

Anness I

Lista tal-ismijiet, għamla farmaċewtika (għamliet farmaċewtiċi), qawwiet tal-prodotti mediċinali veterinarji, speċi tal-annimali, mnejn jingħata, Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq fl-Istati Membri

Stat Membru UE / ŻEE	Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq	Isem	INN	Qawwa	Għamla farmaċewtika	Speċi tal-anim ali	Mnejn jingħata
L-Awstrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna L-Awstrija	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	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tigieġ	Orali
Il-Belġju	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Il-Belġju	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tigieġ	Orali
Il-Bulgarija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Il-Belġju	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	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tjur - Tigieġ u dundjani	Orali
Ċipru	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Il-Greċja	Linco-Spectin 100 SP, Trab għal soluzzjoni Orali for Tigieġ	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Tigieġ	Orali
Ir-Repubblika Ċeka	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Ir-Repubblika Ċeka	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tjur	Orali
Id-Danimarka	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Il-Finlandja	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni li jinħall f'ilma tax- xorb	Qżieqes Tigieġ	Orali
L-Estonja	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Il-Belġju	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tjur (brojlers)	Orali

Franza	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Franza	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes	Orali
Il-Ġermanja	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Il-Ġermanja	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	Trab	Qżieqes Tiġieġ (grojlet, għattuq) Dundjan	Orali
Il-Greċja	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Il-Greċja	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni Orali	Tiġieġ (brojlers)	Orali
L-Ungerija	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest L-Ungerija	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	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tiġieġ Dundjani	Orali
L-Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork L-Irlanda	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	Trab għal soluzzjoni orali. Trab li jinħall ta' lewn isfar ċar għal kannella ċar	Qżieqes u tjur (li ma jqegħdux bajd)	Qżieqes: Linco- Spectin 100 Trab li jinħall huwa formulat għall-għoti mill- ilma tax-xorb. Soluzzjoni friska għandha tiġi preparata kuljum. Tjur: Għal dożaġġ permezz tal-ilma tax- xorb.
L-Italja	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma L-Italja	LINCOSPECTIN Polvere Oralie 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	Trab orali għall- użu fl-ilma tax- xorb	Qżieqes Tiġieġ	Orali

Il-Latvija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ir-Renju Unit	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali li jinħall	Qżieqes Tjur	Orali
Il-Litwanja	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Il-Belġju	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Trab li jinħall	Qżieqes Tjur (li ma jqegħdux bajd)	Orali
Il-Lussemburgu	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Il-Belġju	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tjur	Orali
L-Olanda	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel L-Olanda	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab orali	Qżieqes Tjur, ma jqegħdux bajd għall- konsum mill- bniedem	Orali
Il-Polonja	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Il-Polonja	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	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tiġieġ Dundjan Papri Ħamiam	Orali
Il-Portugall	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Il-Portugall	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab orali	Qżieqes Tjur (brojlers, għattuq u dunsjani)	Orali
Ir-Romanija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Ir-renju Unit	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab li jinħall	Qżieqes Tiġieġ Dundjani	Orali

Is-Slovakkja	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Ir-Repubblika Ċeka	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tjur	Orali
Is-Slovenja	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve II-Belġju	LincoSpectin 100 prašek za perOralino raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni orali	Qżieqes Tjur	Orali
Spanja	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spanja	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab orali	Qżieqes Tjur	Orali
Ir-Renju Unit	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Ir-Renju Unit	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Trab għal soluzzjoni Orali	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Trab għal soluzzjoni Orali	Qżieqes Tjur	Qżieqes: għall- għoti permezz tal-ilma tax- xorb. Tjur: għall-għoti bħala s-sors ta' kuljum mill-ilma tax-xorb sakemm jiġi konsumat, segwit mill-ilma mhux medikat għall- kumplement tal-jum, jekk meħtieġ

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-emenda tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika ta' Linco-Spectin u ismijiet assoċjati tiegħu (ara Anness I)

1. Introduzzjoni

Linco-Spectin 100 huwa trab għal soluzzjoni orali li fih 33.3 g lincomycin (bħala lincomycin hydrochloride) u 66.7 g spectinomycin (bħala spectinomycin sulphate) għal kull pakkett ta' 150 g. Lincomycin huwa antibijotiku lincosamide, relatat mill-qrib mal-antimikrobiċi macrolide u streptogramin B. Jinibixxi s-sinteżi tal-proteini permezz tat-twaħħil mas-sottaunità ta' ribosoma batterika 50S. Huwa attiv prinċipalment kontra l-batterji Gram-pożittivi u obligate anaerobes, u kontra l-mikoplażmi. Lincomycin jinxtered sew fit-tessuti u huwa magħruf li jipproduċi konċentrazzjonijiet intraċellulari għoljin. Spectinomycin huwa kklassifikat bħala antibijotiku aminocyclitol qrib aminoglycosides; jinibixxi s-sinteżi tal-proteini billi jeħel mas-sottounità ribosomal 30S. L-ispettru ta' attività ta' spectinomycin jinkludi mikoplażmi, batterji aerobiċi gram-negattivi, u kokki gram-pożittivi. Spectinomycin mhuwiex assorbit biżżejjed mill-passaġġ gastrointestinali u ma jgħaddix b'mod faċli mill-membrani.

Fit-28 ta' Settembru 2012, il-Belġju bagħat notifika ta' riferiment skont l-Artikolu 34(1) tad-Direttiva 2001/82/KE, kif emendata, lis-SVMP/Aġenzija Ewropea għall-Mediċini għal Linco-Spectin 100 u ismijiet assoċjati tiegħu. Il-Belġju rrefera l-kwistjoni minhabba deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti li ttiehdu mill-Istati Membri tal-UE li rriżultaw f'diskrepanzi fl-informazzjoni dwar il-prodott għal Linco-Spectin 100 u ismijiet assoċjati tiegħu.

L-oqsma ewlenin ta' nuqqas ta' armonija fl-informazzjoni dwar il-prodott eżistenti jirrigwardaw:

- Speċi fil-mira;
- Indikazzjonijiet;
- Pożoloġija;
- Perjodi ta' tiżmim.

2. Diskussjoni tad-dejta disponibbli

Majjali

L-indikazzjoni għal diżenterija tal-majjali kkawżata minn *Brachyspira hyodysenteriae* u patoġeni assoċjati ġiet sostanzjata permezz ta' analiżi tad-dokumenti u dejta dwar is-suxxettibilità *in vitro* antika proprjetarja, stħarriġ tal-MIC ta' *B. hyodysenteriae* li għadu kif sar, u studji kliniċi qodma.

Id-dokumenti u d-dejta dwar is-suxxettibilità *in vitro* antika proprjetarja juru li l-medda ta' konċentrazzjoni inibitorja globali minima ta' lincomycin (MIC) *B. hyodysenteriae* hija wiesgħa ħafna u valuri tal-MIC₅₀ u MIC₉₀ tal-popolazzjoni huma għolja. Fl-istħarriġ MIC il-ġdid permezz ta' 25 iżolati mill-Belġju, inkisbet medda MIC ta' lincomycin-spectinomycin ta' 1:2 sa 32:64 µg/ml, b'MIC₅₀ ta' 16:32 u MIC₉₀ ta' 32:64 µg/ml. Dan jirrifletti l-ksib lest ta' determinanti tar-reżistenza mill-batterju. Pringle *et al.* 2012).¹ Ipproponew cut-off epidemjoloġiku ta' >1 µg/ml għal lincomycin, li permezz tiegħu, 90 sa 100% tal-iżolati huma kklassifikati bħala "reżistenti *in vitro*". Għal dawn ir-raġunijiet, minkejja li d-dejta disponibbli ma turi ebda evoluzzjoni negattiva tul iż-żmien, ma setax jiġi eskluż li r-riżultati miksuba fl-istudji kliniċi qodma mwettqa waqt l-iżvilupp tal-prodott ma jirriflettux l-effikaċja klinika f'tifqighat moderni ta' diżenterija tal-majjali. Madankollu, ma ġie stabbilit ebda breakpoint kliniku preċiż u mid-dejta pprovduta jidher li s-suxxettibilità *in vitro* ma kinitx ikkorelatata mal-effikaċja klinika. Ma ġiet approvduta ebda dejta klinika riċenti biex tiġi sostanzjata din it-talba. Id-diskrepanza tista' tkun relatata

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 Sett 21;54:54.

mal-fatt li l-batterji enteriċi varji jistgħu jikkontribwixxu għall-patoġenesi tal-marda, u tista' tinkiseb effikaċja fir-razez b'valuri MIC relattivament għolja minhabba l-konċentrazzjoni antimikrobika lokali għolja fil-musrana. Spectinomycin ma għandu ebda effett kliniku sinifikanti fuq *B. hyodysenteriae*. Huwa spekulat mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq li spectinomycin jista' jkollu effett fuq patoġeni assoċjati relatati mad-diżenterija tal-majjali; madankollu, effett bħal dan ma ntweriex formalment *in vivo* fuq patoġeni speċifiċi.

Id-dejta dwar is-suxxettibilità *in vitro* għal *Escherichia coli* u *Salmonella* ma kinitx estensiva iżda fostha kien hemm dejta minn stħarriġ MIC pan-Ewropew konformi ma' prattika laboratorja tajba (GLP) li għadu kif jitwettaq li jinvolvi iżolati ta' 100 *E. coli* u 100 *Salmonella* minn każijiet kliniċi. F'dan l-istudju, il-medda MIC kienet minn 4:8 µg/ml sa ≥256:512, b'valuri MIC₉₀ għoljin ta' >256 µg/ml għal spectinomycin, u distribuzzjoni apparentement bimodali. Dan huwa indikattiv ta' rata sinifikanti ta' reżistenza ta' livell għoli għalkemm ma ġie stabbilit ebda breakpoint kliniku sod. Dan jista' jkun parzjalment relatat mar-reżistenza naturali f'dawn l-ispeċi batterjali.

L-effikaċja klinika fil-kors ta' dożaġġ propost ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem (bw) għal 7 ijiem fid-diżenterija tal-majjali kienet appoġġjata minn żewġ provi duplikati f'kundizzjonijiet tal-laboratorju, u minn żewġ studji kliniċi fuq il-post. Dawn ma kinux GLP jew konformi ma' prattika klinika tajba (GCP) u l-kundizzjoni klinika u batterjoloġika fil-mira ma kinitx iddefinita sew fir-rapporti ta' studju. Barra minn hekk, f'wieħed mill-istudji prattiċi, il-kundizzjoni fil-mira kienet infezzjoni respiratorja enterika u mħallta li tinvolvi *Salmonella* u *Mycoplasma*, li ma tantx hija rilevanti għall-indikazzjoni allegata. Intwera wkoll li l-kombinazzjoni ta' lincomycin-spectinomycin hija wkoll superjuri għal kull sustanza attiva individwali. Għalkemm f'dawk l-istudji, id-dożi kienu espressi bħala konċentrazzjonijiet fl-ilma tax-xorb b'tali mod li d-dożi attwali f'termini ta' mg/kg bw jistgħu jiġu stmat biss, l-estimi tqiesu qrib biżżejjed tal-kors rakkomandat. Barra minn hekk, il-kors ta' dożaġġ armonizzat huwa dak rakkomandat fil-maġġoranza kbira tal-Istati Membri.

B'kont meħud tad-dejta kollha, is-CVMP ikkunsidra li din l-indikazzjoni tista' tinżamm.

Bħala appoġġ tal-indikazzjoni għal enteropatija proliferattiva kkawżata minn *Lawsonia intracellularis*, kienet ipprovduta reviżjoni tal-letteratura dwar id-dejta tas-suxxettibilità *in vitro*, kif ukoll żewġ studji dwar l-effikaċja klinika aktar antiki.

Ir-riżultati tad-dejta MIC tal-letteratura, li jikkonċernaw biss ftit iżolati, b'mod globali jindikaw valuri MIC għoljin kemm għal lincomycin kif ukoll għal spectinomycin. M'hemm ebda breakpoint kliniku stabbilit.

Fi studju ta' sfida GLP, il-majjali kienu kkurati bid-doża rakkomandata ta' 10 mg/kg, iżda għal 21 jum minflok 7 ijiem. Il-kombinazzjoni wriet effetti tajbin fir-rigward tat-tnaqqis tal-leżjonijiet u punti ta' tmim zootečniċi, u t-tixrid batterjali spiċċa kompletament. Il-kombinazzjoni kienet superjuri għal lincomycin waħdu. Fi studju tal-qasam multiċentrali, konformi ma' GCP, il-majjali kienu kkurati kif rakkomandat u l-medikazzjoni b'Linco-Spectin 100 għal 7 u 14-il jum kienet effikaċi għal kura ta' ileite fil-majjali; ma kien hemm l-ebda benefiċċju mill-kura ta' majjali li jsofru minn ileite itwal minn 7 ijiem.

Għalkemm id-dejta skarsa disponibbli tindika li attività *in vitro* tas-sustanzi attivi kontra *L. intracellularis* hija limitata, fid-dawl tal-użu stabbilit sew tal-prodott fl-UE u li r-rapporti ta' farmakoviġilanza ma juru ebda rapport ta' nuqqas ta' effikaċja, jista' jiġi argumentat li s-sitwazzjoni klinika mhijiex direttament korrelata mal-effikaċja klinika tal-prodott. Dan jista' jkun minhabba azzjoni intra-u extraċellulari kkombinata ta' lincomycin u spectinomycin, rispettivament. Barra minn hekk, *L. intracellularis*, bħal *Brachyspira spp.* u organiżmi tal-musrana atipiċi oħra, probabbilment jiddependi fuq kundizzjonijiet stabbiliti fil-musrana minn batterji oħra.

Filwaqt li qies id-dejta kollha, is-CVMP ikkunsidra li din l-indikazzjoni tista' tiġi aċċettata.

Iż-żmien ta' rtirar propost ta' 0 jiem kien ukoll appoġġjat sew minn studju dwar ir-residwi fejn il-majjali ġew ikkurati bl-użu tal-kors ta' dożaġġ armonizzat propost ta' 10 mg/kg bw/jum għal 7 ijiem, u dan huwa meqjus aċċettabbli mis-CVMP.

Filwaqt li titqies l-applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment tal-Artikolu 34, l-indikazzjoni proposta għal *L. intracellularis* fil-majjali kienet meqjusa aċċettabbli. Fir-rigward ta' *B. hyodysenteriae*, inkluż il-punti diġà msemmija, ġew identifikati diversi kwistjonijiet:

- L-awturi moderni kollha jidhru li jaqblu li hemm rezistenza komuni ta' *B. hyodysenteriae* għal lincomycin, għalkemm m'hemm l-ebda breakpoint kliniku disponibbli u mhuwiex magħruf sa liema punt razez b'żieda fl-MICs huma klinikament rezistenti;
- M'hemm l-ebda prova klinika, prova tal-qasam jew pubblikazzjoni ġdida li turi l-effikaċja tal-kombinazzjoni ta' lincomycin u spectinomycin kontra tifqigħat moderni ta' diżenterija tal-majjali, u abbażi tal-korsijiet ta' dożaġġ attwali approvati.

Madankollu, is-CVMP ikkunsidra li l-indikazzjoni għal *B. hyodysenteriae* għandha tinżamm, filwaqt li jitqies il-kamp ta' applikazzjoni ta' din il-proċedura ta' riferiment tal-Artikolu 34.

Madankollu, għandha tiġi inkluża twissija ċara dwar il-possibbiltà li l-kura ma tirnax minhabba razez klinikament rezistenti f'*B. hyodysenteriae* u Enterobacteriaceae assoċjata (*E. coli*) fis-sezzjoni 4.4. Twissijiet speċjali għal kull speċi fil-mira tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SPC). Barra minn hekk, għandha tiżdied l-informazzjoni dwar suxxettibilità mnaqqsqa mifruxa f'*B. hyodysenteriae* u dwar id-distribuzzjoni bimodali f'*E. coli* mas-sezzjoni 5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi. Bl-istess mod, l-informazzjoni dwar in-nuqqas ta' dejta dwar l-iżvilupp ta' rezistenza f'*L. intracellularis* għandha tiġi inkluża fis-sezzjonijiet imsemmija hawn fuq tal-SPC.

Tiġieġ

L-indikazzjoni għal marda respiratorja kronika (CRD) assoċjata ma' *Mycoplasma gallisepticum* u *E. coli* kienet appoġġjata minn żewġ sħarriġijiet riċenti tal-MIC u minn dejta tal-MIC minn tagħrif eqdem. Barra minn hekk, minbarra studji sperimentali u dwar l-effikaċja klinika fuq il-post, ġie ppreżentat studju proprjetarju riċenti ta' stimolazzjoni tar-rispons immunoloġiku, li fih intużaw b'kollox 210 tiġieġiet biex tiġi ttestjata l-effikaċja tal-prodott kontra infezzjoni ta' *E. coli* u/jew *M. gallisepticum* indotta.

FI-SPC armonizzat propost, tħassru r-referenzi kollha għal kura profilattika, li ġiet ikkonfermata mis-CVMP.

Fost dejta dwar is-suxxettibbiltà *in vitro* għal *M. gallisepticum*, sar sħarriġ ġdid tal-MIC ta' linkomicina-spettinomicina (proporzjon ta' 1:2) fuq 60 iżolat, u dan wera medda tal-MIC ta' [0.25:0.5 – 8:16 µg/ml], u valuri tal-MIC₅₀/MIC₉₀ ta' 0.5:1 u 2:4 µg/ml, rispettivament. B'mod ġenerali, u wara li tiġi kkunsidrata wkoll id-dejta minn tagħrif eqdem, il-meded tal-MIC relattivament ristretti u l-valuri baxxi tal-MIC₅₀ u l-MIC₉₀, flimkien ma' distribuzzjoni monomodali jindikaw livell ta' rezistenza baxxa li donnha mhijiex tevolvi. It-taħlita jista' jkollha effett sinergistiku f'*Mycoplasma*, iżda l-importanza klinika ta' dan ma ġietx investigata.

Għal *E. coli*, sħarriġ tal-MIC pan-Ewropew li għadu kif isir, li involva 67 tiġieġa iżolata u 33 dundjan iżolat, wera medda wiesgħa tal-MIC (minn 2:4 għal ≥256:512 µg/ml), MIC₉₀ bi spettinomicina għolja (256 µg/ml) u distribuzzjoni bimodali. B'mod ġenerali, u wara li tiġi kkunsidrata wkoll id-dejta minn tagħrif eqdem, ġiet sugġerita rata ta' rezistenza klinika ta' tal-inqas 10%. Dan jista' jkun parzjalment dovut għal rezistenza naturali. Madankollu, mill-ġdid, ma ġie stabbilit ebda valur kritiku. Ma hemm ebda evidenza li din is-sitwazzjoni qed tevolvi.

Minn proprjetajiet farmakokinetiċi ta' spettinomicina huwa magħruf li ammonti neglijabbli biss huma assorbiti mill-imsaren u li, xorta waħda, il-livelli fid-demem ma jilħqux konċentrazzjonijiet tal-MIC fi ħdan

I-apparat respiratorju tat-tigieġ wara amministrazzjoni orali; barra minn hekk, l-ispettinomicina hija polari u ma taqsamx minn membrana għal oħra minnufih u lanqas ma tiġi distribwita fil-kompartiment intracellolari. Fuq il-bażi tat-testijiet *in vitro*, ġie ipotizzat li metabolit jew prodott ta' degradazzjoni ta' spettinomicina ġie prodott fl-imsaren u rnexxilu jilhaq is-sit tal-infezzjoni u jinterferixxi mal-aderenza ta' *E. coli* għall-membrana mukuża respiratorja, iżda dan ma ġiex validat (Goren *et al.*, 1988)². B'hekk, mhuwiex ċar fir-rigward tal-valur ta' prodott f'taħlita għal din l-indikazzjoni kontra prodott f'monoterapija (eż. linkomicina).

Bosta studji tal-laboratorju qodma ta' stimolazzjoni tar-rispons immunoloġiku wrew l-effikaċja tat-taħlita kontra inokulazzjonijiet sperimentali b'*Mycoplasma spp.* u/jew *E. coli* fit-tigieġ. L-effikaċja dehret aħjar milli b'linkomicina waħedha, u ftit aħjar milli bi spettinomicina waħedha. Madankollu, id-dożaġġ użat ma kienx ċar u possibbilment ivarja mid-doża proposta ta' 50 mg/kg bw/jum sal-ogħla doża approvata ta' 150 mg/kg bw. Fi studju ta' stimolazzjoni tar-rispons immunoloġiku konformi mal-GCP li għadu kif ġie pprovdut, intwera li l-prodott użat b'50 mg/kg/jum għal 7 ijiem huwa effettiv fit-tnaqqis tas-sinjali kliniċi u l-ġrieħi assoċjati ma' infezzjoni sperimentali ta' *E. coli* u/jew *M. gallisepticum* fit-tigieġ, għad li r-rata ta' riżolament batterjali kienet għolja – u t-tnaqqis tagħha ma kienx statistikament sinifikanti għal *E. coli* – u l-valuri tal-MIC tar-razz infettivi kienu fil-qiegħ nett tal-medda determinata fl-istħarriġijiet tal-MIC. Dan l-istudju kien l-unika wirja formali tal-benefiċċju tad-doża ta' 50 mg/kg bw, u r-rispons immunoloġiku miksub kien ħafif sa moderat biss, mingħajr ebda mortalità osservata.

Studji eqdem fuq il-post normalment użaw skema tad-dożaġġ ta' 150 mg/kg bw fl-ewwel fażi segwita minn 50 mg/kg bw fit-tieni fażi; tqiesu ftit li xejn rilevanti peress li jiffokaw fuq profilassi sistematika u punti aħharin żootekniki/ekonomiċi. B'mod ġenerali, id-doża armonizzata ta' 50 mg/kg bw hija l-inqas waħda approvata fost l-awtorizzazzjonijiet nazzjonali u l-iktar rakkomandazzjoni spissa għal kura biss.

Peress li l-ispettinomicina ftit li xejn hija assorbita mill-apparat gastrointestinali u ma taqsamx bejn membrani differenti minnufih, l-effikaċja tagħha tista' tkun relatata tal-inqas b'mod parzjali ma' effetti mhux speċifiċi fuq il-flora tal-imsaren jew mal-effetti ta' metabolit.

Barra minn hekk, ġew osservati l-użu fit-tul tal-prodott u n-nuqqas ta' nuqqas ta' effikaċja rrapportat fid-dejta dwar il-farmakoviġilanza.

Iż-żmien ta' eliminazzjoni huwa sostnut minn studju li fih it-tigieġ ġew ikkurati b'500 mg/kg bw matul l-ewwel ġimgħa ta' ħajjithom u b'60 mg/kg matul it-tielet ġimgħa ta' ħajjithom; is-segwitu għat-tneħħija sar biss wara t-tieni fażi. Iż-żmien ta' eliminazzjoni propost ta' 5 ijiem tqies biżżejjed mis-CVMP meta t-tigieġ jiġu kkurati billi tintuża l-iskema tad-dożaġġ armonizzata proposta ta' 50 mg/kg bw/jum għal 7 ijiem.

Wara valutazzjoni ġenerali fil-kuntest tal-armonizzazzjoni ta' prodott diġà approvat, u għar-raġunijiet elenkati hawn taħt, is-CVMP qies li 50 mg/kg bw għal 7 ijiem tista' tiġi aċċettata bħala d-doża armonizzata fit-tigieġ:

- Doża ta' 50 mg/kg bw hija l-iktar rakkomandazzjoni spissa għal "kura" fost l-SPCs ikkonċernati. F'bosta SPCs oħrajn, id-doża tingħata bħala konċentrazzjoni f'ilma tax-xorb li tammonta għal madwar 50 mg/kg bw f'sehem sinifikanti tal-annimali;
- Fl-istudju dwar l-effikaċja klinika li għadu kif jiġu pprovdut, il-prodott ġab miegħu titjib ċar fis-sinjali kliniċi tas-CRD u naqqas il-firxa tal-invażjoni batterjali. Kien l-uniku prova disponibbli li fiha ntweras bis-siġħ li d-doża ta' 50 mg/kg bw kienet ta' benefiċċju fil-kuntest ta' kura, għad li r-rispons immunoloġiku kien kemxejn ħafif (eż. ma ġiet irreġistrata ebda mortalità);

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

- Ir-reżistenza għall-komposti kkonċernati fil-batterji fil-mira ma turi ebda evoluzzjoni sfavorevoli maż-żmien u ebda tħassib ikbar meta mqabbla ma' komposti oħrajn użati bi skopijiet simili;
- Tista' ssehh bidla dannuża għall-użu ta' molekoli oħrajn meqjusa bħala importanti għas-saħħa pubblika (eż. fluorokwinoloni) f'każ li l-prodott jitneħħa fit-tigieġ.

Għalhekk, is-CVMP qies li l-indikazzjoni fit-tigieġ għandha tinżamm, madankollu għandha tiġi adattata kif ġej: "Għall-kura u l-prevenzjoni ta' CRD ikkaġunata minn *Mycoplasma gallisepticum* u *E. coli*, assoċjata ma' rata baxxa ta' mortalità. Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-qatgħa."

3. Valutazzjoni Benefiċċji/Riskji

Introduzzjoni

Din il-valutazzjoni benefiċċji/riskji ssir fil-kuntest tal-Artikolu 34 tad-Direttiva 2001/82/KE, li fil-proċedura preżenti għandha l-għan li tikseb armonizzazzjoni fi ħdan l-UE tal-kundizzjonijiet ta' awtorizzazzjoni għall-prodott Linco-Spectin 100 (u ismijiet assoċjati). Ir-riferiment iwassal għal armonizzazzjoni sħiħa tat-tagħrif dwar il-prodott. Din il-valutazzjoni tiffoka fuq kwistjonijiet li jikkonċernaw l-armonizzazzjoni li tista' tibdel il-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji.

Linco-Spectin 100 (u ismijiet assoċjati) huwa trab li għandu jintuża f'ilma tajjeb għax-xorb li fih is-sustanzi attivi linkomicina (222 mg/g) u spettinomicina (444.7 mg/g). Ġie awtorizzat f'24 Stat Membru tal-UE. L-ewwel awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ingħatat fl-1972.

Valutazzjoni tal-benefiċċji

Benefiċċji diretti

Majjali

Il-prodott jintuża fl-indikazzjonijiet proposti (disinterija tal-majjali u enteropatija proliferattiva) għal bosta deċenni f'ħafna Stati Membri tal-UE, fuq il-bażi tal-ispettri tal-attività komplimentari ta' linkomicina u spettinomicina fuq il-patoġeni primarji *B. hyodysenteriae* u *L. intracellularis* u l-patoġeni enteriċi potenzjalment assoċjati bħal *E. coli*.

L-effikaċja klinika f'disinterija tal-majjali fi skema tad-dożaġġ qrib l-iskema armonizzata rakkomandata ta' 10 mg/kg bw għal 7 ijiem hija sostnuta minn studji tal-laboratorju u kliniċi fuq il-post eqdem, minkejja l-fatt li dawn mhumix konformi mal-GLP jew il-GCP u li l-kriterji kliniċi u batterjoloġiċi għall-inklużjoni mhumix dejjem definiti bi preċiżjoni fir-rapporti tal-istudji. Intwera li linkomicina u spettinomicina huma iktar effettivi minn kull sustanza individwali.

L-effikaċja klinika kontra enteropatija proliferattiva hija sostanzjata permezz ta' studju tal-laboratorju tal-GLP u studju multiċentru fuq il-post tal-GCP, ħlief li fl-istudju tal-laboratorju l-annimali ngħataw il-kura għal 21 jum. Intwera li t-taħlita hija superjuri għal linkomicina waħedha. Fl-istudju ta' stimolazzjoni tar-rispons immunoloġiku deher li l-infezzjoni batterjali nqerdet għal kollox.

Id-dejta mit-tagħrif tindika li suxxettibbiltà mnaqssa f'*B. hyodysenteriae* tista' tingheleb sa ċertu punt mill-koncentrazzjonijiet għoljin miksubin lokalment. Minkejja l-attività *in vitro* batuta tas-sustanzi attivi kontra *L. intracellularis*, it-taħlita tista' tkun effettiva minħabba azzjoni kombinata intra u extraċellolari ta' linkomicina u spettinomicina, rispettivament. Barra minn hekk, l-effikaċja tista' tkun influwenzata mill-kundizzjonijiet stabbiliti fl-imsaren minn bosta batterji enteriċi assoċjati.

Ir-rapporti tal-farmakovigilanza ma semmewx nuqqas ta' effikaċja ta' Linco-Spectin 100 fl-indikazzjonijiet armonizzati rakkomandati għall-majjali.

Tiġieġ

Fit-tiġieġ il-prodott diġà huwa indikat f'ħafna Stati Membri tal-UE għall-kura tas-CRD, assoċjata ma' *Mycoplasma* u/jew *E. coli*. L-iktar rakkomandazzjoni tad-dożaġġ spissa għall-kura hija dik ta' 50 mg/kg bw/jum; f'tit SPCs irrakkomandaw 150 mg/kg bw u oħrajn taw biss konċentrazzjoni fl-ilma, li tikkorrispondi għal madwar 50 mg/kg bw.

Għad li l-mekkaniżmu tal-azzjoni fil-livell sistemiku ta' spettnomicina amministrata b'mod orali mhuwiex iċċarat, il-benefiċċji kliniku tiegħu u l-benefiċċju tat-taħlita jidhru li ntwerew f'bosta studji tal-laboratorju eqdem ta' stimolazzjoni tar-rispons immunoloġiku; madankollu, l-iskemi tad-dożaġġ applikati f'dawn l-istudji jistgħu jiġu stmati biss u aktarx iwarjaw mid-doża armonizzata ta' 50 mg/kg bw/jum sa tal-inqas l-oġġla doża approvata ta' 150 mg/kg bw/jum. L-istudji eqdem fuq il-post saru f'kuntest ta' profilassi sistematika u użaw skemi tad-dożaġġ b'żewġ fażijiet; il-kundizzjonijiet ta' dawk l-istudji ma jipprovdwx appoġġ għad-doża proposta ta' 50 mg/kg bw.

Fi studju tal-GCP ipprovdut ġdid ta' stimolazzjoni tar-rispons immunoloġiku, intwera li l-prodott użat b'50 mg/kg bw/jum għal 7 ijiem huwa effettiv biex inaqqas is-sinjali kliniċi, ġrieħi u riżolazzjoni batterjoloġika assoċjata ma' infezzjoni sperimentali ta' *E. coli* u/jew *M. gallisepticum* fit-tiġieġ, għad li r-rata ta' riżolazzjoni batterjali kienet għolja, bi tnaqqis mhux statistikament sinifikanti għal *E. coli*, u l-MIC tar-razez infettivi kienet baxxa meta mqabbla ma' ħafna mir-razez fuq il-post. Dan l-istudju huwa l-unika wirja formali tal-benefiċċju tad-doża ta' 50 mg/kg bw, u r-rispons immunoloġiku miksub kien ħafif sa moderat biss, b'ebda mortalità osservata.

Ir-rapporti ta' farmakoviġilanza ma semmewx nuqqas ta' effikaċja ta' Linco-Spectin 100 fl-indikazzjoni armonizzata proposta fit-tiġieġ.

Benefiċċji indiretti

B'mod partikolari f'mard respiratorju tat-tiġieġ, id-disponibbiltà ta' Linco-Spectin 100 tista' tillimita l-użu ta' antimikrobiċi oħrajn meqjusin bħala iktar kritiċi għas-saħħa tal-annimali u tal-bniedem, eż. fluorokwinoloni.

Valutazzjoni tar-riskji

Peress li l-iskemi tad-dożaġġ rakkomandati mis-CVMP ma żdidux, u l-indikazzjonijiet ma ġewx estiżi fir-rigward ta' dawk approvati f'ħafna mill-SPCs, il-valutazzjoni tat-tolleranza fl-ispeċijiet fil-mira ma jippreżentawx problemi godda. Studji qodma tat-tolleranza huma disponibbli għal majjali, tiġieġ u dundjani. It-tolleranza għadha riflessa b'mod adegwat mit-testi armonizzati għat-taqsimiet tal-SPC 4.5 (i) Prekawzzjonijiet speċjali għall-użu f'annimali, 4.6 Reazzjonijiet avversi (frekwenza u gravità) u 4.10 Doża eċċessiva.

Barra minn hekk, peress li l-iskemi u l-indikazzjonijiet tad-dożaġġ ma ġewx estiżi, ma hemmx xi bidla fil-valutazzjoni tas-sikurezza tal-utenti.

Is-sikurezza tal-konsumaturi għadha ggarantita mill-perjodi ta' tneħħija armonizzati rakkomandati ta' 0 jiem fil-majjali u 5 ijiem fit-tiġieġ.

L-iskemi tad-dożaġġ armonizzati rakkomandati ma jwasslux għal espożizzjoni ikbar tal-ambjent għas-sustanzi attivi.

Reżistenza possibbli ġġenerata mill-użu ta' linkomicina f'annimali tista' tħalli impatt fuq is-saħħa tal-annimali, inkluż permezz ta' kontroreżistenza ma' makrolidi. Ir-reżistenza kontra makrolidi u linkosamidi dehret fost patoġeni ta' annimali u hija komuni f'ċerti speċijiet. F'*Brachyspira hyodysenteriae* kważi l-iżolati kollha huma reżistenti tal-inqas fir-rigward tas-suxxettibbiltà *in vitro* tat-tip salvaġġ. B'hekk, anki jekk skont id-dejta mit-tagħrif ipprovdut ma tidher ebda evoluzzjoni maż-żmien, ma jistax jiġi eskluż li

r-riżultati miksubin fl-istudji kliniċi l-qodma li saru fi żmien l-iżvilupp tal-prodott ma jirriflettux effikaċja klinika f'tifqigħat moderni ta' disinterija tal-majjali.

Għad li dan ir-riskju ma ġiex ivvalutat b'mod assolut, il-possibbiltà ta' impatt fuq is-saħħa tal-bniedem permezz ta' kontroreżistenza għal klindamicina u sustanzi oħrajn tal-grupp ta' makrolidi, linkosamidi u streptogramini (MLS) hija realtà. Batterji umani u tal-annimali jaqsmu l-istess determinanti tar-reżistenza. Ir-reżistenza tista' tkun ta' tħassib dirett meta taffettwa patoġeni zoonotiċi bħal *Campylobacter* u *Enterococcus*, jew tista' tiġi ttrasferita b'mod orizzontali f'patoġeni tal-bniedem permezz ta' elementi ġenetiċi mobbli. L-antimikrobiċi tal-MLS huma elenkati mid-WHO (AGISAR, 2009)³ bħala ta' importanza kritika għall-kura ta' ċerti infezzjonijiet żoontiċi fil-bniedem (bħal infezzjonijiet *Campylobacter*).

Ġestjoni tar-riskji jew miżuri ta' mitigazzjoni

Ir-riskju potenzjali ta' żvilupp ta' reżistenza li jista' jimpatta l-effikaċja tal-prodott, u s-saħħa ġeneralment tal-annimali u tal-bniedem, huwa limitat permezz ta':

- Ir-restrizzjoni tal-indikazzjonijiet għal dawg li huma sostanzjati b'mod adegwat mid-dejta dwar l-effikaċja;
- It-tħassir tar-rakkomandazzjonijiet kollha għal użu profilattiku;
- L-inkluzjoni ta' tagħrif dwar l-istatus tar-reżistenza u twissijiet fuq użu prudenti fir-rigward tar-reżistenza, fit-taqsimiet tal-SPC 4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi fil-mira, 4.5 (i) Prekawzzjonijiet speċjali għall-użu f'annimali u 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi.

Valutazzjoni tal-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji

Wara li vvaluta d-dejta disponibbli, is-CVMP qies li l-bilanċ bejn il-benefiċċji u r-riskji għall-majjali tal-ispeċi fil-mira għadu pożittiv. L-impatt possibbli fuq l-effikaċja klinika tar-rata ta' reżistenza *in vitro* għolja evidenzjata f'*B. hyodysenteriae* ma ġiex ivvalutat fi studji kliniċi riċenti; madankollu, fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' riferiment tal-Artikolu 34, li għandha l-għan li tarmonizza l-kundizzjonijiet ta' awtorizzazzjoni ta' prodott diġà approvat, tqies li l-indikazzjoni ma għandhiex titneħħa fuq dik il-bażi.

Fit-tiġieġ, sabiex jiġi rifless il-fatt li fl-uniku studju li juri b'mod formali l-effikaċja tad-doża ta' 50 mg/kg kontra sinjali kliniċi tas-CRD u ġrieħi, ir-rispons immunoloġiku kien ħafif sa moderat b'ebda mortalità rreġistrata, huwa propost li l-indikazzjoni tiġi emendata kif ġej:

"Għall-kura u l-prevenzjoni ta' mard respiratorju kroniku (CRD) ikkaġunat minn *Mycoplasma gallisepticum* u *Escherichia coli*, u assoċjat ma' rata ta' mortalità baxxa.

Qabel jintuża l-prodott trid tiġi stabbilita l-preżenza tal-marda fil-qatgħa."

Il-bilanċ ġenerali bejn il-benefiċċji u r-riskji tal-prodott sabiex jintuża fi majjali u tiġieġ tqies pożittiv soġġett għall-bidliet rakkomandati fit-tagħrif dwar il-prodott (ara l-Anness III).

Raġunijiet għall-emendar tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

Billi

- is-CVMP qies li l-ambitu tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif;

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

- is-CVMP analizza s-sommarju tal-karatteristiċi, it-tikkettar u l-fuljett tal-pakkett tal-prodott propost mid-detenturi ta' awtorizzazzjoni tat-tqegħid fis-suq u qies id-dejta kollha sottomessa b'mod ġenerali;

is-CVMP irrakkomanda l-emendar tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Linco-Spectin 100 u l-ismijiet assoċjati tiegħu kif imsemmi fl-Anness I li għalih is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif huwa stabbilit fl-Anness III.

Anness III

Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif

ANNESS I

KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT FIL-QOSOR

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 222 mg/g + 444.7 mg/g trab għall-użu fl-ilma tax-xorb għal qżieq u tiġieġ

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Sustanzi attiva:

Linkomicina (bħala linkomicina hydrochloride)	222 mg/g
Spektinomicina (bħala spektinomicina sulphate)	444.7 mg/g.

Sustanzi mhux attivi:

Għal-lista shiha tal-ingredjenti (mhux attivi) ara s-sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-użu fl-ilma tax-xorb.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Speċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Qżieq u tiġieġ

4.2 Indikazzjonijiet għal użu tal-prodott li jispeċifikaw l-ispeċi li fuqhom ser jintuża l-prodott

Qżieq

Għat-trattament u l-prevenzjoni ta' dizenterija kkaġunata minn *Brachyspira hyodysenteria* u għat-trattament u l-prevenzjoni ta' enteropatija proliferattiva tal-hnieżer (ilejite) ikkaġunata minn *Lawsonia intracellularis*, u l-patoġeni enteriċi assoċjati (*Escherichia coli*).

Il-preżenza tal-marda fil-qatgħa għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Tiġieġ

Għat-trattament u l-prevenzjoni ta' mard respiratorju kroniku (chronic respiratory disease, CRD) ikkaġunat minn *Mycoplasma gallisepticum* u *Escherichia coli*, u assoċjat ma' rata ta' mortalità baxxa. Il-preżenza tal-marda fil-qatgħa trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

4.3 Kontra indikazzjonijiet

Tużax f'kazijiet ta' sensitività għall-ingredjenti attivi jew ingredjenti ohra.

Tużax f'każ ta' funzjonament hażin tal-fwied.

Thallix fniek, annimali gerriema (eż. ċinċillas, hemsters, fniek tal-Indi), żwiemel, jew ruminanti jaċċessaw ilma jew ikel li fih linkomicina. L-ingestjoni minn dawn l-ispeċi tista' tirriżulta f'effetti gastrointestinali severi.

Tagħtix lil tiġieġ li qed ibidu

4.4 Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott

F'*E. coli*, parti sinifikanti tar-rażez juru valuri għoljin ta' konċentrazzjonijiet impeditorji minimi (minimum inhibitory concentrations, MIC) kontra l-kombinazzjoni ta' linkomicina-spektinomicina u jista' jkun klinikament reżistenti, għalkemm l-ebda punt ta' riferiment ma gie mfisser.

Minhabba eżiġenzi tekniċi s-suxxettibilità ta' *L. intracellularis* hu diffiċli biex wiehed jittestja *in vitro*, u tagħrif dwar l-istat ta' reżistenza ta' linkomicina-spektinomicina f'dik l-ispeċi huwa nieqes.

4.5 Prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali

Ir-reżistenza għal linkomiċina hu mifruq f' *B. hyodysenteriae* u jista' jwassal għal falliment fit-trattament kliniku.

Hija Prattika klinika soda li t-trattament ikun ibbażat fuq testijiet ta' suxxettibilità tal-batterja izolati mill-annimal. Jekk dan mhux possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq tagħrif epidemjologiku lokali (livell reġjonali, razzett) dwar suxxettibilità ta' batterja fil-mira.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju b' devjazzjoni mill-istruzzjonijiet tas-KPQ jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp u għażla ta' batterja reżistenti u jnaqqas l-effettività ta' trattament b' macrolides minhabba l-possibilità ta' reżistenza inkroċjata.

L-użu orali ta' taħlitiet li fihom linkomiċina huwa indikat biss fil-qżieqes u t-tigieġ. Thallix li jkun hemm aċċess għall-ilma medikat lil annimali oħra. Il-linkomiċina tista' twassal għal disturbi gastrointestinali severi fi speċi t'annimali oħra.

L-użu ripetut jew imtawwal għandu jkun evitat, billi titjieb il-ġestjoni tar-razzett u l-prattiċi ta' diżinfekzjoni.

Id-dijanjosji għandha tkun ikkunsidrata mill-ġdid jekk titjib ma jidhrix wara 5 ijiem.

Annimali morda ikollhom nuqqas t'aptit u skema mibdula meta jmorru jixorbu, u annimali affettwati severament jistgħu għalhekk jeħtieġu trattament parenterali.

Dan it-trab hu għall-użu mal-ilma tax-xorb biss u għandu jinħall fih qabel jingħata.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali.

Nies li huma sensittivi għal linkomiċina, spektinomiċina jew maġimfiċju tas-sojja għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott mediċinali veterinarju. Attenzjoni għandha tingħata biex ma jtirx trab jew jittiehed man-nifs.

Kuntatt mal-ġilda u l-ġhajnejn għandu jiġi evitat.

Tagħmir ta' protezzjoni personali li jikkonsisti minn maskri approvati għal trab (jew respiratur ta' nofs maskra li wara li jintuża jintrema li jikkonforma mal-Istandard Ewropew EN149 jew respiratur li ma jintremiex wara li jintuża li jikkonforma ma' EN 140 b'filter ta' EN 143) ingwanti u nuċċalijiet tas-sigurtà għandhom jintlibsu meta timmanipula u thallat il-prodott.

Aħsel idej u kull ġilda esposta bl-ilma u s-sapun immedjatement wara li tuża.

Jekk sintomi bħal raxx tal-ġilda jew irritazzjoni tal-ġajn persistenti jidhru wara l-esponiment, fittex parir mediku minnufih u uri l-fuljett tal-pakkett jew it-tikketta lit-tabib.

4.6 Effetti mhux mixtieqa (frekwenza u gravità)

Każijiet ta' dijarea jew ippurgar artab u/jew infjammazzjoni fin-naħa anali ġew inkontrati fi qżieqez b'saħħithom fil-bidu tat-trattament. Is-sintomi sparixxew fi żmien 5 sa 8 ijiem mingħajr waqfien tat-trattament.

Każijiet rari ta' irritabilità/eċitazzjoni, raxx tal-ġilda/hakk kienu osservati wkoll.

Reazzjonijiet allergiċi/sensittività huma rari imma jistgħu jseħhu u jeħtieġu l-waqfien tat-trattament bil-prodott mediċinali veterinarju. Trattament sintomatiku għandu jiġi implimentat.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni hafna (aktar minn wiehded f' 10 annimali li juru effetti mhux mistieqa matul il-perjodu ta' kura waħda)
- komuni (aktar minn wiehded iżda inqas minn 10 annimali f' 100 annimal)

- mhux komuni (aktar minn wiehed iżda inqas minn 10 annimali f'1,000 annimal)
- rari (aktar minn wiehed iżda inqas minn 10 annimali f'10,000 annimal)
- rari hafna (inqas minn animal wiehed f'10,000 animal, inklużi rapporti iżolati).

4.7 Użu fit-tqala, fit-treddigh u fi żmien il-bidien

Qžieqez

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma gietx stabbilita waqt it-tqala u fit-treddigh. Studji tal-laboratorju fil-klieb u l-firien ma pprovdewx evidenza ta' ħsara fit-tqala, ħsara lill-fetu jew ħsara lill-omm għal linkomiċina jew spektinomiċina. Il-linkomiċina jiġi eliminat fil-halib. Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

Tiġieġ

Tużax fi tjur fi żmien il-bidien.

4.8 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta' interazzjoni

B'mod ġenerali t-taħlit ma' mediċini ohra għandu jiġi evitat. Il-kombinazzjoni ta' linkosamidi u makrolidi hu antagonistiku, minhabba r-rabta kompetittiva għas-siti fil-mira tagħhom. Il-kombinazzjoni ma' anestetiki jista' jwassal għall-imblokki newromuskolari. M'għandekx tagħti ma' kaolin jew pectin peress li jistgħu jindeboliwxu l-assorbiment tal-linkomiċina. Jekk l-għoti kongunt huwa mandatorju, irrispetta li tittardja b'sagħtejn bejn teħid u ieħor.

4.9 Ammont li jinġhata u l-metodu ta' amministrazzjoni

Għall-użu mal-ilma tax-xorb.

Ir-rati ta' dożaġġ rakkomandati huma:

Qžieqez 3.33 mg linkomiċina u 6.67 mg spektinomiċina /kg piż tal-ġisem/jum, għal 7 ijiem. Dan jammonta għal 15 mg trab/kg piż tal-ġisem/jum għal 7 ijiem.
Tiġieġ 16.65 mg linkomiċina u 33.35 mg spektinomiċina /kg piż tal-ġisem/jum, għal 7 ijiem. Dan jammonta għal 15 mg trab/kg piż tal-ġisem/jum għal 7 ijiem.

It-trattament għandu jinbeda hekk kif jidhru l-ewwel sinjali.

Għall-preparazzjoni tal-ilma tax-xorb, ir-rata ta' inkorporazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ilma ser jiddependi fuq il-piż tal-ġisem tal-annimali u tat-teħid tal-ilma fil-jum proprju..

Sabiex jiġi żgurat li tingħata d-doża korretta, u tevita li jkun hemm sottodożaġġ, il-piżijiet korporali medji fil-grupp ta' annimali u l-konsum tal-ilma għandhom jiġi stabbiliti kemm jista' jkun bl-aktar mod preċiż possibbli.

L-ilma tax-xorb medikat għandu jkun l-għajn ewlieni ta' ilma għax-xorb għall-tul it-trattament. Kull ilma medikat li ma jiġix kunsmat fi żmien 24 siegħa għandu jintrema.

F'każ ta' mard akkumpanjat bi tnaqqis sinifikanti ta' teħid tal-ilma, trattament parenterali ma jistax jiġi mibdi.

Uża l-indikazzjonijiet li ġejjin bħala bażi għall-kalkulazzjoni preċiża tar-rata ta' inkorporazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ilma tax-xorb.

Qžieqez

Sabiex tistabilixxi l-volum ta' dilwizzjoni (f'litri ta' ilma tax-xorb) meħtieġ għal 150 g tal-prodott mediċinali veterinarju, uża l-formula li ġejja.

$$\text{Volume (L) għal 150 g tal-prodott mediċinali veterinarju} = \frac{10,000 \times [\text{konsum ta' ilma kuljum f'kull animal (L)}]}{\text{piż korporali medju ta' qażquż wieħed (kg)}}$$

Fil-qżieqez 150 g ta' prodott mediċinali veterinarju jikkorrispondi għad-doża għal 10,000 kg ta' piż tal-ġisem kuljum.

Bħala indikazzjoni, teħid tal-ilma standard iwarja madwar 0.15 L/kg/piż tal-ġisem/jum. It-tabella t'hawn isfel turi l-volum ta' ilma li jrid jintuża għal dilwazzjoni ta' 150 g ta' prodott mediċinali veterinarju.

Konsum ta' ilma	150 g ta' trab = 100 g t'attività antibijotika għandha tkun dilwita f'...
0.1 L/kg piż tal-ġisem/jum	1,000 L ta' ilma għax-xorb
0.15 L/kg piż tal-ġisem/jum	1,500 L ta' ilma għax-xorb
0.2 L/kg piż tal-ġisem/jum	2,000 L ta' ilma għax-xorb
0.25 L/kg piż tal-ġisem/jum	2,500 L ta' ilma għax-xorb

Tigieg

Sabiex tistabilixxi l-volum ta' dilwizzjoni (f'litri ta' ilma tax-xorb) meħtieġ għal 150 g tal-prodott mediċinali veterinarju, uża l-formula li ġejja.

$$\text{Volume (L) għal 150 g tal-prodott mediċinali veterinarju} = \frac{2,000 \times [\text{konsum ta' ilma kuljum għal kull tajra (L)}]}{\text{piż tal-ġisem medju ta' tajra waħda (kg)}}$$

150 g ta' prodott mediċinali veterinarju jikkorrispondi għad-doża għal 2,000 kg ta' piż tal-ġisem kuljum.

4.10 Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emerġenza, antidoti), jekk ikun hemm bżonn

Fil-każ ta' doża eċċessiva fil-qżieqez, bidla fil-konsistenza tal-ippurgar (ippurgar artab u/jew dijarea) għandu mnejn tiġi osservata.

Fit-tigieg trattat għal diversi drabi bid-doża rakkomandata, tkabbir fis-caecum u kontenut ta' caecum abnormali kienu osservati.

F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jiġi interrot u mibdi mill-ġdid fid-doża rakkomandata.

4.11 Perjodu ta' tiżmim

Qżieqez

Laħam u ġewwieni: Żero jiem

Tigieg

Laħam u ġewwieni: 5 jiem

Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum tan-nies, li jinkludu tigieg sostitwibbli li huma maħsuba biex jipproduċu bajd għall-konsum tan-nies.

Animmali m'għandhomx jiġi maqtula għal konsum uman waqt it-trattament.

5. KWALITAJIET FARMAKOLOĠIĊI

Grupp farmak-terapewtiku: antibatterjali għal użu sistemiku, kombinazzjonijiet ta' linkomiċina.

Kodiċi ATC veterinarja: QJ01FF52.

5.1 Kwalitajiet farmakodinamiċi

“*Isem il-prodott (għandu jintela fil-pajjiż stess)*” huwa kombinazzjoni ta’ żewġ antibijotiċi, linkomicina u spektinomicina, li għandhom spettru kumplimentari ta’ attività.

Linkomicina

Il-Linkomicina hija antibijotiku ta’ linkosamidu derivat minn *Streptomyces lincolnensis* li jimpedixxi s-sintesi ta’ proteini. Linkomicina jintrabat mas-sottounità 50S tar-ribosomu batteriku qrib iċ-ċentru ta’ trasferiment tal-pepidyl u jinterferixxi mal-proċess tat-titwil tal-katina tal-peptide billi jimpedixxi l-formazzjoni tas-sottounità 50S u billi jistimula d-dissoċjazzjoni ribosomali ta’ peptidyl-tRNA. Linkomicina hija attiva kontra batterja gram-pożittivi, xi batteriċi anerobiċi gram negattivi (bħal *Brachyspira hyodysenteriae*) u mikoplasmi. Ftit li xejn għandha azzjoni kontra batterja gram-negattivi bħal *Escherichia coli*.

Waqt li l-linkosamidi huma ġeneralment ikkonsidrati li huma sustanzi batterjostatiċi, l-attività tiddependi mis-sensittività tal-organizmu u l-konċentrazzjoni tal-antibijotiku. Linkomicina jista’ jkun jew batterjoċidali jew natterjostatiku.

Ir-reżistenza għal linkomicina hija frekwentement ikkonferita minn fatturi marbuta minn plasmids (ġeni *erm*) li jikkodifikaw għal methylases billi jimmodifikaw s-sit ta’ rbit ribozomali u frekwentement iwasslu għal antimikrobjali oħra tal-grupp MLSb. Madanakollu, l-aktar mekkaniżmu prevalenti f’*B. hyodysenteriae* u mikoplażmi huwa l-alterazzjoni tas-sit tal-irbit permezz ta’ każijiet mutazzjonali (reżistenza kromożomali). Ir-reżistenza ta’ linkomicina permezz ta’ pompi ta’ effluss, jew b’enzimi ta’ inattivazzjoni, ġiet deskritta wkoll. Hemm ukoll reżistenza inkroċjata shiha bejn linkomicina u klindamicina.

Ir-reżistenza għal linkomicina tista’ tiżviluppa faċilment f’*B. hyodysenteriae* u hafna mill-iżolati studjati juru suxxetibilità mnaqqa *in vitro*.

Spektinomicina

L-iSpektinomicina hija antibijotiku aminoċiklitol li jiġi minn *Streptomyces spectabilis*, għandu attività batterjostatika u huwa attiv kontra *Mycoplasma* spp. u kontra xi batterja gram-negattivi bħal *E. coli*. Il-mekkanizmu li bih spektinomicina li tingħata mill-halq taġixxi fuq il-patoġeni fil-livell sistemiku minkejja assorbiment batut mhux mifhum sew, u jista’ jkun li jiddependi b’mod parzjali fuq effetti indiretti tal-flora fl-imsaren jew fuq l-effetti ta’ metabolit(i).

Mutazzjoni kromożomali ta’ stadju wiehed għal-livell għoli ta’ reżistenza b’spektinomicina tiżviluppa f’hafna batterja enterika (bħal *E. coli*). Reżistenza li ssir permezz ta’ plasmidi hija inqas komuni.

Razez b’reżistenza kromożomali ma jurux reżistenza inkroċjata b’aminoglikoċidi

F’*E. coli* u l-ispp. ta’ *Salmonella* il-firxa MIC tidher li hi bimodali b’għadd sinifikanti ta’ razez li juru valuri għoljin, dan jista’ jikkorrispondi parzjalment għal reżistenza naturali (Intrinsika)

Studji *in vitro* kif ukoll tagħrif dwar effikaċja klinika juru li l-kombinazzjoni linkomicina-spektinomicina hija attiva kontra *Lawsonia intracellularis*.

Minhabba eżiġenzi tekniċi s-suxxetibilità għal *Lawsonia intracellularis* hi diffiċli biex wiehed jittestja *in vitro*, u tagħrif dwar l-istat ta’ reżistenza f’dik l-ispeċi huwa nieqes.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Linkomicina

Fil-qżieq, linkomicina tiġi assorbita malajr wara l-ghoti mill-halq. Għotja orali waħda ta’ idrokloridu tal-linkomicina, f’livelli ta’ doži ta’ madwar 22, 55 u 100 mg/kg piż tal-ġisem fil-qżieq, irriżulta f’livelli ta’ linkomicina fis-serum relatati mad-doża, osservati għal 24-36 siegħa wara l-ghoti. L-ogħla livelli fis-serum kienu osservati sa 4 sigħat wara li nġatat id-doża. Riżultati simili kienu osservati wara doži orali waħdenin ta’ 4.4 u 11.0 mg/kg piż tal-ġisem fil-qżieq. Il-livelli kienu osservati għal 12 sa 16-il siegħa, bl-ogħla konċentrazzjonijiet isehhu wara 4 sigħat. Doża orali waħda ta’ 10 mg/kg

piż tal-ġisem kienet amministrata lil qżieq sabiex tiġi stabbilita l-bijodisponibilità. L-assorbiment orali ta' linkomicina nstab li kien $553\% \pm 19\%$.

Dożaġg ripetut ta' qżieq b'doża orali kuljum ta' 22 mg linkomicina/kg piż tal-ġisem għal 3 ijiem ma indika l-ebda akkumulazzjoni ta' linkomicina fl-ispeċi, minghajr ebda livelli ta' serum osservat tal-antibijotiku wara 24 siegħa mit-tehid.

Studji farmakokinetiċi tal-linkomicina fil-qżieq juru li linkomicina hija bijodisponibbli meta tingħata ġol-vina, ġol-muskolu jew mill-ħalq. Il-medja tal-*half-lives* ta' eliminazzjoni mir-rotot kollha tal-ġhoti hi ta' 2.83 sigħat fil-qżieq.

F'tigieġ ittrattati b' "*isem il-prodott (għandu jimtela fil-pajjiż stess)*" f'ilma tax-xorb bid-doża fil-mira ta' 50 mg/kg piż tal-ġisem ta' attività totali (bi proporzjon ta' 1:2 linkomicina:spektinomicina) għal sebat ijiem konsekuttivi, C_{max} wara l-ewwel offerti ta' ilma mmedikat kien ikkalkulat li jkun 0.0631 µg/ml. C_{max} seħħ 4 sigħat wara l-introduzzjoni tal-ilma mmedikat.

Spektinomicina

Studji li saru f'diversi speċi t'annimali wrew li spektinomicina jkolla assorbiment limitat mill-imsaren (inqas minn 4–7%) wara l-ġhoti mill-ħalq. Spektinomicina tesebixxi ftit tendenza ta' irbit ma' proteini u ftit li xejn tinhall fix-xaħam.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' ingredjenti

Sodium benzoate
Lactose

6.2 Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studju dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji oħra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Żmien kemm idum tajjeb l-prodott mediċinali veterinarju kif ippakkjat għall-bejgħ: "*għandu jimtela b'mod nazzjonali*".

Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit skont l-istruzzjonijiet: 24 siegħa.

Kull ilma mmedikat li ma jiġix konsumat fi żmien 24 siegħa għandu jintrema.

6.4 Tagħrif speċjali dwar kif għandu jinħażen

Taħzinx f'temperatura oghla minn 25 °C.
Aħżen f'post xott.

6.5 In-natura u l-ġhamla tal-ippakkjar li jmiss mall-prodott

Flixxun abjad ta' HDPE li fih 150 jew 1.5 kg trab għal soluzzjoni orali b'għatu abjad ta' LDPE li jhalli evidenza f'każ ta' tbaġħbis.

Borża doppja ta' LDPE li fiha 4.5 kg trab go reċipjent tal-polypropylene b'għatu tal-polypropylene li jhalli evidenza f'każ ta' tbaġħbis.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi tal-prodotti mediċinali veterinarji mhux użata jew materjal ieħor għar-rimi li huwa derivat minn dawn il-prodotti

Kwalunkwe prodott mediċinali veterinarju li ma ġiex użat jew materjal għar-rimi li huwa derivat minn dan il-prodott mediċinali veterinarju għandhom jintremew skont kif jitolbu r-regolamenti tal-pajjiż.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

8. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

10 DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

PROJBIZZJONI TA' BEJGH, PROVVISTA U/JEW UŻU

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

ANNESS III

TIKKETTA U L-FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Fliexken li fihom 150 g jew 1.5 kg u reċipjent li fih 4.5 kg.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 222 mg/g + 444.7 mg/g trab għall-użi fl-ilma għax-xorb
linkomicina (bħala idrokloridu tal-linkomicina)/spektinomicina (bħala sulfat tal-ispektinomicina).

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U SUSTANZI OHRA

Linkomicina (bħala idrokloridu tal-linkomicina)	222 mg/g
Spektinomicina (bħala sulfat tal-ispektinomicina)	444.7 mg/g.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għall-użu mal-ilma tax-xorb.

4. DAQS TAL-PAKKETT

150 g
1.5 kg
4.5 kg

5. SPEĊI GHAL XIEX HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Qżieqez u tigieg

6. INDIKAZZJONI(JIET)

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

7. METODU U MOD(I) TA' AMMINISTRAZZJONI

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

8. ŻMIEN TA' TIŻMIM

Żmien ta' tiżmim

Qżieqez: Laħam u ġewwieni: Żero jiem

Tigieg: Laħam u ġewwieni: 5 jiem

Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum tan-nies.

9. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠ

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

10. DATA TA' SKADENZA

Jiskadi

Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit skont l-istruzzjonijiet: 24 siegħa.

Kull ilma medikat li ma jiġix konsumat fi żmien 24 siegħa għandu jintrema.

11. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR KIF GHANDU JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura oghla minn 25 °C.

Ahżen f'post xott.

12. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEW MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI. JEKK IKUN IL-KAŻ

Rimi: ara l-fuljett ta' tagħrif.

13. IL-KLIEM "GHALL-KURA TAL-ANIMALI BISS" U KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET DWAR IL-PROVVISTA U L-UŻU, JEKK APPLIKABBLI

Għall-kura tal-annimali biss. Għandu jingħata biss b'riċetta veterinarja.

14. IL-KLIEM "ŻOMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL"

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

15. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

16. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

17. NUMRU TAL-LOTT TAL-MANIFATTUR

Lott:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF GHAL:

<Isem ivvintat> 222 mg/g + 444.7 mg/g trab għal użu f' ilma tax-xorb għal qżieqez u tigieġ

1. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ U TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHALL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT, JEKK DIFFERENTI

Detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u l-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott
Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

Manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott
Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

2. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI VETERINARJU

<Isem ivvintat> 222 mg/g + 444.7 mg/g trab għal użu f' ilma tax-xorb għal qżieqez u tigieġ

3. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA U INGREDJENTI OHRA

Sustanzi attivi:

Linkomicina (bħala idrokloridu tal-linkomicina)	222 mg/g
Spektinomicina (bħala sulfat tal-ispektinomicina)	444.7 mg/g.

Eċċipjenti:

Sodium benzoate, lactose.

4. INDIKAZZJONI(JIET)

Qżieqez

Għat-trattament u l-prevenzjoni ta' diżenterija kaġunata minn *Brachyspira hyodysenteria* u għat-trattament u l-prevenzjoni ta' ilejite (enteropatija proliferattiva tal-hnieżer) ikkaġunata minn *Lawsonia intracellularis*, u l-patoġeni enteriċi assoċjati (*Escherichia coli*).

Il-preżenza tal-marda fil-grupp għandha tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

Tigieġ

Għat-trattament u l-prevenzjoni ta' mard respiratorju kroniku (chronic respiratory disease, CRD) ikkaġunat minn *Mycoplasma gallisepticum* u *Escherichia coli*, u assoċjat ma' rata ta' mortalità baxxa.

Il-preżenza tal-marda fil-qatgħa trid tiġi stabbilita qabel ma jintuża l-prodott.

5. KONTRAINDIKAZZJONIJIET

Tużax f'każijiet ta' sensitività għall-ingredjenti attivi jew ingredjenti ohra.

Tużax f'każ ta' funzjonament hażin tal-fwied.

Thallix fniek, annimali gerriema (eż. ċinċillas, hemsters, fniek tal-Indi), żwiemel, jew ruminanti jaċċessaw ilma jew ikel li fih linkomicina. L-ingestjoni minn dawn l-ispeċi jista' jirriżulta f'effetti gastrointestinali severi.

Tużax fit-tigieġ li qed ibidu.

6. EFFETTI MHUX MIXTIEQA

Każijiet ta' dijarea jew ippurgar artab u/jew infjammazzjoni fin-naħa anali ġew inkontrati fi qżieqez b'saħħithom fil-bidu tat-trattament. Is-sintomi sparixxew fi żmien 5 sa 8 ijiem mingħajr waqfien tat-trattament. Każijiet rari ta' irritabilità/eċitazzjoni, raxx tal-ġilda/ħakk kienu osservati wkoll. Reazzjonijiet allergiċi/sensittività huma rari imma jistgħu jseħħu u jeħtieġu l-waqfien tat-trattament bil-prodott mediċinali veterinarju. Trattament simtomatiku għandu jiġi implimentat.

Il-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa hija definita skont din il-konvenzjoni:

- komuni ħafna (aktar minn wieħed f' 10 annimali li juru effetti mhux mixtieqa matul il-perjodu ta' kura waħda)
- komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 100 annimal)
- mhux komuni (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 1,000 annimal)
- rari (aktar minn wieħed iżda inqas minn 10 annimali f' 10,000 annimal)
- rari ħafna (inqas minn animal wieħed f' 10,000 animal, inklużi rapporti iżolati).

Jekk tinnota xi effetti serji jew effetti ohra mhux imsemmija f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok informa lit-tabib veterinarju tiegħek.

7. SPEĊI LI GĦALIHOM HUWA INDIKAT IL-PRODOTT

Qżieqez u tiġieġ

8. DOŻA GĦAL KULL SPEĊI, MOD(I) U METODU TA' AMMINISTRAZZJONI

Għall-użu mal-ilma tax-xorb.

Ir-rati ta' dożaġġ rakkomandati huma:

Qżieqez 3.33 mg linkomicina u 6.67 mg spektinomicina/kg piż tal-ġiesem/jum, għal 7 ijiem. Dan jammonta għal 15 mg trab/kg piż korporali/jum għal 7 ijiem.

Tiġieġ 16.65 mg linkomicina u 33.35 mg spektinomicina/kg piż korporali/jum, għal 7 ijiem. Dan jammonta għal 75 mg trab/kg piż tal-ġiesem/jum għal 7 ijiem.

It-trattament għandu jinbeda hekk kif jidhru l-ewwel sintomi.

Għall-preparazzjoni tal-ilma tax-xorb, ir-rata ta' inkorporazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ilma ser jiddependi fuq il-piż tal-ġiesem tal-annimali u t-teħid tal-ilma proprju kuljum.

Sabiex jiġi żgurat li tingħata l-aħjar doża, u tevita li jkun hemm sottodożaġġ, il-piżijiet tal-ġiesem medji fil-grupp ta' annimali u l-konsum tal-ilma għandhom jiġi stabbiliti kemm jista' jkun bl-aktar mod preċiż possibbli.

L-ilma tax-xorb medikat għandu jkun l-għajn ewlieni ta' ilma għax-xorb għall-tul it-trattament. Ilma medikat għandu jitneħħa kuljum u jiġi mibdul b'soluzzjoni ġdida.

F'każ ta' mard akkumpanjat bi tnaqqis sinifikanti ta' teħid tal-ilma, trattament parenterali għandu jiġi mibdi.

Uża l-indikazzjonijiet li ġejjin bħala bazi għall-kalkolu preċiż tar-rata ta' inkorporazzjoni tal-prodott mediċinali veterinarju fl-ilma tax-xorb.

Qżieqeż

Sabiex tistabilixxi l-volum ta' dilwizzjoni (f'litri ta' ilma tax-xorb) mehtieg ghal 150 g tal-prodott medicinali veterinarju, uża l-formula li ġejja.

$$\text{Volume (L) ghal 150 g tal-prodott medicinali veterinarju} = \frac{10,000 \times [\text{konsum ta' ilma kuljum f'kull animal (L)}]}{\text{piż tal-ġisem medju ta' qazquż wiehed (kg)}}$$

Fil-qżieqeż 150 g ta' prodott medicinali veterinarju jikkorrispondi għad-doża għal 10,000 kg ta' piż tal-ġisem kuljum.

Bħala indikazzjoni, teħid tal-ilma standard ivarja madwar 0.15 L/kg/piż korporali/jum. It-tabella t'hawn isfel turi l-volum ta' ilma li jrid jintuża għal dilwazzjoni ta' 150 g ta' prodott medicinali veterinarju.

Konsum ta' ilma	150 g ta' trab = 100 g t'attività antibijotika għandha tkun dilwita f'...
0.1 L/kg piż tal-ġisem/jum	1,000 L ta' ilma għax-xorb
0.15 L/kg piż tal-ġisem/jum	1,500 L ta' ilma għax-xorb
0.2 L/kg piż tal-ġisem/jum	2,000 L ta' ilma għax-xorb
0.25 L/kg piż tal-ġisem/jum	2,500 L ta' ilma għax-xorb

Tigieg

Sabiex tistabilixxi l-volum ta' dilwizzjoni (f'litri ta' ilma tax-xorb) mehtieg ghal 150 g tal-prodott medicinali veterinarju, uża l-formula li ġejja.

$$\text{Volume (L) ghal 150 g tal-prodott medicinali veterinarju} = \frac{2,000 \times [\text{konsum ta' ilma kuljum ghal kull tajra (L)}]}{\text{piż tal-ġisem medju ta' tajra wahda (kg)}}$$

150 g ta' prodott medicinali veterinarju jikkorrispondi għad-doża għal 2,000 kg ta' piż tal-ġisem kuljum.

9. PARIR SABIEX TAMMINISTRA B'MOD KORRETT

Dan it-trab hu għall-użu mal-ilma tax-xorb biss u għandu jinhall fih qabel jinghata.

L-ilma tax-xorb medikat għandu jkun l-għajn ewlieni ta' ilma għax-xorb għall-tul it-trattament. Ilma medikat għandu jitneħħa kuljum u jiġi mibdul b'soluzzjoni ġdida.

L-użu ripetut jew imtawwal għandu jkun evitat, billi titjeb il-ġestjoni tar-razzett u l-prattiċi ta' diżinfekzjoni.

Il-prodott medicinali veterinarju għandu jkun użat biss abbażi ta' testijiet ta' suxxetibilità antimikrobjali. Jekk dan mhux possibbli t-terapija għandha tkun ibbażata fuq tagħrif epidemjologiku lokali (livell reġjonali, farm) dwar suxxetibilità tal-batterja fil-mira.

L-użu tal-prodott mhux skont l-istruzzjonijiet mogħtija fil-karatteristiċi tal-prodott fil-qosor jista' jżid il-prevalenza ta' batterja rezistenti għal linkomicina u spektinomicina u jista' jnaqqas l-effettività ta' trattament ma' antimikrobjali oħrajn tal-istess klassi jew klassijiet relatati, minhabba l-possibilità ta' rezistenza inkroċjata.

Id-dijanjosji għandha tkun ikkonsiderata mill-ġdid jekk titjib ma jidhix wara 5 ijiem.

10. PERJODU TA' TIŻMIM

Qżieqez

Laħam u ġewwieni. Żero jiem.

Tiġieġ

Laħam u ġewwieni. 5 ijiem

Mhux awtorizzat li jintuża fi tjur li qed jipproduċu bajd għall-konsum tan-nies, li jinkludu tiġieġ sostitwibbli li huma maħsuba biex jipproduċu bajd għall-konsum tan-nies.

Annimali m'għandhomx jiġi maqtula għal konsum uman waqt it-trattament.

11. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦALL-HAŻNA

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

Taħżinx f'temperatura oġġla minn 25 °C.

Aħżen f'post xott.

Kull ilma medikat li ma jiġix konsumat fi żmien 24 siegħa għandu jintrema.

Tużax dan il-prodott mediċinali veterinarju wara d-data ta' skadenza murija fuq il-flixxun jew il-borża.

Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Żmien kemm idum tajjeb wara li jiġi dilwit skont l-istruzzjonijiet: 24 siegħa.

12. TWISSIJET SPEĊJALI

Twissijiet speċjali għal kull speċi li għaliha hu indikat il-prodott.

Ir-reżistenza għal linkomiċina hu mifrux f'*B. hyodysenteriae* u jista' jwassal għal falliment fit-trattament kliniku.

Hija Prattika klinika soda li t-trattament ikun ibbażat fuq testijiet ta' suxxetibilità tal-batterja iżolati mill-annimal. Jekk dan mhux possibbli, it-terapija għandha tkun ibbażata fuq tagħrif epidemjologiku lokali (livell reġjonali, farm) dwar suxxetibilità ta' batterja fil-mira.

L-użu tal-prodott mediċinali veterinarju b'devjazzjoni mill-istruzzjonijiet tas-KPQ jista' jżid ir-riskju ta' żvilupp u għażla ta' batterja reżistenti u jnaqqas l-effettività ta' trattament b'makrolidi minhabba l-possibilità ta' reżistenza inkroċjata.

F'*E. coli*, parti sinifikanti tar-razez juru valuri għoljin ta' konċentrazzjonijiet impeditorji minimi (minimum inhibitory concentrations, MIC) kontra l-kombinazzjoni ta' linkomiċina -spektinomiċina u jista' jkun klinikament reżistenti, għalkemm l-ebda punt ta' riferiment ma gie mfisser.

Minhabba eżiġenzi tekniċi s-suxxetibilità ta' *L. intracellularis* hu diffiċli biex wiehed jittestja *in vitro*, u tagħrif dwar l-istat ta' reżistenza ta' linkomiċina-spektinomiċina f'dik l-ispeċi huwa nieqes.

Prekawzjonijiet speċjali għall-użu fl-annimali:

L-użu orali ta' taħlitiet li fihom linkomiċina huwa indikat biss fil-qżieqez u t-tiġieġ.

Thallix li jkun hemm aċċess għall-ilma medikat lil annimali ohra. Il-Linkomiċina tista' twassal għal disturbi gastrointestinali severi fi speċi t'annimali ohra.

L-użu ripetut jew imtawwal għandu jkun evitat, billi titjieb il-ġestjoni tar-razzett u l-prattiċi ta' diżinfekzjoni.

Id-dijanjożi għandha tkun ikkonsiderata mill-ġdid jekk titjib ma jidhirx wara 5 ijiem.

Annimali morda ikollhom nuqqas t'aptit u skema mibdula meta jmorru jixorbu, u annimali affettwati severament jistgħu għalhekk jeħtieġu trattament parenterali.

Dan it-trab hu għall-użu fl-ilma tax-xorb u għandu jinhall f'ilma u għalhekk ma jistax jintuża kif inhu.

Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu mill-persuna li tamministra l-prodott mediċinali veterinarju lill-annimali.

Nies li huma sensittivi għal linkomiċina, spektinomiċina jew maġimfiċju tas-sojja għandhom jevitaw li jmissu mal-prodott mediċinali veterinarju. Attenzjoni għandha tinghata biex ma jtirx trab jew jittiehed man-nifs.

Kuntatt mal-ġilda u l-ġhajnejn għandu jiġi evitat.

Tagħmir ta' protezzjoni personali li jikkonsisti minn maskri approvati għal trab (jew respiratur ta' nofs maskra li wara li jintuża jintrema li jikkonforma mal-Istandard Ewropew EN149 jew respiratur li ma jintremiex wara li jintuża li jikkonforma ma' EN 140 b'filter ta' EN 143) ingwanti u nuċċalijiet tas-sigurtà għandhom jintlibsu meta timmanipula u thallat il-prodott.

Aħsel idejk u kull ġilda esposta bl-ilma u s-sapun immedjatement wara li tuża.

Jekk sintomi bħal raxx tal-ġilda jew irritazzjoni tal-ġajn persistenti jidhru wara l-esponiment, fittex parir mediku minnufih u uri l-fuljett tal-pakkett jew it-tikketta lit-tabib.

Tqala u treddigh:

Qżieqez

Is-sigurtà tal-prodott mediċinali veterinarju ma gietx stabbilita waqt it-tqala u fit-treddigh.

Studji tal-laboratorju fil-klieb u l-firien ma pprovdewx evidenza ta' ħsara fit-tqala, ħsara lill-fetu jew ħsara lill-omm għal linkomiċina jew spektinomiċina.

Linkomiċina tiġi eliminata fil-ħalib

Uża biss skont il-valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju mill-veterinarju responsabbli.

Tqeghid ta' bajd

Tiġieġ

Tużax fi tjur fi żmien il-bidien.

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra jew forom ohra ta' interazzjoni

B'mod ġenerali t-taħlit ma' mediċini ohra għandu jiġi evitat.

Il-kombinazzjoni ta' linkosamidi u makrolidi hu antagonistiku, minhabba r-rabta kompetittiva għas-siti fil-mira tagħhom. Il-kombinazzjoni ma' anestetiki jista' jwassal għall-imblokki newromuskolari. M'għandekx tagħti ma' kaolin jew pectin peress li jistgħu jindebolixxu l-assorbiment ta' linkomiċina. Jekk l-ghoti kongunt huwa mandatorju, irrispetta li tittardja b'sagħtejn bejn tehid u iehor.

Doża eċċessiva (sintomi, proċeduri ta' emergenza, antidoti)

Fil-każ ta' doża eċċessiva fil-qżieqez, bidla fil-konsistenza tal-ippurgar (ippurgar artab u/jew dijarea) għandu mnejn tiġi osservata.

Fit-tiġieġ trattat għal diversi drabi bid-doża rakkomandata, tkabbir fis-caecum u kontenut ta' caecum abnormali kienu osservati.

It-trattament għandu jkun simptomatiku. F'każ ta' doża eċċessiva aċċidentali, it-trattament għandu jiġi interrott u mibdi mill-ġdid fid-doża rakkomandata.

Inkompatibilitajiet

Fin-nuqqas ta' studju dwar kompatibilità, dan il-prodott mediċinali veterinarju ma jistax jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali veterinarji ohra.

13. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI DWAR IR-RIMI TA' PRODOTTI MHUX UŻATI JEK MATERJAL IEHOR GHAR-RIMI, JEK IKUN IL-KAŻ

Staqs lill-kirurgu veterinarju tiegħek dwar kif l-aħjar li tarmi l-mediċini li ma jkunux aktar meħtieġa. Dawn il-miżuri għandhom jgħinu sabiex jiproteġu l-ambjent.

14. DATA META ĠIE APPROVAT L-AHHAR IL-FULJETT TA' TAGHRIF

Għandu jimtela fil-pajjiż stess.

15. TAGHRIF IEHOR

Kwalitajiet farmakodinamiċi

Il-Linkomiċina hija antibijotiku ta' lincosamide derivat minn *Streptomyces lincolnensis* li jimpedixxi s-sintesi ta' proteini. Linkomiċina jintrabat mas-sottounità 50S tar-ribosomu batteriku qrib iċ-ċentru ta' trasferiment tal-pepidyl u jinterferixxi mal-proċess tat-titwil tal-katina tal-peptide billi jimpedixxi l-formazzjoni tas-sottounità 50S u billi jistimula d-dissoċjazzjoni ribożomali ta' peptidyl-tRNA. Linkomiċina huwa attiv kontra batterja gram-pożittivi, xi batteriċi anerobiċi gram negattivi (bħal *Brachyspira hyodysenteriae*) u mikoplasmi. Ftit li xejn għandu azzjoni kontra batterja gram-negattivi bħal *Eschaeria coli*.

Waqt li l-linkożamidi huma ġeneralment ikkonsidrati li huma sustanzi batterjostatiċi, l-attività tiddependi mis-sensittività tal-organizmu u l-konċentrazzjoni tal-antibijotiku. Linkomiċina jista' jkun jew batterjoċidali jew natterjostatiku.

Ir-reżistenza għal linkomiċina hija frekwentement ikkonferita minn fatturi marbuta minn plażmidi (ġeni erm) li jikkodifikaw għal methylases billi jimmodifikaw s-sit ta' irbit ribożomali u frekwentament iwasslu għal antimikrobijali oħra tal-grupp MLSb. Madanakollu, l-aktar mekkanizmu prevalenti f'*B. hyodysenteriae* u mikoplażmi huwa l-alterazzjoni tas-sit tal-irbit permezz ta' każijiet mutazzjonali (reżistenza kromożomali). Ir-reżistenza ta' linkomiċina permezz ta' pompi ta' effluss, jew b'enzimi ta' inattivazzjoni, ġiet deskritta wkoll. Hemm ukoll reżistenza inkroċjata shiha bejn linkomiċina u klindamiċina.

Ir-reżistenza għal linkomiċina tista' tiżviluppa faċilment f'*B. hyodysenteriae* u hafna mill-iżolati studjati juru suxxetibilità mnaqqsa *in vitro*

Spektinomiċina

Spektinomiċina huwa antibijotiku aminoċiklitol li jiġi minn *Streptomyces spectabilis*, għandu attività batterjostatika u huwa attiv kontra l-ispeċi ta' *Mycoplasma* u kontra xi batterja gram-negattivi bħal *E. coli*.

Il-mekkanizmu li bih spektinomiċina li jingħata mill-halq jaġixxi fuq il-patogeni fil-livell sistemiku minkejja assorbiment batut mhuwiex mifhum sew, u jista' jkun li jiddependi b'mod parzjali fuq effetti indiretti tal-flora fl-imsaren jew fuq l-effetti ta' metabolit(i).

Mutazzjoni kromosomali ta' stadju wiehed għal-livell għoli ta' reżistenza b'spektinomiċina jiżviluppa f'hafna batterja enterika (bħal *E. coli*). Reżistenza li ssir permezz ta' plażmidi hija inqas komuni Razez b'reżistenza kromozomali ma jurux reżistenza inkroċjata b'aminoglycosides

F'*E. coli* u l-ispp. ta' *Salmonella* il-firxa MIC tidher li hi bimodali b'ghadd sinifikanti ta' razez li juru valuri għoljin, dan jista' jikkorrispondi parzjalment għal reżistenza naturali (Intrinsika)

Studji *in vitro* kif ukoll taghrif dwar effikaċja klinika juru li l-kombinazzjoni linkomiċina-spektinomiċina hija attiva kontra *Lawsonia intracellularis*.

Minhabba eżiġenzi tekniċi s-suxxetibilità għal *L. intracellularis* hi diffiċli biex wiehed jittestja *in vitro*, u taghrif dwar l-istat ta' reżistenza f'dik l-ispeċi huwa nieqes.

Taghrif farmakokinetiku

Linkomiċina

Fil-qżieqez, linkomiċina jiġi assorbit malajr wara l-ghoti mill-halq. Għotja orali waħda ta' linkomiċina hydrochloride, f'livelli ta' doži ta' madwar 22, 55 u 100 mg/kg piż tal-ġisem fil-qżieqez, irriżulta f'livelli ta' linkomiċina fis-serum relatati mad-doża, osservati għal 24-36 siegħa wara l-ghoti. L-oghla livelli fis-serum kienu osservati sa 4 sigħat wara li nġhatat id-doża. Riżultati simili kienu osservati wara doži orali waħdenin ta' 4.4 u 11.0 mg/kg piż tal-ġisem fil-qżieqez. Il-livelli kienu osservati għal 12 sa 16-il siegħa, bl-oghla konċentrazzjonijiet isehhu wara 4 sigħat. Doża orali waħda ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem kienet amministrata lil qżieqez sabiex tiġi stabbilita l-bijodisponibilità. L-assorbiment orali ta' linkomiċina nstab li kien 553% ± 19%.

Dożaġġ ripetut ta' qżieqez b'doži orali kuljum ta' 22 mg linkomiċina/kg piż tal-ġisem għal 3 ijiem ma indika l-ebda akkumulazzjoni ta' linkomiċina fl-ispeċi, mingħajr ebda livelli ta' serum osservat tal-antibijotiku wara 24 siegħa mit-tehid.

Studji farmakokinetiċi ta' linkomiċina fil-qżieqez juru li linkomiċina huwa bijodisponibbli meta jingħata gol-vina, gol-muskolu jew mill-halq. Il-medja tal-half-lives ta' eliminazzjoni mir-rotot kollha tal-ghoti hi ta' 2.83 sigħat fil-qżieqez.

F'tigieġ ittrattat b' "*isem il-prodott (għandu jimtela fil-pajjiż stess)*" f' ilma tax-xorb bid-doża fil-mira ta' 50 mg/kg piz tal-ġisem ta' attività totali (bi proporzjon ta' 1:2 linkomicina:spektinomicina) għal sebat ijiem konsekuttivi, C_{max} wara l-ewwel offerti ta' ilma medikat kien ikkalkulat li jkun 0.0631 µg/ml. C_{max} sehh 4 sigħat wara l-introduzzjoni tal-ilma medikat.

Spektinomicina

Studji li saru f' diversi speċi t'annimali wrew li spektinomicina ikollu assorbiment limitat mill-imsaren (inqas minn 4–7%) wara l-għoti mill-ħalq. Spektinomicina tesebixxi ftit tendenza ta' irbit ma' proteini u ftit li xejn tinħall fix-xaħam.

Mhux id-daqsijiet kollha tal-pakkett jistgħu qegħdin fis-suq.

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali veterinarju, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.