekiai, aptinkami 24–36 val. po sudavimo. Didžiausia koncentracija serume nustatyta praėjus 4 val. po sudavimo. Panašūs rezultatai gauti kiaulėms sudavus vienkartinės 4,4 ir 11 mg/kg kūno svorio dozes. Linkomicino buvo aptinkama 12–16 val., o didžiausia koncentracija nustatyta po 4 val. Biologiniam prieinamumui nustatyti kiaulėms suduota vienkartinė 10 mg/kg kūno svorio dozė. Nustatyta linkomicino absorbcija buvo $53 \% \pm 19 \%$.

Kiaulėms pakartotinai naudojus 22 mg/kg kūno svorio *per dieną* linkomicino dozes 3 dienas, linkomicino kaupimasis nenustatytas šiai rūšiai ir antibiotikas neaptiktas kraujo serume, praėjus 24 val. po naudojimo.

Linkomicino farmakokinetiniai tyrimai su kiaulėmis rodo, kad linkomicinas yra biologiškai prieinamas, švirkštus į veną, į raumenis ar sudavus *per os*. Vidutinis pusinės eliminacijos iš kaiulių organizmo laikas visiems naudojimui būdams yra 2,82 val.

Vištoms naudojus „*Veterinarinio vaisto pavadinimas (užpildo šalis)*“ su geriamuoju vandeniu 50 mg/kg kūno svorio tikslinėmis pilno aktyvumo dozėmis (esant 1:2 linkomicino ir spektinomicino santykiui) septynias dienas iš eilės, C_{max} po pirmo vandens su vaistu padavimo buvo 0,0631 µg/ml. C_{max} susidarė praėjus 4 val. po vandens su vaistu padavimo.

Spektinomicinas

Tyrimais su įvairių rūšių gyvūnais nustatyta, kad naudojus *per os*, spektinomicino absorbcija iš žarnyno yra menka (mažiau kaip 4–7 %). Spektinomicinui nelabai būdingas jungimasis su baltymais ir jis menkai tirpsta riebaluose.

Gali būti platinamos ne visų dydžių pakuotės.

Norint gauti informacijos apie šį veterinarinį vaistą, reikia susisiekti su rinkodaros teisės turėtojo vietiniu atstovu.