

1. pielikums

Nosaukumu saraksts, zāļu formas, veterināro zāļu stiprumi, dzīvnieku sugas, ievadišanas veids, reģistrācijas apliecību īpašnieki dalībvalstīs

ES/ WWZ dalībvalsts	Reģistrācijas apliecības īpašnieks	Nosaukums	INN	Stiprums	Zāļu forma	Dzīvnieku sugas	Lietošanas veids
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	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Vistas	Iekšķīgai lietošanai
Beļģija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Vistas	Iekšķīgai lietošanai
Bulgārija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	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	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Mājputni – vistas, cāļi un titari	Iekšķīgai lietošanai
Kipra	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Griekija	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Vistas	Iekšķīgai lietošanai
Čehijas Republika	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Čehijas Republika	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Mājputni	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Somija	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai ar dzeramo ūdeni pagatavošanai	Cūkas Vistas	Iekšķīgai lietošanai
Igaunija	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Beļģija	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Mājputni (broileri)	Iekšķīgai lietošanai
Francija	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas	Iekšķīgai lietošanai

Vācija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Vācija	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	Pulveris	Cūkas Vistas (broileri, jaunputni) tītari	Iekšķīgai lietošanai
Grieķija	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grieķija	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Vistas (broileri)	Iekšķīgai lietošanai
Ungārija	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Ungārija	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	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Vistas Tītari	Iekšķīgai lietošanai
Īrija	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Īrija	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	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai. Bāli dzeltens līdz gaiši brūns šķīstošs pulveris	Cūkas un mājputni (ne- dējējputni)	Cūkas: Linco- Spectin 100 Šķīstošs pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni. Svaigs šķīdums jāsagatavo katru dienu. Mājputni: Dozēšanai kopā ar dzeramo ūdeni.
Itālija	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Itālija	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	Iekšķīgi lietojams pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni	Cūkas Vistas	Iekšķīgai lietošanai
Latvija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Šķīstošs pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas Vistas.	Iekšķīgai lietošanai
Lietuva	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Šķīstošs pulveris	Cūkas un mājputni (nedējēji)	Iekšķīgai lietošanai

Luksemburga	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Mājputni	Iekšķīgai lietošanai
Nīderlande	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Nīderlande	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris iekšķīgai lietošanai.	Cūkas un mājputni, kas nedēj olas lietošanai cilvēkiem uzturā	Iekšķīgai lietošanai
Polija	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polija	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	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Vistas Tītari Pīles Baloži	Iekšķīgai lietošanai
Portugāle	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugāle	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris iekšķīgai lietošanai.	Cūkas un mājputni (broileri, jaunputni un tītari)	Iekšķīgai lietošanai
Rumānija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Apvienotā Karaliste	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Šķīstošs pulveris	Cūkas Vistas Tītari	Iekšķīgai lietošanai
Slovākija	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Čehijas Republika	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas Mājputni	Iekšķīgai lietošanai
Slovēnija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Beļģija	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai	Cūkas Mājputni	Iekšķīgai lietošanai
Spānija	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spānija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris iekšķīgai lietošanai.	Cūkas Mājputni	Iekšķīgai lietošanai

Apvienotā Karaliste	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Apvienotā Karaliste	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulveris šķīduma iekšķīgai lietošanai pagatavošanai	Cūkas Mājputni	Cūkas: lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni. Mājputni: Lietošanai vienīgā dzeršanas avota veidā, kamēr viss izdzerts, atlikušo dienu dzerot parastu ūdeni, ja nepieciešams
------------------------	---	---	-----------------------------	--	---	-------------------	---

II pielikums

**Zinātniskie secinājumi un zāļu apraksta, marķējuma teksta
un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums**

***Linco-Spectin 100* un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)**

Ievads

Linco-Spectin 100 ir pulveris iekšķīgai lietošanai, kas satur 33,3 g linkomicīna (linkomicīna hidrohlorīda veidā) un 66,7 g spektinomicīna (spektinomicīna sulfāta veidā) 150 g iepakojumā. Linkomicīns ir linkozamīda grupas antibiotika, kas ir cieši radniecīga makrolīdu un streptogramīna B grupas antibiotikām. Tas nomāc olbaltumvielu sintēzi, saistoties pie 50S baktēriju ribosomu apakšvienības. Tas darbojas galvenokārt pret grampozitīvām baktērijām un obligātiem anaerobiem, kā arī pret mikoplazmām. Linkomicīns labi izkliedējas audos un zināms, ka tas rada augstu intracelulāro koncentrāciju. Spektinomicīns ir klasificēts kā aminociklitola antibiotika, kas ir līdzīga aminoglikozīdiem; tā nomāc olbaltumvielu sintēzi, saistoties pie 30S ribosomu apakšvienības. Spektinomicīna darbības spektrs ietver mikoplazmas, aerobas gramnegatīvas baktērijas un grampozitīvus kokus. Spektinomicīns vāji uzsūcas kuņģa-zarnu traktā un viegli nešķērso membrānas.

2012. gada 28. septembrī Beļģija saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/82/EK 34. panta 1. punktu nosūtīja paziņojumu par *Linco-Spectin 100* un sinonīmisko nosaukumu zāļu lietas pārskatīšanu CVMP/Eiropas Zāļu aģentūrai. Beļģija šo lietu nosūtīja, ņemot vērā dažādos Eiropas Savienības dalībvalstu pieņemtos nacionālos lēmumus, kuru rezultātā radušās atšķirības *Linco-Spectin 100* un sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstos.

Galvenās atšķirības esošajos zāļu aprakstos ir saistītas ar šādiem apakšpunktiem:

- mērķa sugas;
- indikācijas;
- devas;
- ierobežojumu periodi.

Pieejamo datu apspriešana

Cūkas

Brachyspira hyodysenteriae un tai radniecīgo patogēnu izraisītas dizentērijas cūkām indikācija bija pamatota ar literatūras pārskatu un veciem *in vitro* iegūtiem oriģināliem datiem par jutību, no jauna veiktu *B. hyodysenteriae* MIC pētījumu un veciem klīniskiem pētījumiem.

Literatūra un vecie *in vitro* iegūtie oriģinālie dati par jutību liecina, ka kopumā linkomicīna minimālās inhibējošās koncentrācijas (MIC) diapazons *B. hyodysenteriae* ir ļoti plašs un populācijas MIC₅₀ un MIC₉₀ vērtības ir augstas. Jaunajā MIC pētījumā, izmantojot 25 izolātus no Beļģijas, ieguva linkomicīna-spektinomicīna MIC diapazonu no 1:2 līdz 32:64 µg/ml, MIC₅₀ bija 16:32 un MIC₉₀ - 32:64 µg/ml. Tas atspoguļo datus par baktēriju rezistenci. Pringle *et al.* (2012)¹ ierosināja linkomicīnam epidemioloģisko robežvērtību >1 µg/ml, ar kuru 90–100% izolātu tiek klasificēti kā "rezistenti *in vitro*". Šo iemeslu dēļ, neraugoties uz to, ka pieejamie dati neliecina par negatīvu evolūciju laika gaitā, nevar izslēgt, ka vecajos klīniskajos pētījumos, kas veikti zāļu izstrādes laikā, iegūtie rezultāti neatspoguļo klīnisko iedarbīgumu mūsdienu cūku dizentērijas uzliesmojumu gadījumā. Tomēr precīza klīniskā robežvērtība nav noteikta un, pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, šķiet, ka jutība *in vitro* nebija samērota ar klīnisko iedarbīgumu. Šā apgalvojuma pamatošanai nesen iegūti klīniskie dati nebija iesniegti. Atšķirība

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.

varētu būt saistīta ar faktu, ka dažādas zarnu baktērijas var veicināt slimības patogēnēzi un iedarbīgumu var sasniegt pret celmiem ar salīdzinoši augstām MIC vērtībām augstas lokālas antibakteriālās koncentrācijas dēļ zarnās. Spektinomicīnam nepiemīt nozīmīga klīniska ietekme uz *B. hyodysenteriae*. Reģistrācijas apliecības īpašnieks uzskata, ka spektinomicīnam varētu būt ietekme uz saistītiem patogēniem, kas arī izraisa dizentēriju cūkām; taču šāda ietekme uz specifiskiem patogēniem *in vivo* nav oficiāli pierādīta.

In vitro jutības dati par *Escherichia coli* un *Salmonella* nebija visaptveroši, bet to vidū bija dati no nesen, atbilstoši labas laboratorijas prakses (LLP) prasībām visā Eiropā veikta MIC pētījuma dati. Šajā pētījumā bija iekļauti 100 *E. coli* un 100 *Salmonella* izolāti no klīniskiem gadījumiem. Šajā pētījumā MIC diapazons bija no 4:8 µg/ml līdz $\geq 256:512$, konstatēja augstas MIC₉₀ vērtības > 256 µg/ml pret spektinomicīnu un šķietami bimodālu izkliedi. Tas liecina par nozīmīgu augsta līmeņa rezistences sastopamību, lai gan skaidra klīniskā robežvērtība nav noteikta. Tas daļēji varētu būt saistīts ar dabīgo rezistenci šīm baktēriju sugām.

Klīnisko iedarbīgumu, izmantojot ierosināto dozēšanas shēmu pa 10 mg/kg ķermeņa masas 7 dienas, cūku dizentērijas gadījumā apliecināja divi kopijas pētījumi laboratorijas apstākļos un divi lauka klīniskie pētījumi. Šie pētījumi neatbilda LLP un labas klīniskās prakses (LKP) prasībām un mērķa klīniskais un bakterioloģiskais nosacījums pētījuma ziņojumos nebija labi definēts. Vienā lauka pētījumā mērķa nosacījums bija jaukta enterāla un respiratora *Salmonella* un *Mycoplasma* infekcija, kas ir tikai vāji nozīmīga pieteiktajai indikācijai. Bija pierādīts arī linkomicīna-spektinomicīna kombinācijas pārākums pār katru atsevišķo aktīvo vielu. Lai gan šajos pētījumos devas bija izteiktas kā koncentrācijas dzeramajā ūdenī tā, ka reālo devu, izsakot mg/kg ķermeņa masas, varēja tikai aprēķināt, aprēķiniem bija jābūt pietiekami tuviem ieteicamajai shēmai. Turklāt saskaņotā dozēšanas shēma ir tā, kas ieteikta lielākajā daļā dalībvalstu.

Ņemot vērā visus datus, CVMP uzskatīja, ka šo indikāciju var saglabāt.

Lai atbalstītu *Lawsonia intracellularis* izraisītas proliferatīvas enteropātijas indikāciju, bija iesniegts literatūras pārskats par *in vitro* jutības datiem, kā arī divi senāki klīniskā iedarbīguma pētījumi.

Literatūrā pieejamie MIC dati, kas attiecas tikai uz dažiem izolātiem, kopumā liecina par augstām MIC vērtībām gan linkomicīnam, gan spektinomicīnam. Klīniska robežvērtība nav noteikta.

LLP prasībām atbilstošā inficēšanas pētījumā cūkas ārstēja ar ieteicamo devu 10 mg/kg ķermeņa masas, bet 21 dienu, nevis 7 dienas. Kombinācijai konstatēja labvēlīgu ietekmi, vērtējot bojājumu samazināšanos un zootehniskos mērķa kritērijus, un pilnībā tika apturēta baktēriju izdalīšanās. Kombinācija bija pārāka par atsevišķi lietotu linkomicīnu. LKP prasībām atbilstošā daudzcentru lauka pētījumā cūkas ārstēja atbilstoši ieteikumiem, un, lietojot *Linco-Spectin 100* 7 un 14 dienas, varēja efektīvi ārstēt ileītu cūkām; ārstējot cūkām ileītu ilgāk nekā 7 dienas, ieguvuma nebija.

Lai gan nelielais pieejamo datu apjoms liecina, ka aktīvās vielas aktivitāte *in vitro* pret *L. intracellularis* ir nepietiekama, ņemot vērā plašo zāļu lietošanas pieredzi Eiropas Savienībā un to, ka farmakovigilances ziņojumi neietver datus par neefektivitāti, var uzskatīt, ka klīniskā situācija tiešā veidā nekorelē ar zāļu klīnisko iedarbīgumu. Tas varētu būt saistīts ar kombinētu attiecīgi intra- un ekstracelulāru linkomicīna un spektinomicīna iedarbību. Turklāt *L. intracellularis*, līdzīgi kā *Brachyspira* sugas un citi atipiskie zarnu mikroorganismi, iespējams, ir atkarīgas no apstākļiem, kādus zarnās rada citas baktērijas.

Ņemot vērā visus datus, CVMP uzskatīja, ka šo indikāciju var apstiprināt.

Ierosinātais izdalīšanās laiks 0 dienu bija labi pamatots ar atliekvielu pētījumu, kurā cūkas ārstēja, izmantojot ierosināto saskaņoto dozēšanas shēmu 10 mg/kg ķermeņa masas dienā 7 dienas, un CVMP to uzskata par pieņemamu.

Ņemot vērā šīs saskaņā ar 34. pantu veiktās pārskatīšanas procedūras mērķi, ierosināto indikāciju *L. intracellularis* infekcijas ārstēšanai cūkām uzskatīja par pieņemamu. Attiecībā uz *B. hyodysenteriae*, ietverot jau minētos faktus, konstatēja vairākas problēmas:

- visi mūsdienu autori piekrīt, ka ir izveidojusies plaša *B. hyodysenteriae* rezistence pret linkomicīnu, lai gan klīniska robežvērtība nav noteikta un nav zināms, kādā mērā celmi ar paaugstinātu MIC ir klīniski rezistenti;
- nav pieejami jauni klīniskie pētījumi, lauka pētījumi vai publikācijas, kas pierādītu linkomicīna-spektinomicīna kombinācijas efektivitāti pret cūku dizentērijas uzliesmojumiem mūsdienās un būtu balstīti uz pašlaik apstiprinātām dozēšanas shēmām.

Taču, ņemot vērā šīs saskaņā ar 34. pantu veiktās pārskatīšanas procedūras mērķi, CVMP uzskatīja, ka ar *B. hyodysenteriae* saistītā indikācija ir jāsaglabā.

Tomēr zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā "Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu" jāiekļauj skaidrs brīdinājums par ārstēšanas neveiksmes iespējamību klīniski rezistentu *B. hyodysenteriae* un saistīto *Enterobacteriaceae* (*E. coli*) celmu dēļ. 5.1. apakšpunktā "Farmakodinamiskās īpašības" jāiekļauj informācija par plaši izplatīto samazināto *B. hyodysenteriae* jutību un bimodālo izkliedi *E. coli* infekcijas gadījumā. Tāpat iepriekš minētajos zāļu apraksta apakšpunktos jāiekļauj informācija par to, ka trūkst datu par *L. intracellularis* rezistences veidošanos.

Cāji

Indikāciju ar *Mycoplasma gallisepticum* un *E. coli* saistītas hroniskas elpceļu slimības (HES) gadījumā atbalstīja divi nesen veikti MIC pētījumi un vecāki literatūrā pieejami MIC dati. Papildus veciem eksperimentāliem un lauka klīniskiem iedarbīguma pētījumiem bija iesniegts nesen veikts inficēšanas oriģinālpētījums, kurā kopumā 210 cāļus izmantoja, lai pārbaudītu zāļu iedarbīgumu pret *E. coli* un/vai *M. gallisepticum* izraisītu infekciju.

Pēc CVMP apstiprinājuma no ierosinātā saskaņotā zāļu apraksta dzēsa visas norādes par profilaktisku ārstēšanu.

Attiecībā uz *M. gallisepticum* jutību *in vitro* bija veikts jauns linkomicīna-spektinomicīna (attiecībā 1:2) MIC pētījums 60 izolātiem un tajā konstatēja MIC diapazonu [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml] un MIC₅₀/MIC₉₀ vērtības attiecīgi 0,5:1 un 2:4 µg/ml. Kopumā, ņemot vērā arī vecākus literatūras datus, salīdzinoši šaurie MIC diapazoni un zemās MIC₅₀ un MIC₉₀ vērtības kopā ar viena veida izkliedi liecina par zemu rezistences līmeni, kas, šķiet, neprogresē. Kombinācijai varētu būt sinerģistiska ietekme uz *Mycoplasma*, bet šī fakta klīniskā nozīme nebija pētīta.

Attiecībā uz *E. coli* nesen visā Eiropā veiktais MIC pētījums, kurā bija iekļauti 67 cāļu izolāti un 33 tītaru izolāti, liecināja par plašu MIC diapazonu (no 2:4 līdz ≥256:512 µg/ml), augstu spektinomicīna MIC₉₀ (256 µg/ml) un bimodālu izkliedi. Kopumā un ņemot vērā arī vecākus literatūras datus, uzskatīja, ka klīniskās rezistences biežums ir vismaz 10%. Tas daļēji varētu būt saistīts ar dabīgu rezistenci. Taču atkal skaidra robežvērtība nebija noteikta. Nav pierādījumu par to, ka šī situācija progresētu.

Pamatojoties uz spektinomicīna farmakokinētiskām īpašībām, zināms, ka no zarnām uzsūcas tikai nenoīmīgs daudzums un ka jebkurā gadījumā līmenis asinīs nesasniedz MIC koncentrāciju cāļu elpceļos pēc iekšķīgas lietošanas; turklāt spektinomicīns ir populārs, viegli nešķērso membrānas un izkļiedējas intracelulārā telpā. Pamatojoties uz *in vitro* pārbaudēm, izteikta hipotēze, ka spektinomicīna metabolīts vai sadalīšanās produkts veidojās zarnās un spēja sasniegt infekcijas vietu un ietekmēt *E.*

coli piesaisti elpceļu gļotādai, bet šī hipotēze nav pierādīta (Goren *et al.*, 1988)². Tādējādi kombinēto zāļu vērtība šīs indikācijas gadījumā salīdzinājumā ar monoterapiju (piemēram, linkomicīnu) nav zināma.

Vairāki veci inficēšanas laboratorijas pētījumi liecināja par kombinācijas iedarbīgumu pret eksperimentālu *Mycoplasma* sugu un/vai *E. coli* infekciju cāļiem. Iedarbīgums bija labāks, nekā lietojot tikai linkomicīnu, un nedaudz labāks, nekā lietojot tikai spektinomicīnu. Taču lietotās dozēšanas shēmas bija ļoti neskaidras un, iespējams, svārstās no ierosinātās devas 50 mg/kg ķermeņa masas dienā līdz lielākajai apstiprinātajai devai 150 mg/kg ķermeņa masas. Jaunā iesniegtā, atbilstoši LKP prasībām veiktā inficēšanas pētījumā pierādīts, ka zāles, lietojot pa 50 mg/kg dienā 7 dienas, efektīvi mazina ar *E. coli* un/vai *M. gallisepticum* saistītās eksperimentālās infekcijas cāļiem klīniskās pazīmes un bojājumus, lai gan baktēriju atkārtotas izolēšanas rādītājs bija augsts un tā samazinājums *E. coli* gadījumā nebija statistiski nozīmīgs, turklāt infekciozo celmu MIC vērtības bija pie pašas apakšējās MIC pētījumos noteiktā diapazona robežas. Šis bija vienīgais pētījums, kas oficiāli pierāda devas 50 mg/kg ķermeņa masas ieguvumu, un izraisītā infekcija bija tikai viegla līdz vidēji smaga bez novērotiem nāves gadījumiem.

Vecākos lauka pētījumos pirmajā posmā parasti bija izmantota dozēšanas shēma pa 150 mg/kg ķermeņa masas, pēc tam otrajā posmā lietojot 50 mg/kg ķermeņa masas; tos uzskatīja par maznozīmīgiem, jo tie bija vērsti uz sistemātisko profilaksi un zootehniskiem/ekonomiskiem mērķa kritērijiem. Saskaņotā deva 50 mg/kg ķermeņa masas kopumā ir mazākā nacionālās reģistrācijas procedūrās apstiprinātā deva un biežāk tikai ārstēšanai ieteiktā deva.

Spektinomicīns kuņģa-zarnu traktā uzsūcas vāji un viegli nešķērso membrānas, tādēļ tā iedarbīgums vismaz daļēji varētu būt saistīts ar nespecifisku ietekmi uz zarnu floru vai ar metabolīta ietekmi.

Ņēma vērā arī zāļu ilgstošo lietošanu un to, ka farmakovigilances ziņojumos nav ietverta informācija par neefektivitāti.

Izdalīšanās laiku atbalsta pētījums, kurā cāļus pirmajā dzīves nedēļā ārstēja ar 500 mg/kg ķermeņa masas un trešajā dzīves nedēļā – ar 60 mg/kg; atliekvielu daudzuma samazināšanos novēroja tikai pēc otrā posma. Ierosināto izdalīšanās laiku 5 dienas CVMP uzskata par pietiekamu, ārstējot cāļus ar ierosināto saskaņoto dozēšanas shēmu 50 mg/kg ķermeņa masas dienā 7 dienas.

Pēc jau reģistrēto zāļu vispārējas novērtēšanas saskaņošanas kontekstā un turpmāk minēto iemeslu dēļ CVMP uzskatīja, ka 50 mg/kg ķermeņa masas 7 dienas var apstiprināt kā saskaņoto devu cāļiem:

- 50 mg/kg ķermeņa masas ir izskatītajos zāļu aprakstos "ārstēšanai" visbiežāk ieteiktā deva. Vairākos citos zāļu aprakstos deva ir izteikta kā koncentrācija dzeramajā ūdenī, kas ir aptuveni 50 mg/kg ķermeņa masas nozīmīgai daļai dzīvnieku;
- jaunā iesniegtā klīniskā iedarbīguma pētījumā zāles pārlicinoši izraisīja hroniskas elpceļu slimības klīnisko pazīmju uzlabošanos un mazināja bakteriālās invāzijas apjomu. Tas bija vienīgais pieejamais pētījums, kurā 50 mg/kg ķermeņa masas devai pārlicinoši pierādīta labvēlīga ietekme ārstēšanas kontekstā, lai gan infekcija bija salīdzinoši viegla (piemēram, nāves gadījumus nekonstatēja);
- mērķa baktēriju rezistencei pret iesaistītajām vielām nav raksturīga nelabvēlīga evolūcija laika gaitā un tā nerada lielākas bažas kā citu līdzīgi lietotu vielu gadījumā;
- pārtraucot šo zāļu lietošanu cāļiem, iespējama nelabvēlīga novirze uz citu vielu, kuras uzskata par sabiedrības veselībai nozīmīgākām (piemēram, fluorhinolonu), lietošanu.

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

Tādēļ CVMP uzskatīja, ka indikācija cāļiem ir jā saglabā, taču tā jāmaina šādā veidā: "*Mycoplasma gallisepticum* un *E. coli* izraisītas hroniskas elpceļu slimības (HES) ar mazu mirstību ārstēšanai un profilaksei. Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība putnu barā."

Ieguvumu un riska novērtējums

Ievads

Šo ieguvumu un riska novērtēšanu veic Direktīvas 2001/82/EK 34. panta kontekstā, un tās mērķis šīs procedūras kontekstā ir saskaņot Eiropas Savienībā *Linco-Spectin 100* (un sinonīmisko nosaukumu zāļu) reģistrācijas nosacījumus, Pārskatīšanas rezultātā pilnībā tiek saskaņota zāļu informācija. Šis novērtējums ir balstīts uz tiem saskaņošanas aspektiem, kas var mainīt ieguvumu un riska attiecību.

Linco-Spectin 100 (un sinonīmisko nosaukumu zāles) ir pulveris, ko pievieno dzeramajam ūdenim un kas satur aktīvās vielas linkomicīnu (222 mg/g) un spektinomicīnu (444,7 mg/g). Tas ir reģistrēts 24 Eiropas Savienības dalībvalstīs. Pirmo reģistrācijas apliecību izsniedza 1972. gadā.

Ieguvumu novērtējums

Tiešie ieguvumi

Cūkas

Pamatojoties uz linkomicīna un spektinomicīna papildinošo darbības spektru pret primāriem patogēniem *B. hyodysenteriae* un *L. intracellularis* un potenciāli saistītiem zarnu patogēniem, piemēram, *E. coli*, šīs zāles ierosināto indikāciju (cūku dizentērija un proliferatīva enteropātija) gadījumā daudzās Eiropas Savienības dalībvalstīs lieto vairākus gadu desmitus.

Klīnisko iedarbīgumu cūku dizentērijas gadījumā, lietojot dozēšanas shēmu, kas ir tuva ieteicamajai saskaņotajai shēmai 10 mg/kg ķermeņa masas 7 dienas, apliecina vecāki laboratoriskie un lauka klīniskie pētījumi, neraugoties uz faktu, ka tie neatbilst LLP un LKP prasībām un ka klīniskie un bakterioloģiskie iekļaušanas kritēriji pētījumu ziņojumos ne vienmēr ir precīzi definēti. Pierādīts, ka linkomicīns un spektinomicīns ir efektīvāki nekā katra atsevišķā viela.

Klīnisko iedarbīgumu pret proliferatīvu enteropātiju pamato viens LLP prasībā atbilstošs laboratorijas pētījums un viens LKP prasībām atbilstošs daudzcentru lauka pētījums, izņemot to, ka laboratorijas pētījumā dzīvniekus ārstēja 21 dienu. Pierādīja, ka kombinācija ir pārāka par atsevišķi lietotu linkomicīnu. Inficēšanas pētījumā bakteriālā infekcija, šķiet, tika izskausta.

Literatūrā pieejamie dati liecina, ka *B. hyodysenteriae* samazināto jutību varētu zināmā mērā pārvarēt, lokāli sasniedzot augstu koncentrāciju. Neraugoties uz aktīvās vielas vājo *in vitro* aktivitāti pret *L. intracellularis*, linkomicīna un spektinomicīna apvienotās intra- un ekstracelulārās darbības dēļ kombinācija varētu būt efektīva. Turklāt iedarbīgumu var ietekmēt apstākļi, ko zarnās rada dažādas saistītas zarnu baktērijas.

Farmakovigilances ziņojumos nav ietverta informācija par *Linco-Spectin 100* neefektivitāti ieteicamo saskaņoto indikāciju gadījumā cūkām.

Cāļi

Cāļiem šīs zāles jau ir indicētas daudzās Eiropas Savienības dalībvalstīs ar *Mycoplasma* un/vai *E. coli* saistītas hroniskas elpceļu slimības ārstēšanai. Ārstēšanai biežāk ieteiktā deva ir 50 mg/kg ķermeņa masas dienā; dažos zāļu aprakstos ieteikta deva 150 mg/kg ķermeņa masas un dažos citos norādīta tikai koncentrācija ūdenī, kas aptuveni atbilst devai 50 mg/kg ķermeņa masas.

Lai gan iekšķīgi lietota spektinomicīna darbības mehānisms sistēmiskā līmenī nav noskaidrots, tā klīniskais ieguvums un kombinācijas ieguvums ir pierādīts vairākos vecākos laboratorijā veiktos inficēšanas pētījumos; taču šajos pētījumos izmantotās dozēšanas shēmas var tikai aprēķināt, un tās ir robežās no saskaņotās devas 50 mg/kg ķermeņa masas dienā līdz vismaz lielākajai apstiprinātajai devai 150 mg/kg ķermeņa masas dienā. Vecākie lauka pētījumi bija veikti sistēmiskas profilakses kontekstā un tajos bija izmantotas divfāzu dozēšanas shēmas; šo pētījumu apstākļi neatbalsta ierosināto devu 50 mg/kg ķermeņa masas.

Jaunā iesniegtā, atbilstoši LKP prasībām veiktā inficēšanas pētījumā pierādīts, ka zāles, lietojot pa 50 mg/kg ķermeņa masas dienā 7 dienas, efektīvi mazina ar *E. coli* un/vai *M. gallisepticum* saistītās eksperimentālās infekcijas cāļiem klīniskās pazīmes, bojājumus un atkārtotas bakterioloģiskas izolēšanas gadījumus, lai gan baktēriju atkārtotas izolēšanas rādītājs bija augsts, statistiski nenozīmīgi samazinot *E. coli*, un infekciozo celmu MIC salīdzinājumā ar lielāko daļu lauka celmu bija zema. Šis ir vienīgais pētījums, kas oficiāli pierāda devas 50 mg/kg ķermeņa masas ieguvumu, un izraisītā infekcija bija tikai viegla līdz vidēji smaga bez novērotiem nāves gadījumiem.

Farmakovigilances ziņojumos nav ietverta informācija par *Linco-Spectin 100* neefektivitāti ierosinātās saskaņotās indikācijas gadījumā cāļiem.

Netiešie ieguvumi

Īpaši cāļu elpceļu slimību gadījumā *Linco-Spectin 100* pieejamība var ierobežot citu antibiotiku, kuras uzskata par nozīmīgākām dzīvnieku un cilvēku veselībai, piemēram, flurohinolonu, lietošanu.

Riska novērtējums

Tā kā *CVMP* ieteiktās dozēšanas shēmas nav palielinātas un indikācijas nav paplašinātas, salīdzinot ar tām, kas norādītas lielākajā daļā zāļu aprakstu, panesamības novērtēšana mērķa sugām nerada jaunas problēmas. Par cūkām, cāļiem un tītariem ir pieejami sen veikti panesamības pētījumi. Saskaņotā zāļu apraksta teksta 4.5. i) apakšpunkta sadaļā "Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem", 4.6. apakšpunktā "Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)" un 4.10. apakšpunktā "Pārdozēšana" panesamība aizvien ir atspoguļota atbilstoši.

Tā kā dozēšanas shēmas un indikācijas nav paplašinātas, lietotāju drošuma novērtējums nemainās.

Patērētāju drošumu aizvien garantē, ievērojot ieteicamos saskaņotos izdalīšanās periodus, kas ir 0 dienas cūkām un 5 dienas cāļiem.

Ieteicamās saskaņotās dozēšanas shēmas neizraisa aktīvo vielu iedarbības uz vidi palielināšanos.

Iespējamā rezistence, ko izraisa linkomicīna lietošana dzīvniekiem, var ietekmēt dzīvnieku veselību, tostarp arī krusteniskās rezistences dēļ ar makrolīdiem. Dzīvnieku patogēniem ir konstatēta rezistence pret makrolīdiem un linkozamīdiem un dažām sugām - pat bieži. *Brachyspira hyodysenteriae* gadījumā gandrīz visi izolāti ir rezistenti, nosakot vismaz dabīgā tipa jutību *in vitro*. Tādēļ, neraugoties uz to, ka iesniegtie literatūras dati neliecina par negatīvu evolūciju laika gaitā, nevar izslēgt, ka vecajos klīniskajos pētījumos, kas veikti zāļu izstrādes laikā, iegūtie rezultāti neatspoguļo klīnisko iedarbīgumu mūsdienu cūku dizentērijas uzliesmojumu gadījumā.

Lai gan šis risks nav viennozīmīgi novērtēts, iespējamā ietekme uz cilvēka veselību, pateicoties krusteniskai rezistencei ar klindamicīnu un citām makrolīdu, linkozamīdu un streptogramīnu (MLS) grupas vielām, ir realitāte. Cilvēka un dzīvnieku baktērijām ir vienādi rezistences noteicošie faktori. Tiešas bažas rezistence var radīt, skarot tādus zoonotiskos patogēnus kā *Campylobacter* un *Enterococcus*, vai arī tā var tikt nodota horizontāli uz cilvēka patogēniem ar mobiliem ģenētiskiem

elementiem. MLS grupas antibiotikas PVO (AGISAR, 2009)³ uzskata par izšķiroši nozīmīgām, ārstējot noteiktas zoonotiskas infekcijas cilvēkiem (piemēram, *Campylobacter* infekcijas).

Riska pārvaldības vai mazināšanas pasākumi

Iespējamo rezistences veidošanās risku, kas varētu ietekmēt zāļu iedarbīgumu un dzīvnieku un cilvēku vispārējo veselību, mazina ar šādiem pasākumiem:

- ierobežojot indikācijas un norādot tikai tās, kas ir atbilstoši pamatotas ar iedarbīguma datiem;
- dzēšot visus ieteikumus par profilaktisku lietošanu;
- iekļaujot zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā "Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu", 4.5. i) apakšpunkta sadaļā "Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem" un 5.1. apakšpunktā "Farmakodinamiskās īpašības" informāciju par rezistences statusu un brīdinājumus par saprātīgu lietošanu attiecībā uz rezistenci.

Ieguvumu un riska attiecības novērtējums

Līdztekus pieejamo datu novērtēšanai CVMP uzskatīja, ka ieguvumu un riska attiecība cūkām kā mērķa sugām aizvien ir pozitīva. Nesen veiktos klīniskos pētījumos nav vērtēta lielās *in vitro* konstatētās *B. hyodysenteriae* rezistences sastopamības ietekme uz klīnisko iedarbīgumu; taču šīs saskaņā ar 34. pantu veiktās pārskatīšanas procedūras, kuras mērķis ir saskaņot jau reģistrētu zāļu reģistrācijas nosacījumus, kontekstā uzskatīja, ka šī iemesla dēļ šī indikācija nav jādzēš.

Cāļiem, lai atspoguļotu faktu, ka vienīgajā pētījumā, kurā oficiāli pierādīts 50 mg/kg devas iedarbīgums pret hroniskas elpceļu slimības klīniskām pazīmēm un bojājumiem, infekcija bija viegla līdz vidēji smaga bez reģistrētiem nāves gadījumiem, ierosināts grozīt indikāciju šādā veidā:

"*Mycoplasma gallisepticum* un *Escherichia coli* izraisītas hroniskas elpceļu slimības (HES) ar mazu mirstību ārstēšanai un profilaksei.

Pirms zāļu lietošanas jāapstiprina slimības esamība putnu barā."

Uzskatīja, ka zāļu vispārējā ieguvumu un riska attiecība cūkām un cāļiem ir pozitīva, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu aprakstā (skatīt III pielikumu).

Zāļu apraksta, marķējuma teksta un lietošanas instrukcijas grozījumu pamatojums

Tā kā:

- CVMP ņēma vērā, ka šīs pārskatīšanas mērķis ir saskaņot zāļu aprakstus, marķējuma tekstu un lietošanas instrukcijas;
- CVMP pārskatīja reģistrācijas apliecības īpašnieku ierosināto zāļu aprakstu, marķējuma tekstu un lietošanas instrukciju un ņēma vērā visus iesniegtos datus;

CVMP ieteica veikt III pielikumā izklāstītos grozījumus *Linco-Spectin 100* un I pielikumā minēto sinonīmisko nosaukumu zāļu aprakstos, marķējuma tekstā un lietošanas instrukcijā.

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

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Nosaukums> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulveris lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvās vielas:

Linkomicīns (linkomicīna hidrohlorīda veidā)	222 mg/g
Spektinomicīns (spektinomicīna sulfāta veidā)	444,7 mg/g

Palīgvielas:

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Mērķa sugas

Cūkas un vistas.

4.2 Lietošanas indikācijas, norādot mērķa sugas

Cūkas

Brachyspira hyodysenteriae izraisītas dizentērijas ārstēšanai un kontrolei un *Lawsonia intracellularis* izraisītas cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta), kā arī saistīto zarnu patogēnu (*Escherichia coli*) ārstēšanai un kontrolei.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība ganāmpulkā.

Vistas

Mycoplasma gallisepticum un *Escherichia coli* izraisītu hronisku respiratoro saslimšanu (HRS) ar zemu mirstības koeficientu ārstēšanai un kontrolei.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība ganāmpulkā.

4.3 Kontrindikācijas

Nelietot, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvajām vielām vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot aknu disfunkcijas gadījumā.

Neļaujiet trušiem, grauzējiem (piem., šinšilām, kāmjiem, jūras cūciņām), zirgiem vai atgremotājdzīvniekiem piekļūt ūdenim vai barībai, kas satur linkomicīnu. Šīm sugām zāļu uzņemšana var radīt smagu gastroenteroloģisku reakciju.

Nelietot dējējvistām.

4.4 Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu

Ievērojama *E. coli* celmu daļa uzrāda augstas MIK (minimālā inhibitorā koncentrācija) vērtības pret linkomicīna-spektinomicīna savienojumu un var būt klīniski rezistentas, kaut arī pārtraukumpunkts nav noteikts.

Tehnisko ierobežojumu dēļ *L. intracellularis* uzņemību ir grūti pārbaudīt *in vitro* un trūkst datu par linkomicīna-spektinomicīna rezistences statusu.

4.5 Īpaši piesardzības pasākumi lietošanā

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem

Linkomicīna rezistence ir plaši izplatīta *B. Hyodysenteriae* sugai un var novest pie neveiksmīgas klīniskās ārstēšanas.

Droša klīniskā prakse ir balstīt ārstēšanu uz jutības pārbaudi, kas tiek veikta uz baktērijām, kas izolētas no dzīvnieka. Ja tas nav iespējams, terapija jābalsta uz vietējo (reģionālo, saimniecības līmeņa) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju uzņēmību.

Veterināro zāļu lietošana neatbilstoši veterināro zāļu apraksta instrukcijās norādītajam var palielināt rezistanto baktēriju izlases un attīstības risku un samazināt ārstēšanas ar makrolīdiem efektivitāti dēļ iespējamās krusteniskās rezistences.

Iekšķīga linkomicīnu saturošu preparātu lietošana ir indicēta tikai cūkām un vistām.

Neatstājiet piekļuvi ārstnieciskajam ūdenim citiem dzīvniekiem. Citām dzīvnieku sugām linkomicīns var radīt smagus gastroenteroloģiskus traucējumus.

Jāizvairās no atkārtotas vai ilgstošas ārstēšanas, uzlabojot saimniecības pārvaldīšanu un dezinfekcijas praksi.

Diagnoze jāpārskata, ja uzlabojumi nav novērojami pēc 5 dienām.

Slimiem dzīvniekiem ir pazemināta apetīte un izmainīti dzeršanas ieradumi, tādēļ ļoti slimiem dzīvniekiem var būt nepieciešama parenterāla ārstēšana.

Šis pulveris paredzēts lietošanai tikai ar dzeramo ūdeni un pirms lietošanas tas jāizšķaida.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai

Cilvēkiem ar zināmu pastiprinātu jutību pret linkomicīnu, spektinomicīnu vai sojas pupiņu pārstrādes blakusproduktiem jāizvairās no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Jāizvairās no putekļu radīšanas vai ieelpošanas.

Jāizvairās no saskares ar ādu un acīm.

Lietojot un šķīdinot šīs veterinārās zāles, jāizmanto individuālais aizsargtērps, kas sastāv no apstiprinātajām putekļu maskām (vienreizējās lietošanas respirators pusmaska saskaņā ar Eiropas standartu EN 149 vai respirators saskaņā ar Eiropas standartu EN140 ar filtru EN 143), cimdium un aizsargbrillēm.

Pēc lietošanas nekavējoties nomazgājiet ar ziepēm rokas un atsegto ādu.

Ja pēc saskares parādās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas vai acu kairinājums, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

4.6 Iespējamās blakusparādības (biežums un bīstamība)

Uzsākot ārstēšanu veselām cūkām novērota caureja vai mīkstašas fēces un/ vai perianālās zonas iekaisums. Nepārtraucot ārstēšanu, simptomi izzūd 5 līdz 8 dienu laikā.

Novēroti arī reti uzbudināmības/ aizkaitināmības, ādas izsitumu/ niezes gadījumi.

Alerģiskas/ paaugstinātas jutības reakcijas novērotas reti, bet var gadīties tādas, kas prasa ārstēšanas pārtraukšanu ar šīm veterinārajām zālēm. Jāuzsāk simptomātiska ārstēšana.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums noteikts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 dzīvniekiem novērotas nevēlamas blakusparādības viena ārstēšanas kursa laikā);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 dzīvniekiem);

- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

4.7 Lietošana grūsnības, laktācijas vai dēšanas laikā

Cūkas

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūsnības un laktācijas laikā.

Laboratorijas pētījumi uz suņiem un žurkām nav uzrādījuši nekādu linkomicīna vai spektinomicīna reproduktīvo, embrija vai teratogēna ietekmi.

Linkomicīns izdalās pienā.

Lietot balstoties tikai uz atbildīgā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu katrā individuālā gadījumā.

Vistas

Nelietot putniem dēšanas periodā.

4.8 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Lielākoties jāizvairās no lietošanas maisījumā ar citām zālēm.

Linkozamīdu un makrolīdu savienojums ir antagonistisks dēļ to konkurējošās piesaistes to mērķu vietām. Lietošana kopā ar anestētiķiem var novest pie iespējamās neiromuskulāras blokādes.

Nelietot kopā ar kaolīnu vai pektīnu, jo tie vājina linkomicīna absorbciju. Ja lietošana ar citām zālēm ir obligāta, ievērojiet divu stundu pārtraukumu starp zāļu uzņemšanu.

4.9 Devas un lietošanas veids

Lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni.

Ieteiktās devas ir šādas:

Cūkas: 3.33 mg linkomicīna un 6.67 mg spektinomicīna / kg ķermeņa svara/ dienā, 7 dienas. Kopā tas ir 15 mg pulvera/ kg ķ.sv./ dienā, 7 dienas.

Vistas: 16,65 mg linkomicīna un 33,35 mg spektinomicīna / kg ķ.sv./ dienā, 7 dienas. Kopā tas ir 75 mg pulvera/ kg ķ.sv./ dienā, 7 dienas.

Ārstēšana jāuzsāk tiklīdz parādās pirmās klīniskās pazīmes.

Dzeramā ūdens sagatavošanai, ūdenim pievienojamo veterināro zāļu daudzums būs atkarīgs no dzīvnieku ķermeņa svara un viņu dienā uzņemamā ūdens daudzuma.

Lai nodrošinātu pareizu devu un izvairītos no pazeminātas devas, ganāmpulka vidējā ķermeņa svars un dienā uzņemtais ūdens jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Ārstēšanas laikā ārstnieciskajam ūdenim jābūt vienīgajam dzeršanas avotam. Ārstnieciskais ūdens, kas 24 stundu laikā nav patērēts, jāiznīcina.

Ja slimības laikā ūdens patēriņš ievērojami samazinājies, jāuzsāk parenterāla ārstēšana.

Veterināro zāļu dzeramajā ūdenī šķīdināmā daudzuma precīziem aprēķiniem izmantojiet sekojošu formulu:

Cūkas:

Lai noteiktu šķīduma daudzumu (dzeramā ūdens litros), kas nepieciešams 150 g veterināro zāļu, izmantojiet šādu formulu:

$$\frac{\text{Daudzums (L), kas nepieciešams}}{150 \text{ g veterināro zāļu izšķīdināšanai}} = \frac{10000 \times [\text{ūdens patēriņš dienā uz dzīvnieku (L)}]}{\text{vienas cūkas vidējais ķermeņa svars (kg)}}$$

Cūkām 150 g veterināro zāļu atbilst devai, kas paredzēta 10000 kg ķermeņa svara dienā.

Piezīme: standarta ūdens patēriņš ir aptuveni 0,15 L/kg ķ.sv./dienā. Zemāk redzamajā tabulā norādīts nepieciešamais ūdens daudzums 150 g veterināro zāļu izšķīdināšanai.

Ūdens patēriņš	150 g pulvera, kas satur 100 g aktīvo vielu, jāizšķīdina sekojošā ūdens daudzumā
0,1 L/kg svara/dienā	1000 L dzeramā ūdens
0,15 L/kg svara/dienā	1500 L dzeramā ūdens
0,2 L/kg svara/dienā	2000 L dzeramā ūdens
0,25 L/kg svara/dienā	2500 L dzeramā ūdens

Vistas:

Lai noteiktu šķīduma daudzumu (dzeramā ūdens litros), kas nepieciešams 150 g veterināro zāļu, izmantojiet šādu formulu:

$$\frac{\text{Daudzums (L), kas nepieciešams 150 g veterināro zāļu izšķīdināšanai}}{150 \text{ g veterināro zāļu}} = \frac{2000 \times [\text{ūdens patēriņš dienā uz putnu (L)}]}{\text{viena putna vidējais ķermeņa svars (kg)}}$$

150 g veterināro zāļu atbilst devai, kas paredzēta 2000 kg ķermeņa svara dienā.

4.10 Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti), ja nepieciešams

Pārdozēšanas gadījumā cūkām var novērot fēču konsistences izmaiņas (mīkstas fēces un/ vai caureja). Vistām, uzņemot vairākkārtēju devu, tika novērota aklās zarnas palielināšanās un nenormāls aklās zarnas saturs.

Nejaušas pārdozēšanas gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāatsāk ārstēšana ar ieteicamo devu.

4.11 Ierobežojumu periods (i) dzīvnieku produkcijas izmantošanā:

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: Nulle dienas.

Vistas:

Gaļa un blakusprodukti: 5 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai putniem, kuru olas izmanto cilvēku uzturā, ieskaitot aizstājēj-vistiņas, kas paredzētas cilvēka uzturā izmantojamu olu ražošanai.

Ārstēšanas laikā dzīvniekus nav atļauts kaut izmantošanai cilvēku uzturā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

Farmakoterapeitiskā grupa: pretmikrobu līdzeklis sistēmiskai lietošanai, linkomicīna savienojumi
ATĶ vet kods: QJ01FF52.

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

“Produkta nosaukums (aizpildāms nacionāli)” ir divu antibiotiku – linkomicīna un spektinomicīna – savienojums, kam piemīt plašs aktivitātes spektrs.

Linkomicīns

Linkomicīns ir linkozamīda antibiotisks līdzeklis, kas iegūts no *Streptomyces lincolnensis*, kas nomāc proteīna sintēzi. Linkomicīns saista 50 S baktēriju ribosomu posmu, kas atrodas tuvu peptidiltransferāzes centram un traucē peptīdu ķēdes pagarinājuma procesam, kavējot 50 s posmu veidošanos un stimulējot ribosomu peptidil-tRNS atdalīšanos.

Linkomicīns ir aktīvs pret gram-pozitīvām baktērijām, dažām anaerobām gram-negatīvajām baktērijām (tādām kā *Brachyspira hyodysenteriae*) un mikoplazmām. Tam piemīt ļoti vāja vai vispār nekāda iedarbība pret gram-negatīvajām baktērijām, piemēram, *Escherichia coli*.

Kaut arī linkozamīdi tiek kopumā uzskatīti par bakteriostatiskiem līdzekļiem, to aktivitāte ir atkarīga no organisma jutīguma un antibiotiku koncentrācijas. Linkomicīns var būt baktericīdāls vai bakteriostatisks.

Rezistenci pret linkomicīnu bieži rada plazmīdu radīto faktoru (*erm* gēni) kodētas metilāzes, kas izmaina ribosomu piesaistes vietu un bieži vien rada krustenisku rezistenci pret citiem MLSB grupas antibakteriāliem līdzekļiem. Tomēr visbiežāk izplatītais mehānisms *B. hyodysenteriae* un mikoplazmu gadījumā ir piesaistes vietas izmaiņa mutāciju rezultātā (hromosomālā rezistence). Ir aprakstīta arī linkomicīna rezistence, ko radījuši izvadīšanas sūkņi vai enzīmu inaktivācija. Bieži pastāv arī pilnīga krusteniska rezistence starp linkomicīnu un klindamicīnu.

Rezistence pret linkomicīnu var attīstīties *B. hyodysenteriae* baktērijās un vairumā nesaistītu pētījumu tika uzrādīta uzņēmība *in vitro*.

Spektinomicīns

Spektinomicīns ir aminociklitols antibiotiska līdzeklis no *Streptomyces spectabilis* baktērijām, tam piemīt bakteriostatiska aktivitāte un tas ir aktīvs pret *Mycoplasma* spp. un dažām gram-negatīvām baktērijām, piemēram, *E. coli*.

Mehānisms, kā iekšķīgi uzņemts spektinomicīns iedarbojas uz patogēniem sistēmiskā līmenī, neskatoties uz vājo absorbciju, nav pilnībā izskaidrots un var daļēji balstīties netiešā ietekmē uz zarnu floru vai uz metabolītu ietekmi.

Hromosomu viena soļa mutācija uz augsta līmeņa spektinomicīna rezistenci attīstās daudzās zarnu baktērijās (piemēram, *E. coli*). Plazmīda veidota rezistence ir retāk sastopama. Celmi ar hromosomu rezistenci neuzrāda krustenisko rezistenci ar aminoglikozīdiem.

E. coli un *Salmonella* spp. gadījumos MIK izplatība ir bimodāla, liels skaits celmu uzrāda augstas vērtības; tas varētu daļēji atbilst dabiskai (iekšējai) rezistencei.

In vitro pētījumi, kā arī klīniskās iedarbības dati uzrāda, ka linkomicīna-spektinomicīna savienojums ir aktīvs pret *Lawsonia intracellularis* baktēriju.

Tehnisko ierobežojumu dēļ *Lawsonia intracellularis* uzņēmību ir grūti pārbaudīt *in vitro* un trūkst datu par rezistences statusu šajās sugās.

5.2 Farmakokinētiskie dati

Linkomicīns

Cūkām, pēc iekšķīgas uzņemšanas linkomicīns ātri absorbējas. Vienreizēja linkomicīna hidrohlorīda iekšķīga uzņemšana, pie devas aptuveni 22, 55 un 100 mg/kg ķermeņa svara cūkām, rezultātā sniedza linkomicīna seruma līmeņa devu, kas tika konstatēta 24-36 stundas pēc uzņemšanas. Visaugstākais seruma līmenis tika novērots 4 stundas pēc devas uzņemšanas. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pēc vienreizējas iekšķīgas devas 4,4 un 11.0 mg/ķermeņa svara cūkām uzņemšanas. Zāļu līmenis bija nosakāms 12 līdz 16 stundas, ar visaugstāko koncentrāciju pēc 4 stundām. Lai noteiktu bioloģisko pieejamību, cūkām tika iedota vienreizēja iekšķīga deva 10 mg/kg ķermeņa svara apmērā. Linkomicīna iekšķīgā absorbcija bija $53\% \pm 19\%$.

Atkārtota deva cūkām, dienas iekšķīgai devai esot 22 mg linkomicīna/ kg ķermeņa svara 3 dienu garumā neuzrādīja linkomicīna uzkrāšanos sugām, 24 stundas pēc zāļu uzņemšanas antibiotiku seruma līmeni nevarēja noteikt.

Linkomicīna farmakokinētiskie pētījumi attiecībā uz cūkām uzrāda, ka linkomicīns ir bioloģiski pieejams, ja to uzņem intravenozi, intramuskulāri vai iekšķīgi. Vidējais pussabrukšanas periods visiem lietošanas veidiem cūkām ir 2,82 stundas.

Vistām, kas tika ārstētas ar “*produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)*”, kas izšķīdināts dzeramajā ūdenī ar mērķa devu 50 mg/ ķermeņa svaru no kopējās aktivitātes (pie koeficienta 1:2 linkomicīns: spektinomicīns) septiņas secīgas dienas, C_{max} pēc pirmās ārstnieciskā ūdens lietošanas reizes tika aprēķināts esam 0,0631 µg/ml. C_{max} tika sasniegts 4 stundas pēc ārstnieciskā ūdens lietošanas.

Spektinomicīns

Pētījumi vairākās dzīvnieku sugās uzrādījuši, ka spektinomicīns pēc iekšķīgas uzņemšanas ir pakļauts ierobežotai absorbcijai zarnās (mazāk nekā 4-7%). Spektinomicīns uzrāda vāju tendenci proteīna sasaistei un vāji šķīst taukos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija benzoāts
Laktoze

6.2 Nesaderība

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

6.3 Derīguma termiņš

Veterināro zāļu derīguma termiņš izplatīšanai paredzētā iepakojumā: “*Aizpildīt nacionāli*”
Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.
Ārstnieciskais ūdens, kas 24 stundu laikā nav patērēts, jāiznīcina.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt sausā vietā.

6.5 Tiešā iepakojuma veids un saturs

Balta ABPE pudele ar 150 g vai 1,5 kg pulvera iekšķīga šķīduma pagatavošanai ar baltu droši ZBPE vāciņu.
Dubults ZBPE maiss ar 4,5 kg pulvera drošā polipropilēna tūbā ar polipropilēna vāciņu.

6.6 Īpaši norādījumi neizlietoto veterināro zāļu vai to atkritumu iznīcināšanai

Jebkuras neizlietotās veterinārās zāles vai to atkritumi jāiznīcina saskaņā ar nacionālajiem tiesību aktiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Aizpildīt nacionāli

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Aizpildīt nacionāli

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Aizpildīt nacionāli

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Aizpildīt nacionāli

**RAŽOŠANAS, IEVEŠANAS, IZPLATĪŠANAS, TIRDZNIECĪBAS, PIEGĀDES UN/VAI
LIETOŠANAS AIZLIEGUMS**

Aizpildīt nacionāli

III PIELIKUMS
MARKĒJUMS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMS

INFORMĀCIJA, KURAI JĀBŪT UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

Pudeles ar 150 g vai 1.5 kg un tūba ar 4.5 kg

1. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Nosaukums> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulveris lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni
lincomycin (as lincomycin hydrochloride)/spectinomycin (as spectinomycin sulphate)

2. AKTĪVO UN CITU VIELU NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

<i>Linkomicīns (linkomicīna hidrohlorīda veidā)</i>	222 mg/g
<i>Spektinomicīns (spektinomicīna sulfāta veidā)</i>	444,7 mg/g.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris lietošanai ar dzeramo ūdeni.

4. IEPAKOJUMA IZMĒRS

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. MĒRĶA SUGAS

Cūkas un vistas.

6. INDIKĀCIJAS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

7. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

8. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Ierobežojumu periods:

Cūkas: Gaļa un blakusprodukti: Nulle dienas.

Vistas: Gaļa un blakusprodukti: 5 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai putniem, kuru olas izmanto cilvēku uzturā.

9. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Pirms lietošanas izlasiet iepakojumam pievienoto lietošanas instrukciju.

10. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP:

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.

Ārstnieciskais ūdens, kas 24 stundu laikā nav patērēts, jāiznīcina.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI
--

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt sausā vietā.

12. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTO VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI
--

Atkritumu iznīcināšana: izlasiet lietošanas instrukciju.

13. VĀRDI “LIETOŠANAI DZĪVNIEKIEM” UN NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, JA PIEMĒROJAMI
--

Lietošanai dzīvniekiem. Recepšu veterinārās zāles.

14. VĀRDI “UZGLABĀT BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ”

Uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

15. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Aizpildīt nacionāli

16. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Aizpildīt nacionāli

17. RAŽOŠANAS SĒRIJAS NUMURS

Lot:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

<Nosaukums> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulveris lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām

1. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA UN RAŽOŠANAS LICENCES TURĒTĀJA, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI, NOSAUKUMS UN ADRESE, JA DAŽĀDI

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Aizpildīt nacionāli

Par sērijas izlaidi atbildīgais ražotājs:

Aizpildīt nacionāli

2. VETERINĀRO ZĀĻU NOSAUKUMS

<Nosaukums> 222 mg/g + 444,7 mg/g pulveris lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni cūkām un vistām

3. AKTĪVO VIELU UN CITU VIELU DAUDZUMS

Aktīvās vielas:

Linkomicīns (linkomicīna hidrohlorīda veidā)

222 mg/g

Spektinomicīns (spektinomicīna sulfāta veidā)

444,7 mg/g

Palīgvielas:

Nātrijs benzoāts, laktoze.

4. INDIKĀCIJAS

Cūkas

Brachyspira hyodysenteriae izraisītas dizentērijas ārstēšanai un kontrolei un *Lawsonia intracellularis* izraisītas cūku proliferatīvās enteropātijas (ileīta), kā arī saistīto zarno patogēnu (*Escherichia coli*) ārstēšanai un kontrolei.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība ganāmpulkā.

Vistas

Mycoplasma gallisepticum un *Escherichia coli* izraisītu hronisku respiratoro saslimšanu (HRS) ar zemu mirstības koeficientu ārstēšanai un kontrolei.

Pirms zāļu lietošanas jānoskaidro slimības esamība ganāmpulkā.

5. KONTRINDIKĀCIJAS

Nelietot, ja konstatēta pastiprināta jutība pret aktīvajām vielām vai pret kādu no palīgvielām.

Nelietot aknu disfunkcijas gadījumā.

Neļaujiet trušiem, grauzējiem (piem., šinšilām, kāmjēiem, jūras cūciņām), zirgiem vai

atgremotājdzīvniekiem piekļūt ūdenim vai barībai, kas satur linkomicīnu. Šīm sugām zāļu uzņemšana var radīt smagu gastroenteroloģisku reakciju.

Nelietot dējējvistām.

6. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Uzsākot ārstēšanu veselām cūkām novērota caureja vai mīksta fēces un/ vai perianālās zonas iekaisums. Nepārtraucot ārstēšanu, simptomi izzūd 5 līdz 8 dienu laikā. Novēroti arī reti uzbudināmības/ aizkaitināmības, ādas izsitumu/ niezes gadījumi.

Alerģiskas/ paaugstinātas jutības reakcijas novērotas reti, bet var gadīties tādas, kas prasa ārstēšanas pārtraukšanu ar šīm veterinārajām zālēm. Jāuzsāk simptomātiska ārstēšana.

Veterināro zāļu blakusparādību sastopamības biežums noteikts sekojošā secībā:

- ļoti bieži (vairāk nekā 1 no 10 dzīvniekiem novērotas nevēlamas blakusparādības viena ārstēšanas kursa laikā);
- bieži (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 100 dzīvniekiem);
- retāk (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 1000 dzīvniekiem);
- reti (vairāk nekā 1, bet mazāk nekā 10 dzīvniekiem no 10000 dzīvniekiem);
- ļoti reti (mazāk nekā 1 dzīvniekam no 10000 dzīvniekiem, ieskaitot atsevišķus ziņojumus).

Ja rodas novērojāt jebkuras būtiskas blakus parādības vai citu iedarbību, kas nav minētas šajā lietošanas instrukcijā, lūdzu, informējiet par tām savu veterinārārstu.

7. MĒRĶA SUGAS

Cūkas un vistas.

8. DEVAS ATKARĪBĀ NO DZĪVNIEKU SUGAS, LIETOŠANAS VEIDA UN METODES

Lietošanai kopā ar dzeramo ūdeni.

Ieteiktās devas ir šādas:

Cūkas: 3,33 mg linkomicīna un 6,67 mg spektinomicīna / kg ķermeņa svara/ dienā, 7 dienas. Kopā tas ir 15 mg pulvera/ kg ķ.sv./ dienā, 7 dienas.

Vistas: 16,65 mg linkomicīna un 33,35 mg spektinomicīna / kg ķ.sv./ dienā, 7 dienas. Kopā tas ir 75 mg pulvera/ kg ķ.sv./ dienā, 7 dienas.

Ārstēšana jāuzsāk tiklīdz parādās pirmie simptomi.

Dzeramā ūdens sagatavošanai, ūdenim pievienojamo veterināro zāļu daudzums būs atkarīgs no dzīvnieku ķermeņa svara un viņu dienā uzņemamā ūdens daudzuma.

Lai nodrošinātu pareizu devu un izvairītos no pazeminātas devas, ganāmpulka vidējā ķermeņa svars un dienā uzņemtais ūdens jānosaka pēc iespējas precīzāk.

Ārstēšanas laikā ārstnieciskajam ūdenim jābūt vienīgajam dzeršanas avotam. Ārstnieciskais dzeramais ūdens katru dienu jānomaina ar jaunu šķīdumu.

Ja slimības laikā ūdens patēriņš ievērojami samazinājies, jāuzsāk parenterāla ārstēšana.

Veterināro zāļu dzeramajā ūdenī šķīdināmā daudzuma precīziem aprēķiniem izmantojiet sekojošu formulu:

Cūkas:

Lai noteiktu šķīduma daudzumu (dzeramā ūdens litros), kas nepieciešams 150 g veterināro zāļu, izmantojiet šādu formulu:

$$\frac{\text{Daudzums (L) kas nepieciešams}}{150 \text{ g veterināro zāļu izšķīdināšanai}} = \frac{10000 \times [\text{ūdens patēriņš dienā uz dzīvnieku (L)}]}{\text{vienas cūkas vidējais ķermeņa svars (kg)}}$$

Cūkām 150 g veterināro zāļu atbilst devai, kas paredzēta 10000 kg ķermeņa svara dienā.

Piezīme: standarta ūdens uzņemšana ir aptuveni 0,15L/kg ķ.sv./dienā. Zemāk redzamajā tabulā norādīts nepieciešamais ūdens daudzums 150 g veterināro zāļu izšķīdināšanai.

Ūdens patēriņš	150 g pulvera, kas satur 100 g aktīvo vielu, jāizšķīdina sekojošā ūdens daudzumā
0,1 L/kg svara/dienā	1000 L dzeramā ūdens
0,15 L/kg svara/dienā	1500 L dzeramā ūdens
0,2 L/kg svara/dienā	2000 L dzeramā ūdens
0,25 L/kg svara/dienā	2500 L dzeramā ūdens

Vistas:

Lai noteiktu šķīduma daudzumu (dzeramā ūdens litros), kas nepieciešams 150 g veterināro zāļu, izmantojiet šādu formulu:

$$\frac{\text{Daudzums (L), kas nepieciešams 150 g veterināro zāļu izšķīdināšanai}}{150 \text{ g veterināro zāļu izšķīdināšanai}} = \frac{2000 \times [\text{ūdens patēriņš dienā uz putnu (L)}]}{\text{viena putna vidējais ķermeņa svars (kg)}}$$

150 g veterināro zāļu atbilst devai, kas paredzēta 2000 kg ķermeņa svara dienā.

9. IETEIKUMI PAREIZAI LIETOŠANAI

Šis pulveris paredzēts lietošanai tikai ar dzeramo ūdeni un pirms lietošanas tas jāizšķaida. Ārstēšanas laikā ārstnieciskajam ūdenim jābūt vienīgajam dzeršanas avotam. Ārstnieciskais dzeramais ūdens katru dienu jānomaina ar jaunu šķīdumu.

Jāizvairās no atkārtotas vai ilgstošas ārstēšanas, uzlabojot saimniecības pārvaldīšanu un dezinfekcijas praksi.

Veterinārās zāles jālieto balstoties uz antibakteriālo jutības pārbaudi. Ja tas nav iespējams, terapija jābalsta uz vietējo (reģionālo, saimniecības līmeņa) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju uzņēmību.

Veterināro zāļu lietošana neatbilstoši veterināro zāļu aprakstā norādītajam var palielināt pret linkomicīnu un spektinomīcinu rezistanto baktēriju pārsvaru un samazināt ārstēšanas efektivitāti, ārstējot ar tās pašas vai citas klases antibakteriālajiem līdzekļiem, dēļ iespējamās krusteniskās rezistences.

Diagnoze jāpārskata, ja uzlabojumi nav novērojami pēc 5 dienām.

10. IEROBEŽOJUMU PERIODS DZĪVNIEKU PRODUKCIJAS IZMANTOŠANĀ

Cūkas:

Gaļa un blakusprodukti: Nulle dienas.

Vistas:

Gaļa un blakusprodukti: 5 dienas.

Nav reģistrēts lietošanai putniem, kuru olas izmanto cilvēku uzturā, ieskaitot aizstājēj-vistiņas, kas paredzētas cilvēka uzturā izmantojamu olu ražošanai.

Ārstēšanas laikā dzīvniekus nav atļauts kaut izmantošanai cilvēku uzturā.

11. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NORĀDĪJUMI

Uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt sausā vietā.

Ārstnieciskais ūdens, kas 24 stundu laikā nav patērēts, jāiznīcina.

Nelietot šīs veterinārās zāles, ja beidzies derīguma termiņš, kurš norādīts uz pudeles vai maisa.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Derīguma termiņš pēc atšķaidīšanas saskaņā ar norādījumiem: 24 stundas.

12. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI

Īpaši brīdinājumi par katru mērķa sugu:

Linkomicīna rezistence ir plaši izplatīta *B. hyodysenteriae* sugai un var novest pie neveiksmīgas klīniskās ārstēšanas.

Droša klīniskā prakse ir balstīt ārstēšanu uz jutības pārbaudi, kas tiek veikta uz baktērijām, kas izolētas no dzīvnieka. Ja tas nav iespējams, terapija jābalsta uz vietējo (reģionālo, saimniecības līmeņa) epidemioloģisko informāciju par mērķa baktēriju uzņēmību.

Veterināro zāļu lietošana neatbilstoši veterināro zāļu apraksta instrukcijās norādītajam var palielināt rezistanto baktēriju izlases un attīstības risku un samazināt ārstēšanas ar makrolīdiem efektivitāti dēļ iespējamās krusteniskās rezistences.

Ievērojama *E. coli* celmu daļa uzrāda augstas MIK (minimālā inhibitorā koncentrācija) vērtības pret linkomicīna-spektinomīcīna savienojumu un var būt klīniski rezistentas, kaut arī pārtraukumpunkts nav noteikts.

Tehnisko ierobežojumu dēļ *L. intracellularis* uzņēmību ir grūti pārbaudīt *in vitro* un trūkst datu par linkomicīna-spektinomīcīna rezistences statusu.

Īpaši piesardzības pasākumi, lietojot dzīvniekiem:

Iekšķīga linkomicīnu saturošu preparātu lietošana ir indicēta tikai cūkām un vistām.

Neatstājiet piekļuvi ārstnieciskajam ūdenim citiem dzīvniekiem. Citām dzīvnieku sugām linkomicīns var radīt smagus gastroenteroloģiskus traucējumus.

Jāizvairās no atkārtotas vai ilgstošas ārstēšanas, uzlabojot saimniecības pārvaldīšanu un pieņemot dezinfekcijas praksi.

Diagnoze jāpārskata, ja uzlabojumi nav novērojami pēc 5 dienām.

Slimiem dzīvniekiem ir pazemināta apetīte un izmainīti dzeršanas ieradumi, tādēļ ļoti slimiem dzīvniekiem var būt nepieciešama parenterāla ārstēšana.

Šis pulveris paredzēts lietošanai tikai ar dzeramo ūdeni un nevar tikt lietots, kāds tas ir, neatšķaidīts.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro personai, kura lieto veterinārās zāles dzīvnieku ārstēšanai:

Cilvēkiem ar zināmu pastiprinātu jutību pret linkomicīnu, spektinomīcīnu vai sojas pupiņu pārstrādes blakusproduktiem jāizvairās no saskares ar šīm veterinārajām zālēm. Jāizvairās no putekļu radīšanas vai ieelpošanas.

Jāizvairās no saskares ar ādu un acīm.

Lietojot un šķīdinot šīs veterinārās zāles, jāizmanto individuālais aizsargtērps, kas sastāv no apstiprinātajām putekļu maskām (vienreizējās lietošanas respirators pusmaska saskaņā ar Eiropas standartu EN 149 vai respirators saskaņā ar Eiropas standartu EN140 ar filtru EN 143), cimdiem un aizsargbrillēm.

Pēc lietošanas nekavējoties nomazgājiet ar ziepēm rokas un atsegto ādu.

Ja pēc saskares parādās tādi simptomi, kā izsitumi uz ādas vai acu kairinājums, nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību un uzrādīt lietošanas instrukciju vai iepakojuma marķējumu ārstam.

Grūsnība un laktācija:

Cūkas

Nav pierādīts šo veterināro zāļu nekaitīgums grūsnības un laktācijas laikā.

Laboratorijas pētījumi uz suņiem un žurkām nav uzrādījuši nekādu linkomicīna vai spektinomicīna reproduktīvo, embrija vai teratogēna ietekmi.

Linkomicīns izdalās pienā.

Lietot balstoties tikai uz atbildīgā veterinārārsta ieguvuma un riska attiecības novērtējumu katrā individuālā gadījumā.

Dēšana:

Vistas

Nelietot putniem dēšanas periodā.

Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi:

Lielākoties jāizvairās no lietošanas maisījumā ar citām zālēm.

Linkozamīdu un makrolīdu savienojums ir antagonistisks dēļ to konkurējošās piesaistes tomērķu vietām. Lietošana kopā ar anestētiķiem var novest pie iespējamās neiromuskulāras blokādes.

Nelietot kopā ar kaolīnu vai pektīnu, jo tie vājina linkomicīna absorbciju. Ja lietošana ar citām zālēm ir obligāta, ievērojiet divu stundu pārtraukumu starp zāļu uzņemšanu.

Pārdozēšana (simptomi, rīcība ārkārtas situācijā, antidoti):

Pārdozēšanas gadījumā cūkām, var novērot fēču konsistences izmaiņas (mīkstas fēces un/ vai caureja). Vistām, uzņemot vairākkārtēju devu, tika novērota aklās zarnas palielināšanās un nenormāls aklās zarnas saturs.

Ārstēšana ir simptomātiska. Nejaušas pārdozēšanas gadījumā ārstēšana jāpārtrauc un jāatsāk ārstēšana ar ieteicamo devu.

Nesaderība:

Tā kā nav veikti saderības pētījumi, šīs veterinārās zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām veterinārajām zālēm.

13. ĪPAŠI NORĀDĪJUMI NEIZLIETOTO VETERINĀRO ZĀĻU VAI TO ATKRITUMU IZNĪCINĀŠANAI

Vaicājiet savam veterinārārstam par nevajadzīgo zāļu iznīcināšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

14. DATUMS, KAD LIETOŠANAS INSTRUKCIJA PĒDĒJO REIZI TIKA APSTIPRINĀTA

Aizpildīt nacionāli

15. CITA INFORMĀCIJA

Recepšu veterinārās zāles.

Farmakodinamiskās īpašības

Linkomicīns ir linkozamīda antibiotisks līdzeklis, kas iegūts no *Streptomyces lincolnensis*, kas nomāc proteīna sintēzi. Linkomicīns saista 50 S baktēriju ribosomu posmu, kas atrodas tuvu peptidiltransferāzes centram un traucē peptīdu ķēdes pagarinājuma procesam, kavējot 50 s posmu veidošanos un stimulējot ribosomu peptidil-tRNS atdalīšanos.

Linkomicīns ir aktīvs pret gram-pozitīvām baktērijām, dažām anaerobām gram-negatīvajām baktērijām (tādām kā *Brachyspira hyodysenteriae*) un mikoplazmām. Tam piemīt ļoti vāja vai vispār nekāda iedarbība pret gram-negatīvām baktērijām, piemēram, *Escherichia coli*. Kaut arī linkozamīdi tiek kopumā uzskatīti par bakteriostatiskiem līdzekļiem, to aktivitāte ir atkarīga no organisma jutīguma un antibiotiku koncentrācijas. Linkomicīns var būt baktericīdāls vai bakteriostatisks.

Rezistenci pret linkomicīnu bieži rada plazmīdu radīto faktoru (*erm* gēni) kodētas metilāzes, kas izmaina ribosomu piesaistes vietu un bieži vien rada krustenisku rezistenci pret citiem MLSB grupas antibakteriāliem līdzekļiem. Tomēr visbiežāk izplatītais mehānisms *B. hyodysenteriae* un mikoplazmu gadījumā ir piesaistes vietas izmaiņa mutāciju rezultātā (hromosomālā rezistence). Ir aprakstīta arī linkomicīna rezistence, ko radījuši izvadīšanas sūkņi vai enzīmu inaktivācija. Bieži pastāv arī pilnīga krusteniska rezistence starp linkomicīnu un klindamicīnu.

Rezistence pret linkomicīnu var attīstīties *B. hyodysenteriae* baktērijās un vairumā nesaistītu pētījumu tika uzrādīta uzņēmība *in vitro*.

Spektinomicīns

Spektinomicīns ir aminociklitolas antibiotikas no *Streptomyces spectabilis* baktērijām, tām piemīt bakteriostatiska aktivitāte un tās ir aktīvas pret *Mycoplasma* spp. un dažām gram-negatīvām baktērijām, piemēram, *E. coli*.

Mehānisms, kā iekšķīgi uzņemts spektinomicīns iedarbojas uz patogēniem sistēmiskā līmenī, neskatoties uz vājo absorbciju, nav pilnībā izskaidrots un var daļēji balstīties netiešā ietekmē uz zarnu floru vai uz metabolītu ietekmi.

Hromosomu viena soļa mutācija uz augsta līmeņa spektinomicīna rezistenci attīstās daudzās zarnu baktērijās (piemēram, *E. coli*). Plazmīda veidota rezistence ir retāk sastopama. Celmi ar hromosomu rezistenci neuzrāda krustenisko rezistenci ar aminoglikozīdiem.

E. coli un *Salmonella* spp. gadījumos MIK izplatība ir bimodāla, liels skaits celmu uzrāda augstas vērtības; tas varētu daļēji atbilst dabiskai (iekšējai) rezistencei.

In vitro pētījumi, kā arī klīniskās iedarbības dati uzrāda, ka linkomicīna-spektinomicīna savienojums ir aktīvs pret *Lawsonia intracellularis* baktēriju.

Tehnisko ierobežojumu dēļ *L. intracellularis* uzņēmību ir grūti pārbaudīt *in vitro* un trūkst datu par rezistences statusu šajās sugās.

Farmakokinētiskie dati

Linkomicīns

Cūkām, pēc iekšķīgas uzņemšanas linkomicīns ātri absorbējas. Vienreizēja linkomicīna hidrohlorīda iekšķīga uzņemšana, pie devas aptuveni 22, 55 un 100 mg/kg ķermeņa svara cūkām, rezultātā sniedza linkomicīna seruma līmeņa devu, kas tika konstatēta 24-36 stundas pēc uzņemšanas. Visaugstākais seruma līmenis tika novērots 4 stundas pēc devas uzņemšanas. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pēc vienreizējas iekšķīgas devas 4,4 un 11,0 mg/ķermeņa svara cūkām uzņemšanas. Zāļu līmenis bija nosakāms 12 līdz 16 stundas, ar visaugstāko koncentrāciju pēc 4 stundām. Lai noteiktu bioloģisko pieejamību, cūkām tika iedota vienreizēja iekšķīga deva 10 mg/kg ķermeņa svara. Linkomicīna iekšķīgā absorbcija bija 53% ± 19%.

Atkārtota deva cūkām, dienas iekšķīgai devai esot 22 mg linkomicīna/ kg ķermeņa svara 3 dienu garumā neuzrādīja linkomicīna uzkrāšanos sugām, 24 stundas pēc zāļu uzņemšanas antibiotiku seruma līmeni nevarēja noteikt.

Linkomicīna farmakokinētiskie pētījumi attiecībā uz cūkām uzrāda, ka linkomicīns ir bioloģiski pieejams, ja to uzņem intravenozi, intramuskulāri vai iekšķīgi. Vidējais pussabrukšanas periods visiem lietošanas veidiem cūkām ir 2,82 stundas.

Vistām, kas tika ārstētas ar “produkta nosaukums (jāaizpilda nacionāli)”, kas izšķīdināts dzeramajā ūdenī ar mērķa devu 50 mg/ ķermeņa svaru no kopējās aktivitātes (pie koeficienta 1:2 linkomicīns: spektinomicīns) septiņas secīgas dienas, C_{max} pēc pirmās ārstnieciskā ūdens lietošanas reizes tika aprēķināts esam 0,0631 µg/ml. C_{max} tika sasniegts 4 stundas pēc ārstnieciskā ūdens lietošanas.

Spektinomicīns

Pētījumi vairākās dzīvnieku sugās uzrādījuši, ka spektinomicīns pēc iekšķīgas uzņemšanas ir pakļauts ierobežotai absorbcijai zarnās (mazāk nekā 4-7%). Spektinomicīns uzrāda vāju tendenci proteīna sasaistei un vāji šķīst taukos.

Ne visi iepakojuma izmēri var tikt izplatīti.

Lai iegūtu papildu informāciju par šīm veterinārajām zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvi.