

Aneks 1

Lista nazw, postaci farmaceutycznych, mocy produktu leczniczego weterynaryjnego, gatunków docelowych, dróg podania, podmiotów odpowiedzialnych w każdym państwie członkowskim

Państwo członkowskie EU / EEA	Podmiot odpowiedzialny	Nazwa	INN	Moc	Postać farmaceutyczna	Gatunki zwierząt	Droga podania
Austria	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Austria	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	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Kury	Podanie doustne
Belgia	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Kury	Podanie doustne
Bułgaria	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	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	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Drób – kury, kurczaki i indyki	Podanie doustne
Cypr	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grecja	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Kury	Podanie doustne
Republika Czeska	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Republika Czeska	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Drób	Podanie doustne
Dania	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finlandia	Linco-Spectin Vet.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do podania w wodzie do picia	Świnie Kury	Podanie doustne

Estonia	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgia	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Drób (brojlery)	Podanie doustne
Francja	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francja	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie	Podanie doustne
Niemcy	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Niemcy	Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Hühner) und Puten	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek	Świnie Kury (brojlery, młode kury) Indyki	Podanie doustne
Grecja	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grecja	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Kury (brojlery)	Podanie doustne
Węgry	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Węgry	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	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Kury Indyki	Podanie doustne

Irlandia	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork Irlandia	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	Proszek do sporządzania roztworu doustnego. Jasno-żółty do jasno-beżowego ropuszczalny proszek.	Świnie Drób (nie nioski)	Świnie: Linco- Spectin 100 rozpuszczalny proszek jest przeznaczony do podania w wodzie do picia. Świeży roztwór powinien być przygotowywa ny każdego dnia. Drób: do podania w wodzie do picia
Włochy	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Włochy	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	Proszek do podania doustnego w wodzie do picia	Świnie Kury	Podanie doustne
Łotwa	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Rozpuszczalny proszek do podania w wodzie do picia	Świnie Drób	Podanie doustne
Litwa	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Rozpuszczalny proszek	Świnie Drób (nie nioski)	Podanie doustne
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Drób	Podanie doustne

Holandia	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Holandia	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do podania doustnego	Swinie, drób; nie produkując e jaja przeznaczo ne do spożycia przez ludzi	Podanie doustne
Polska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polska	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	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnia Kura Indyk Kaczka Gołąb	W wodzie do picia
Portugalia	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugalia	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do podania doustnego	Świnie Drób (brojlery, młode kury i indyki)	Podanie doustne
Rumunia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Rozpuszczalny proszek	Świnie Kury Indyki	Podanie doustne
Słowacja	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Republika Czeska	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Drób	Podanie doustne
Słowenia	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgia	LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Drób	Podanie doustne

Hiszpania	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Hiszpania	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do podania doustnego	Świnie Drób	Podanie doustne
Wielka Brytania	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Wielka Brytania	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Proszek do sporządzania roztworu doustnego	Świnie Drób	Świnie: do podania w wodzie do picia Drób: do podania jako jedyne źródło wody do picia w ciągu dnia aż do spożycia całości, uzupełnione wodą bez produktu leczniczego podaną później w razie potrzeby

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla użytkownika

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej produktu Linco-Spectin 100 i nazw produktów związanych (patrz aneks I)

1. Wstęp

Produkt Linco-Spectin 100 to proszek do sporządzania roztworu doustnego, który w opakowaniu ze 150 g produktu zawiera 33,3 g linkomycyny (w postaci chlorowodoru linkomycyny) i 66,7 g spektynomycyny (w postaci siarczanu spektynomycyny). Linkomycyna jest antybiotykiem linkozamidowym, bardzo zbliżonym do przeciwdrobnoustrojowych makrolidów i streptograminy B. Hamuje ona syntezę białek, wiążąc się z podjednostką 50S rybosomu bakteryjnego. Wykazuje działanie głównie przeciwko bakteriom Gram-dodatnim i anaerobom obligatoryjnym, a także mikoplazmom. Linkomycyna łatwo ulega dystrybucji w tkankach i osiąga wysokie stężenia wewnątrzkomórkowe. Spektynomycynę zakwalifikowano do antybiotyków z grupy aminocyklitolu, które są zbliżone do aminoglikozydów. Hamuje ona syntezę białek, łącząc się z podjednostką rybosomalną 30S. Spektrum działania spektynomycyny obejmuje mikoplazmy, Gram-ujemne aeroby i Gram-dodatnie ziarniaki. Spektynomycyna jest słabo wchłaniana w przewodzie pokarmowym i z trudnością przenika przez błony komórkowe.

W dniu 28 września 2012 r. Belgia przekazała CVMP/Europejskiej Agencji Leków powiadomienie o procedurze arbitrażowej zgodnej z art. 34 ust. 1 dyrektywy 2001/82/WE ze zmianami, dotyczącej produktu Linco-Spectin 100 i nazw produktów związanych. Decyzja Belgii była spowodowana rozbieżnymi decyzjami podjętymi przez państwa członkowskie UE, prowadzącymi do powstania nieścisłości w informacji o produkcie Linco-Spectin 100 i nazw produktów związanych.

Główne obszary nieścisłości w istniejącej informacji o produkcie dotyczą:

- gatunków docelowych;
- wskazań;
- dawkowania;
- okresów karencji.

2. Omówienie dostępnych danych

Świnie

Wskazanie do stosowania w leczeniu dyzenterii świń wywołanej przez bakterie *Brachyspira hyodysenteriae* i patogenami towarzyszącymi zostało uzasadnione w piśmiennictwie, wynikach starszych badań *in vitro* dotyczących wrażliwości (przeprowadzonych przez podmioty odpowiedzialne), niedawno przeprowadzonym badaniu MIC dotyczącym bakterii *B. hyodysenteriae* oraz w starszych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo i wyniki starszych badań *in vitro* dotyczących wrażliwości (przeprowadzonych przez podmioty odpowiedzialne) wskazują, że zakres minimalnego stężenia hamującego (ang. minimum inhibitory concentration, MIC) linkomycyny względem bakterii *B. hyodysenteriae* jest bardzo szeroki, a wartości MIC₅₀ i MIC₉₀ dla populacji są wysokie. W nowym badaniu MIC obejmującym 25 izolatów z Belgii zakres wartości MIC kombinacji linkomycyna-spektynomycyna wynosił od 1:2 do 32:64 µg/ml, przy wartościach MIC₅₀ wynoszącej 16:32 i MIC₉₀ wynoszącej 32:64 µg/ml. Odzwierciedla to nabycie przez bakterie determinant oporności. Pringle i wsp. (2012)¹ zaproponowali dla linkomycyny

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.

epidemiologiczną wartość graniczną $>1 \mu\text{g/ml}$, na podstawie której od 90 do 100% izolatów zostało sklasyfikowanych jako „oporne *in vitro*”. Z tego powodu, choć dostępne dane nie wykazują niekorzystnego rozwoju oporności w czasie, nie można wykluczyć, że wyniki uzyskane w starszych badaniach klinicznych prowadzonych w czasie opracowywania produktu nie odzwierciedlają skuteczności klinicznej w obecnie występujących ogniskach dyzenterii świń. Jednak nie ustalono dokładnej klinicznej wartości granicznej, a z dostarczonych danych wynika, że wrażliwość *in vitro* nie była skorelowana ze skutecznością kliniczną. Nie dostarczono żadnych nowych danych klinicznych uzasadniających to stanowisko. Rozbieżność ta może być związana z tym, że w patogenezie choroby może mieć udział wiele bakterii jelitowych, a skuteczność leczenia można uzyskać w przypadku szczepów o stosunkowo wysokich wartościach MIC z uwagi na wysokie miejscowe stężenie leku w jelicie. Spektynomycyna nie wykazuje istotnego działania klinicznego względem bakterii *B. hyodysenteriae*. Podmiot odpowiedzialny przypuszcza, że spektynomycyna może wpływać na patogeny towarzyszące związane z dyzenterią świń, jednak wpływ ten nie został formalnie wykazany w badaniach *in vivo* odpowiednich patogenów.

Dane dotyczące wrażliwości *in vitro* bakterii *Escherichia coli* i *Salmonella* nie były obszerne, ale znalazły się wśród nich dane z niedawno przeprowadzonego ogólnoeuropejskiego badania MIC, zgodnego z zaleceniami dobrej praktyki laboratoryjnej (ang. good laboratory practice, GLP), obejmującego 100 izolatów bakterii *E. coli* oraz 100 izolatów bakterii z rodzaju *Salmonella*, pobranych z przypadków klinicznych. W badaniu tym zakres MIC wynosił od 4:8 do $\geq 256:512 \mu\text{g/ml}$, przy wysokich wartościach MIC₉₀ spektynomycyny wynoszących $>256 \mu\text{g/ml}$ oraz z pozornie bimodalną dystrybucją. Wskazuje to na częste występowanie wysokiej oporności, chociaż nie ustalono niepodważalnej klinicznej wartości granicznej. Może to być częściowo związane z naturalną opornością występującą u tych gatunków bakterii.

Skuteczność kliniczna w proponowanym schemacie dawkowania 10 mg/kg masy ciała przez 7 dni w przypadku dyzenterii świń została potwierdzona w dwóch powielonych badaniach przeprowadzonych w warunkach laboratoryjnych oraz w dwóch populacyjnych badaniach klinicznych. Badania te nie były zgodne z zaleceniami GLP ani dobrej praktyki klinicznej (ang. good clinical practice, GCP), a w sprawozdaniach z badań docelowy stan kliniczny i bakteriologiczny nie zostały dobrze zdefiniowane. Również w jednym z badań populacyjnych stan docelowy obejmował mieszane zakażenie jelit i dróg oddechowych bakteriami z rodzajów *Salmonella* i *Mycoplasma*, który tylko w niewielkim stopniu odnosił się do proponowanego wskazania. Wykazano również większą skuteczność kombinacji linkomycyna-spektynomycyna w porównaniu z każdą z substancji czynnych zastosowanych samodzielnie. Choć w omawianych badaniach dawki były wyrażone w postaci stężenia w wodzie pitnej, a dawki rzeczywiste wyrażone w mg/kg masy ciała mogły być jedynie szacunkowe, szacunki te uznano za wystarczająco zbliżone do zalecanego schematu dawkowania. Ponadto stosowanie ujednoliconego schematu dawkowania jest zalecane w znacznej większości państw członkowskich.

Biorąc pod uwagę wszystkie dane, CVMP uznał, że niniejsze wskazanie może zostać utrzymane.

W uzasadnieniu wskazania do stosowania w leczeniu rozrostowego zapalenia jelit wywołanego przez bakterie *Lawsonia intracellularis* przedłożono przegląd literatury z danymi dotyczącymi wrażliwości *in vitro* oraz dwa starsze badania kliniczne dotyczące skuteczności.

Wyniki badań MIC pochodzące z danych z piśmiennictwa, które dotyczą jedynie kilku izolatów, ogólnie wskazują na wysokie wartości MIC zarówno linkomycyny, jak i spektynomycyny. Nie ustalono klinicznej wartości granicznej.

W testach prowokacji przeprowadzonych zgodnie z zaleceniami GLP świnom podawano zalecaną dawkę 10 mg/kg masy ciała, ale przez 21 dni zamiast 7 dni. Kombinacja antybiotyków wykazała korzystne działanie w odniesieniu do zmniejszenia zmian chorobowych i zootechnicznych punktów końcowych, a wydalanie bakterii z organizmu zostało całkowicie zatrzymane. Kombinacja była skuteczniejsza niż linkomycyna zastosowana samodzielnie. W wieloośrodkowym badaniu

populacyjnym, przeprowadzonym w zgodzie z zasadami GCP, świnie leczono zgodnie z zaleceniami, a lek Linco-Spectin 100 podawany przez 7 i 14 dni był skuteczny w leczeniu rozrostowego zapalenia jelit u świń. Nie stwierdzono jednak korzyści z leczenia świń przez okres dłuższy niż 7 dni.

Choć skromne dostępne dane wskazują, że działanie substancji czynnych *in vitro* względem bakterii *L. intracellularis* jest słabe, to biorąc pod uwagę ugruntowane stosowanie produktu w UE oraz fakt, że sprawozdania z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie zawierają żadnych doniesień dotyczących braku skuteczności, można stwierdzić, że stan kliniczny nie jest bezpośrednio skorelowany z kliniczną skutecznością produktu. Skuteczność produktu może wynikać ze skojarzonego działania wewnątrzkomórkowego linkomycyny i działania zewnątrzkomórkowego spektynomycyny. Ponadto bakterie *L. intracellularis*, podobnie jak bakterie *Brachyspira* spp. i inne nietypowe organizmy zasiedlające jelita, są prawdopodobnie zależne od warunków ustalonych w jelicie przez inne bakterie.

Biorąc pod uwagę wszystkie dane, CVMP uznał, że niniejsze wskazanie do stosowania może zostać dopuszczone.

Proponowany okres karencji wynoszący 0 dni został dobrze uzasadniony w badaniu pozostałości, w którym świnie leczono z użyciem proponowanego ujednoliconego schematu dawkowania 10 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni, i został uznany przez CVMP za dopuszczalny.

Biorąc pod uwagę zakres procedury arbitrażowej zgodnie z art. 34, proponowane wskazanie do stosowania u świń w zakażeniach bakterią *L. intracellularis* uznano za dopuszczalne. W odniesieniu do bakterii *B. hyodysenteriae*, w tym kwestii wspomnianych wcześniej, wskazano kilka problemów:

- wszyscy współcześni autorzy przyznają, że szerzy się oporność bakterii *B. hyodysenteriae* na linkomycynę, jednak nie ustalono jej klinicznej wartości granicznej ani nie jest wiadomo, w jakim stopniu szczepy o podwyższonych wartościach MIC są odporne klinicznie;
- nie ma żadnych nowych badań klinicznych, badań populacyjnych ani publikacji wykazujących skuteczność kombinacji linkomycyna-spektynomycyna w obecnie zatwierdzonych schematach dawkowania przeciwko obecnie występującym ogniskom dyzenterii świń.

Jednak biorąc pod uwagę zakres procedury arbitrażowej zgodnie z art. 34, CVMP uznał, że wskazanie do stosowania w zakażeniach bakterią *B. hyodysenteriae* powinno zostać utrzymane.

Niemniej jednak wyraźne ostrzeżenie o możliwości niepowodzenia leczenia z powodu występowania opornych klinicznie szczepów bakterii *B. hyodysenteriae* i towarzyszących im bakterii z rodziny Enterobacteriaceae (*E. coli*) powinno zostać zawarte w punkcie „4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt” w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL). Ponadto informacje dotyczące szerzącej się zmniejszonej wrażliwości bakterii *B. hyodysenteriae* i bimodalnej dystrybucji u bakterii *E. coli* powinny zostać dodane do punktu „5.1. Właściwości farmakodynamiczne”. W wyżej wymienionych punktach ChPL powinna zostać również zawarta informacja o braku danych dotyczących rozwoju oporności u bakterii *L. intracellularis*.

Kury

Wskazanie do stosowania w leczeniu przewlekłej choroby układu oddechowego związanej z zakażeniem bakteriami *Mycoplasma gallisepticum* i *E. coli* zostało uzasadnione w dwóch niedawno przeprowadzonych badaniach MIC oraz w starszych danych z piśmiennictwa dotyczących badań MIC. Ponadto, oprócz starszych badań doświadczalnych i populacyjnych badań klinicznych dotyczących skuteczności, przedstawiono najnowszy test prowokacyjny przeprowadzony przez podmioty odpowiedzialne, w którym u 210 kurcząt badano skuteczność produktu względem bakterii *E. coli* i/lub *M. gallisepticum*.

Z proponowanej ujednoliconej ChPL usunięto wszystkie odniesienia do leczenia profilaktycznego, co zostało potwierdzone przez CVMP.

Oprócz danych dotyczących wrażliwości *in vitro* bakterii *M. gallisepticum* przeprowadzono nowe badanie MIC z zastosowaniem kombinacji linkomycyna-spektynomycyna (w stosunku 1:2) względem 60 izolatów, w którym uzyskano zakres wartości MIC [od 0,25:0,5 do 8:16 µg/ml] oraz wartości MIC₅₀/MIC₉₀ wynoszące odpowiednio 0,5:1 i 2:4 µg/ml. Podsumowując, po rozważeniu również starszych danych z piśmiennictwa stosunkowo wąskie zakresy wartości MIC, niskie wartości MIC₅₀ i MIC₉₀ oraz dystrybucja jednomodalna wskazują na niski poziom oporności, który wydaje się nie rozwijać. Kombinacja antybiotyków może mieć działanie synergistyczne względem bakterii z rodzaju *Mycoplasma*, ale nie zbadano istotności klinicznej takiego działania.

W przypadku bakterii *E. coli* przeprowadzone niedawno ogólnoeuropejskie badanie MIC, obejmujące 67 izolatów z kur 33 izolaty z indyków, wykazało szeroki zakres wartości MIC (od 2:4 do ≥256:512 µg/ml), wysoką wartość MIC₉₀ (256 µg/ml) spektynomycyny oraz bimodalną dystrybucję. Biorąc pod uwagę również starsze dane z piśmiennictwa, zasugerowano wskaźnik oporności klinicznej wynoszący co najmniej 10%. Może to być częściowo wynikiem naturalnej oporności. Jednak nie ustalono niepodważalnej wartości granicznej. Nie ma dowodów na to, że stan ten ulega zmianie.

Właściwości farmakokinetyczne spektynomycyny wskazują na to, że jedynie minimalna jej ilość jest wchłaniana w jelicie, a stężenie we krwi w żadnym przypadku nie osiąga wartości MIC w drogach oddechowych kurcząt po podaniu doustnym. Dodatkowo spektynomycyna jest polarna i nie przenika w łatwy sposób przez błony komórkowe do przestrzeni wewnątrzkomórkowych. Na podstawie badań *in vitro* wysunięto hipotezę, że w jelicie wytwarzany jest metabolit lub produkt rozkładu spektynomycyny, który jest w stanie dotrzeć do miejsca zakażenia i zakłócać przywieranie bakterii *E. coli* do błony śluzowej dróg oddechowych, jednak nie zostało to potwierdzone (Goren i wsp., 1988)². W związku z tym wartość preparatu złożonego w tym wskazaniu w porównaniu z preparatem zawierającym jeden składnik czynny (np. linkomycyną) jest niejasna.

Kilka starszych laboratoryjnych testów prowokacyjnych wykazało skuteczność kombinacji antybiotyków względem bakterii *Mycoplasma spp.* i/lub *E. coli*, którymi eksperymentalnie zakażono kury. Skuteczność kombinacji antybiotyków wydawała się większa w porównaniu z linkomycyną zastosowaną samodzielnie i nieco większa w porównaniu ze spektynomycyną zastosowaną samodzielnie. Jednak zastosowane schematy dawkowania były bardzo niejasne i prawdopodobnie wahały się od proponowanej dawki 50 mg/kg masy ciała/dobę do najwyższej zatwierdzonej dawki 150 mg/kg masy ciała. W niedawno przedłożonym teście prowokacyjnym przeprowadzonym w zgodzie z zasadami GCP wykazano, że produkt podawany w dawce 50 mg/kg/dobę przez 7 dni był skuteczny w łagodzeniu oznak klinicznych i zmian chorobowych związanych z eksperymentalnymi zakażeniami bakteriami *E. coli* i/lub *Mycoplasma gallisepticum* u kurcząt. Jednak w przypadku bakterii *E. coli* liczba przypadków ponownego wyizolowania bakterii była duża, a jej zmniejszenie nie było istotne statystycznie. Również wartości MIC w przypadku szczepów zakaźnych znajdowały się na końcu dolnej granicy zakresu ustalonego w badaniach MIC. Test ten stanowił jedyne formalne potwierdzenie korzyści płynących ze stosowania dawki 50 mg/kg masy ciała, a uzyskana prowokacja miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, bez zaobserwowanej śmiertelności.

W starszych badaniach populacyjnych stosowano zwykle schemat dawkowania 150 mg/kg masy ciała w pierwszej fazie i 50 mg/kg masy ciała w drugiej fazie. Uznano je za mało istotne, ponieważ skupiały się na systematycznej profilaktyce oraz zootechnicznych/ekonomicznych punktach końcowych. Ujednolicona dawka 50 mg/kg masy ciała jest ogólnie rzecz biorąc najniższą spośród dawek zatwierdzonych na poziomie krajowym oraz najczęściej zalecaną do stosowania wyłącznie w leczeniu.

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

Ponieważ spektynomycyna jest słabo wchłaniana w przewodzie pokarmowym i z trudnością przenika przez błony komórkowe, jej skuteczność może przynajmniej częściowo być związana z nieswoistym oddziaływaniem na florę jelitową lub działaniem metabolitu.

Dodatkowo wśród danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii odnotowano długotrwałe stosowanie produktu i brak zgłoszeń dotyczących braku skuteczności.

Okres karencji potwierdzono w badaniu, w którym kurczętom podawano dawki 500 mg/kg masy ciała w pierwszym tygodniu życia oraz 60 mg/kg w trzecim tygodniu życia. Badanie kontrolne dotyczące eliminacji pozostałości przeprowadzono wyłącznie po drugiej fazie. CVMP uznał proponowany okres karencji 5 dni za wystarczający dla kurcząt w przypadku stosowania proponowanego ujednoliconego schematu dawkowania 50 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni.

Po dokonaniu ogólnej oceny w kontekście procedury ujednolicenia już zatwierdzonego produktu oraz z powodów wymienionych poniżej CVMP stwierdził, że w przypadku kurcząt dawkę 50 mg/kg masy ciała przez 7 dni można przyjąć za ujednoliconą:

- w ChPL, o których mowa, dawka 50 mg/kg masy ciała jest najczęściej zalecaną dawką do stosowania w leczeniu. W kilku innych ChPL dawka wyrażana jest w postaci stężenia w wodzie pitnej, które w przypadku znacznej części zwierząt odpowiada około 50 mg/kg masy ciała;
- w niedawno przedłożonym badaniu klinicznym dotyczącym skuteczności produkt spowodował wyraźne złagodzenie oznak klinicznych przewlekłej choroby układu oddechowego oraz zmniejszył zasięg inwazji bakteryjnej. Jest to jedyne dostępne badanie, w którym wykazano zdecydowane korzyści płynące ze stosowania dawki 50 mg/kg masy ciała w kontekście leczenia, jednak prowokacja miała nasilenie raczej umiarkowane (np. z uwagi na brak odnotowanej śmiertelności);
- oporność na związki, o których mowa, nie wykazuje niekorzystnego rozwoju w czasie u bakterii docelowych i nie stanowi większego powodu do obaw niż w przypadku innych związków stosowanych w podobny sposób;
- w przypadku wycofania produktu ze stosowania u kurcząt może nastąpić niekorzystne zwiększenie stosowania innych cząsteczek uznanych za ważniejsze dla zdrowia publicznego (np. fluorochinolonów).

W związku z tym CVMP uznał, że wskazanie do stosowania u kurcząt powinno zostać utrzymane, jednak należy je dostosować w następujący sposób: „W leczeniu i profilaktyce przewlekłej choroby układu oddechowego wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz *E. coli*, związanej z małą śmiertelnością. Przed rozpoczęciem stosowania produktu należy stwierdzić obecność tej choroby w stadzie”.

3. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Wstęp

Ocena stosunku korzyści do ryzyka jest prowadzona zgodnie z art 34 dyrektywy 2001/82/WE, co w niniejszej procedurze ma na celu ujednolicenie warunków zatwierdzenia produktu Linco-Spectin 100 (i nazw produktów związanych) na terenie UE. Procedura prowadzi do pełnego ujednolicenia informacji o produkcie. Niniejsza ocena skupia się na kwestiach dotyczących ujednolicenia, które mogą zmienić stosunek korzyści do ryzyka.

Produkt Linco-Spectin 100 (i nazwy produktów związanych) to proszek do podania w wodzie do picia, zawierający substancje czynne linkomycynę (222 mg/g) i spektynomycynę (444,7 mg/g). Został on zatwierdzony w 24 państwach członkowskich UE. Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało przyznane w 1972 roku.

Ocena korzyści

Korzyści bezpośrednie

Świnie

Produkt jest stosowany w proponowanych wskazaniach (dysenteria świń i rozrostowe zapalenie jelit) od kilkudziesięciu lat w wielu państwach członkowskich UE, na podstawie uzupełniających się nawzajem spektrów działania linkomycyny i spektynomycyny względem głównych patogenów *B. hyodysenteriae* i *L. intracellularis* oraz potencjalnych jelitowych patogenów towarzyszących, takich jak bakterie *E. coli*.

Skuteczność kliniczna w leczeniu dysenterii świń z zastosowaniem schematu dawkowania zbliżonego do ujednoliconego schematu 10 mg/kg masy ciała przez 7 dni została wykazana w starszych badaniach laboratoryjnych i populacyjnych badaniach klinicznych pomimo faktu, że nie były to badania zgodne z zasadami GLP ani GCP, a kliniczne i bakteriologiczne kryteria włączenia do badania nie zawsze były dokładnie zdefiniowane w sprawozdaniach z badań. Wykazano, że linkomycyna i spektynomycyna w kombinacji są bardziej skuteczne niż każda z tych substancji stosowana samodzielnie.

Skuteczność kliniczną w leczeniu rozrostowego zapalenia jelit wykazano w jednym badaniu laboratoryjnym przeprowadzonym zgodnie z zasadami GLP (w tym przypadku zwierzęta leczono przez 21 dni) i w jednym wieloośrodkowym badaniu populacyjnym przeprowadzonym zgodnie z zasadami GCP. Wykazano, że kombinacja antybiotyków była bardziej skuteczna w porównaniu z linkomycyną zastosowaną samodzielnie. W teście prowokacyjnym zakażenie bakteryjne najwyraźniej uległo eradykacji.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że zmniejszona wrażliwość bakterii *B. hyodysenteriae* mogła zostać w pewnym stopniu pokonana wskutek miejscowo wysokich stężeń leku. Pomimo słabego działania *in vitro* substancji czynnych względem bakterii *L. intracellularis* kombinacja leków może być skuteczna ze względu na skojarzone działanie wewnątrzkomórkowe linkomycyny i działanie zewnątrzkomórkowe spektynomycyny. Dodatkowo na skuteczność mogą mieć wpływ warunki wytworzone w jelicie przez różne towarzyszące bakterie jelitowe.

W sprawozdaniach z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie zgłoszono przypadków braku skuteczności produktu Linco-Spectin 100 w zalecanych ujednoliconych wskazaniach do stosowania u świń.

Kury

W przypadku kur produkt jest już wskazany do stosowania w wielu państwach członkowskich UE w leczeniu przewlekłej choroby układu oddechowego związanej z zakażeniami bakteriami *Mycoplasma* i/lub *E. coli*. Najczęściej spotykanym zalecanym sposobem dawkowania jest 50 mg/kg masy ciała/dobę. W kilku ChPL zaleca się stosowanie 150 mg/kg masy ciała, a w kilku innych podaje się tylko stężenie w wodzie, które odpowiada około 50 mg/kg masy ciała.

Chociaż mechanizm działania spektynomycyny podawanej doustnie na poziomie układowym nie został wyjaśniony, jej korzyści kliniczne oraz korzyści płynące ze stosowania kombinacji wydają się wykazane w kilku starszych laboratoryjnych testach prowokacyjnych. Jednak schematy dawkowania zastosowane w tych badaniach są jedynie szacunkowe i prawdopodobnie wahają się od ujednoliconej dawki 50 mg/kg masy ciała/dobę do co najmniej najwyższej zatwierdzonej dawki 150 mg/kg masy ciała/dobę. Starsze badania populacyjne przeprowadzono w kontekście systematycznej profilaktyki i zastosowano w nich dwufazowy schemat dawkowania. Warunki, w których przeprowadzono te badania, nie dostarczają uzasadnienia dla proponowanej dawki 50 mg/kg masy ciała.

W niedawno przedłożonym teście prowokacyjnym przeprowadzonym zgodnie z zasadami GCP wykazano, że produkt stosowany w dawce 50 mg/kg masy ciała/dobę przez 7 dni był skutecznym w łagodzeniu oznak klinicznych, zmian chorobowych oraz zmniejszaniu liczby przypadków ponownego wyizolowania bakterii, związanych z zakażeniem kurcząt bakteriami *E. coli* i/lub *M. gallisepticum*. Mimo to liczba przypadków ponownego wyizolowania bakterii była duża, z nieistotnym statystycznie zmniejszeniem w przypadku bakterii *E. coli*, a wartości MIC w przypadku szczepów zakaźnych były niskie w porównaniu z większością szczepów występujących w populacji. Test ten stanowi jedyne formalne potwierdzenie korzyści płynących ze stosowania dawki 50 mg/kg masy ciała, a uzyskana prowokacja miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego, bez zaobserwowanej śmiertelności.

W sprawozdaniach z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii nie zgłoszono przypadków braku skuteczności produktu Linco-Spectin 100 w proponowanym ujednoliconym wskazaniu do stosowania u kurcząt.

Korzyści pośrednie

Dostępność produktu Linco-Spectin 100, zwłaszcza w przypadku chorób układu oddechowego u kurcząt, może ograniczyć korzystanie z innych leków przeciwdrobnoustrojowych uważanych za istotniejsze dla zdrowia zwierząt i ludzi, np. fluorochinolonów.

Ocena ryzyka

Ponieważ nie zwiększono zalecanych przez CVMP schematów dawkowania ani nie rozszerzono wskazań do stosowania w stosunku do tych zatwierdzonych w większości ChPL, ocena tolerancji u gatunków docelowych nie wykazała nowych problemów. Starsze badania dotyczące tolerancji są dostępne w przypadku świń, kurcząt i indyków. Tolerancja produktu jest w wystarczającym stopniu odzwierciedlona w ujednoliconej treści punktów „4.5 (i) Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt”, „4.6 Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)” oraz „4.10 Przedawkowanie” ChPL.

Ponadto z uwagi na fakt, że nie zmieniono schematów dawkowania i nie rozszerzono wskazań do stosowania, nie ma zmian w ocenie bezpieczeństwa użytkownika.

Bezpieczeństwo konsumentów pozostaje zapewnione dzięki zalecany ujednoliconym okresom karencji, wynoszącym 0 dni u świń i 5 dni u kurcząt.

Stosowanie zalecanych ujednoliconych schematów dawkowania nie zwiększa narażenia środowiska na substancje czynne.

Potencjalne wystąpienie oporności wywołanej stosowaniem linkomycyny u zwierząt może mieć wpływ na ich zdrowie, w tym poprzez oporność krzyżową na makrolidy. Oporność na makrolidy i linkozamidy pojawiła się u patogenów zwierzęcych i u niektórych gatunków występuje często. W przypadku bakterii *Brachyspira hyodysenteriae* niemal wszystkie izolaty są odporne, przynajmniej w odniesieniu do wrażliwości *in vitro* szczepów typu dzikiego. W związku z tym nawet w obliczu braku rozwoju oporności w czasie wynikającego z przedłożonych danych z piśmiennictwa nie można wykluczyć, że wyniki uzyskane w starszych badaniach klinicznych prowadzonych w czasie opracowywania produktu nie odzwierciedlają skuteczności klinicznej w obecnie występujących ogniskach chorobowych dyzenterii świń.

Choć ryzyko to nie zostało jednoznacznie ocenione, występuje realna możliwość wpływu na zdrowie ludzi poprzez oporność krzyżową na klindamycynę i inne substancje z grupy makrolidów, linkozamidy oraz streptograminy (MLS). Bakterie ludzkie i zwierzęce mają takie same determinanty oporności. Oporność może stanowić bezpośredni powód do obaw w przypadku, gdy dotyczy patogenów odzwierzęcych, takich jak bakterie *Campylobacter* i *Enterococcus*, lub może zostać przeniesiona horyzontalnie na patogeny ludzkie poprzez ruchome elementy genetyczne. Środki

przeciwdrobnoustrojowe MLS zostały wyszczególnione przez WHO (AGISAR, 2009)³ jako leki o krytycznym znaczeniu w leczeniu pewnych zakażeń odzwierzęcych u ludzi (takich jak zakażenia wywołane bakteriami z rodzaju *Campylobacter*).

Zarządzanie ryzykiem lub działania służące zminimalizowaniu ryzyka

Potencjalne zagrożenia związane z rozwojem oporności, które mogą wpływać na skuteczność produktu oraz ogólne zdrowie zwierząt i ludzi, można zmniejszyć poprzez:

- ograniczenie wskazań do stosowania do tych, które są w wystarczający sposób uzasadnione przez dane dotyczące skuteczności;
- usunięcie wszystkich zaleceń dotyczących stosowania w profilaktyce;
- uwzględnienie w ChPL informacji dotyczących poziomu oporności oraz ostrzeżeń dotyczących rozsądnego stosowania w odniesieniu do oporności, w punktach „4.4 Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt”, „4.5 (i) Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt” i „5.1 Właściwości farmakodynamiczne”.

Ocena stosunku korzyści do ryzyka

W odniesieniu do oceny dostępnych danych CVMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu u gatunku docelowego — świń — pozostaje korzystny. W ostatnio przeprowadzonych badaniach klinicznych nie oceniono możliwego wpływu wysokiego wskaźnika oporności *in vitro* występującego u bakterii *B. hyodysenteriae* na skuteczność kliniczną, jednak w kontekście niniejszej procedury arbitrażowej zgodnej z art. 34, której celem jest ujednolicenie warunków przyznawania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu już zatwierdzonego, uznano, że na tej podstawie nie można usunąć omawianego wskazania.

W przypadku kur, w celu odzwierciedlenia faktu, że w badaniu stanowiącym jedyne formalne potwierdzenie korzyści płynących ze stosowania dawki 50 mg/kg masy ciała, w którym uzyskana prowokacja miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego bez zaobserwowanej śmiertelności, zaleca się zmianę wskazania w następujący sposób:

„W leczeniu i profilaktyce przewlekłej choroby układu oddechowego (CRD) wywołanej przez bakterie *Mycoplasma gallisepticum* oraz *Escherichia coli*, związanej z małą śmiertelnością.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu należy stwierdzić obecność tej choroby w stadzie”.

Ogólny stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu u świń i kurcząt uznano za korzystny pod warunkiem wprowadzenia zalecanych zmian do informacji o produkcie (patrz aneks III).

Podstawy do zmiany charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta

Zważywszy, że

- CVMP uznał, że niniejsza procedura arbitrażowa dotyczyła ujednolicenia charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla użytkownika;
- CVMP dokonał przeglądu charakterystyki produktu leczniczego, oznakowania opakowań i ulotki dla pacjenta, zaproponowanych przez podmioty odpowiedzialne, oraz uwzględnił wszystkie przedłożone dane;

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

CVMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Linco-Spectin 100 i nazw produktów związanych, których dotyczy charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i treść ulotki dla pacjenta przedstawiona w aneksie III.

Aneks III

**Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie
opakowań oraz ulotka dla użytkownika**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 222 mg/g + 444,7 mg/g, proszek do podania w wodzie do picia dla świń i kur

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancje czynne:

Linkomycyna (w postaci linkomycyny chlorowodoru)	222 mg/g
Spektynomycyna (w postaci spektynomycyny siarczanu)	444,7 mg/g

Substancje pomocnicze:

Wykaz wszystkich substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podania w wodzie do picia

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Docelowe gatunki zwierząt

Świnia, kura

4.2. Wskazania lecznicze dla poszczególnych docelowych gatunków zwierząt

Świnie:

Do leczenia i zapobiegania dyzenterii wywołanej przez *Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae* i do leczenia i zapobiegania rozrostowego zapalenia jelit u świń (*ileitis*) wywołanego przez *Lawsonia intracellularis* oraz powiązane patogeny jelitowe (*Escherichia coli*)

Obecność choroby w grupie musi zostać udowodniona przed zastosowaniem produktu.

Kury:

Do leczenia i zapobiegania przewlekłych zapaleń dróg oddechowych (CRD) wywołanych przez *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli* i obniżenia wskaźnika śmiertelności z nimi związanego.

Obecność choroby w stadzie musi zostać udowodniona przed zastosowaniem produktu.

4.3. Przeciwwskazania

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadku niewydolności wątroby.

Uniemożliwić dostęp królikom, gryzonom (np. szynszylom, chomikom, świnkom morskim), koniom i przeżuwaczom do wody i pokarmu zawierającego linkomycynę. Spożycie przez te gatunki może spowodować poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Nie stosować u kur w okresie nieśności.

4.4. Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

W przypadku *E. coli* znaczna ilość szczepów wykazuje wysokie wartości MIC (minimalne stężenie hamujące) wobec kombinacji linkomycyna-spektynomycyna i mogą one być klinicznie oporne, jednakże wartości graniczne nie zostały zdefiniowane.

Ze względu na ograniczenia techniczne, wrażliwość *L. intracellularis* jest trudna do zbadania *in vitro* a dane dotyczące odporności na linkomycynę-spektynomycynę u tych gatunków są niewystarczające.

4.5. Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Odporność na linkomycynę jest rozpowszechniona u *B. hyodysenteriae*, co może być powodem klinicznego braku skuteczności leczenia.

W praktyce klinicznej należy opierać leczenie na badaniu wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierzęcia. W przypadku gdy jest to niemożliwe, terapię należy opierać na lokalnych (regionalnych, na poziomie fermy) danych epidemiologicznych dotyczących docelowych bakterii.

Użycie produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji opisanej w ChPLW może zwiększać ryzyko rozwoju i powstawania odpornych bakterii oraz zmniejszanie skuteczności leczenia makrolidami w związku z potencjalną odpornością krzyżową.

Doustne spożycie preparatu zawierającego linkomycynę jest wskazane tylko u świń i kur. Nie umożliwiać dostępu do wody zwierzęcej produkt leczniczy innym zwierzętom. Linkomycyna może spowodować poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe u innych gatunków zwierząt.

Powinno się unikać powtarzanego lub wydłużonego stosowania, zapewniając odpowiednie zarządzanie farmą oraz dezynfekcję.

Diagnoza powinna zostać zweryfikowana w przypadku braku zauważenia poprawy po 5 dniach.

Chore zwierzęta mogą mieć mniejszy apetyt oraz zmieniony schemat picia, dlatego poważnie chore zwierzęta mogą wymagać leczenia parenteralnego.

Proszek jest przeznaczony do użycia w wodzie do picia i musi być rozpuszczony w wodzie, nie może być stosowany bezpośrednio.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na linkomycynę, spektynomycynę lub mączki sojowe powinny unikać kontaktu z produktem leczniczym weterynaryjnym. Należy przedsięwziąć działania zapobiegające pyleniu i wdychaniu pyłu. Należy unikać kontaktu ze skórą oraz oczami.

Sprzęt ochrony osobistej składający się z zatwierdzonych masek ochronnych (jednorazowe pół-maski oddechowe zgodne z Europejskimi Standardami EN 149 albo wielorazowe maski oddechowe zgodne z Europejskimi Standardami EN 140 zawierające filtr EN 143), rękawic i okularów ochronnych powinien być noszony podczas stosowania i mieszania produktu.

Umyć ręce oraz każdą narażoną część ciała przy użyciu mydła oraz wody bezpośrednio po użyciu. Jeśli objawy takie jak wysypka na skórze, uporczywe podrażnienie oczu pojawią się po użyciu produktu, należy zwrócić się natychmiast po pomoc lekarską oraz przedstawić lekarzowi ulotkę lub opakowanie produktu.

4.6. Działania niepożądane (częstotliwość i stopień nasilenia)

U zdrowych świń na początku leczenia może wystąpić biegunka, rozluźnienie kału i/lub zapalenie okolic odbytu. Objawy ustępują samoistnie, bez przerywania leczenia, w ciągu 5 – 8 dni.

Rzadkie przypadki niepokoju/ekscytacji, wysypki na skórze/świądu były również obserwowane.

Alergie/reakcje nadwrażliwości są rzadkie, jednak mogą wystąpić i wymagają zaprzestania leczenia produktem leczniczym weterynaryjnym. Należy zastosować leczenie objawowe.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane w jednym cyklu leczenia)
- często (więcej niż 1 ale mniej niż 10 na 100 zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1 ale mniej niż 10 na 1000 zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1 ale mniej niż 10 na 10000 zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 zwierząt włączając pojedyncze raporty).

4.7. Stosowanie w ciąży, laktacji lub w okresie nieśności

Świnie:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

Badania laboratoryjne u psów i szczurów nie wykazały działania linkomycyny i spektynomycyny na reprodukcję, działania toksycznego dla płodu oraz teratogennego.

Linkomycyna jest wydzielana w mleku.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Kury:

Nie stosować u ptaków w okresie nieśności.

4.8. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać mieszania z innymi produktami leczniczymi.

Kombinacja linkozamidów i makrolidów jest antagonistyczna ze względu na kompetencyjne docelowe miejsce wiązania. Stosowanie z środkami znieczulającymi może powodować blokowanie systemu nerwowo-mięśniowego.

Nie stosować jednocześnie z kaolinem i pektynami, ponieważ mogą one osłabić absorpcję linkomycyny. Jeśli jednocześnie podanie jest wymagane, należy uwzględnić dwugodzinną przerwę pomiędzy podaniami.

4.9. Dawkowanie i droga(-i) podawania

Do podania w wodzie do picia.

Rekomendowane dawkowanie jest następujące:

Świnie: 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg m.c./dzień, przez 7 dni. Ilość ta odpowiada 15 mg proszku/kg m.c./dzień, przez 7 dni.

Kury: 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg m.c./dzień, przez 7 dni. Ilość ta odpowiada 75 mg proszku/kg m.c./dzień, przez 7 dni.

Leczenie powinno być rozpoczęte od razu po pojawieniu się pierwszych objawów klinicznych.

Do przygotowania w wodzie do picia, dawka produktu leczniczego weterynaryjnego w wodzie do picia będzie zależała od masy ciała zwierząt i ich aktualnego dziennego spożycia wody.

Żeby zapewnić odpowiednie dawkowanie oraz uniknąć podania zbyt małej dawki, należy określić masę ciała zwierząt w stadzie oraz dzienne spożycie wody z jak największą dokładnością.

Woda do picia zawierająca produkt leczniczy powinna być jedynym źródłem wody pitnej podczas trwania leczenia. Woda z produktem leczniczym, która nie zostanie spożyta w przeciągu 24 godzin powinna zostać usunięta.

W przypadku choroby, której towarzyszy znaczny spadek spożycia wody, może być konieczne rozpoczęcie leczenia parenteralnego.

Należy używać poniższych wskazań jako podstawy do obliczenia wymaganej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego w wodzie do picia.

Świnie:

Aby ustalić objętość rozcieńczenia (w litrach wody do picia) potrzebnych dla 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego, należy zastosować następujący wzór:

$$\text{Objętość (L) dla 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego} = \frac{10\,000 \times [\text{dzienne spożycie wody przez zwierzę (L)}]}{\text{Średnia masa ciała jednej świni (kg)}}$$

U świń 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego odnosi się do dawki 10 000 kg masy ciała na dzień.

Za zakres przyjęto, że standardowe spożycie wody waha się w okolicach 0,15 L/kg m.c./dzień. Poniższa tabela prezentuje objętość wody użyta do rozcieńczenia 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego.

Spożycie wody	150 g proszku = 100 g aktywności antybiotykowej powinno być rozpuszczone w...
0,1 L/kg m.c./dzień	1,000 L wody do picia
0,15 L/kg m.c./dzień	1,500 L wody do picia
0,2 kg m.c./dzień	2,000 L wody do picia
0,25 kg m.c./dzień	2,500 L wody do picia

Kury:

Aby ustalić objętość rozcieńczenia (w litrach wody do picia) potrzebnych do 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego, należy zastosować następujący wzór:

$$\text{Objętość (L) dla 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego} = \frac{2\,000 \times [\text{dzienne spożycie wody przez ptaka (L)}]}{\text{Średnia masa ciała jednego ptaka (kg)}}$$

150 g produktu leczniczego weterynaryjnego odnosi się do dawki 2 000 kg masy ciała na dzień.

4.10. Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki), jeśli konieczne

W przypadku przedawkowania u świń, mogą być obserwowane zmiany w konsystencji kału (rozmiękczony kał i/lub biegunka).

U kur w przypadku podania dawek kilkakrotnie przekraczających rekomendowane obserwowano powiększenie oraz nienormalną zawartość jelita ślepego.

W razie przypadkowego przedawkowania, należy przerwać leczenie oraz rozpocząć prawidłowe dawkowanie.

4.11. Okres(-y) karencji

Świnie:

Tkanki jadalne – Zero dni.

Kury:

Tkanki jadalne – 5 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi, włączając kurczęta, które będą przeznaczone do produkcji jaj do spożycia przez ludzi.

Zwierzęta nie mogą być poddawane ubojowi w celu spożycia przez ludzi podczas trwania leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego. Linkomycyna, połączenia.

Kod ATCvet: QJ01FF52

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

“Nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)” 222 mg/g + 444,7 mg/g, proszek do podania w wodzie do picia dla świń i kur jest połączeniem dwóch antybiotyków, linkomycyny i spektynomycyny, zapewniając komplementarne spektrum działania.

Linkomycyna

Linkomycyna jest antybiotykiem linkozamidowym wywodzącym się ze *Streptomyces lincolnensis*, który hamuje syntezę białek. Linkomycyna wiąże się z podjednostką 50S rybosomu bakterii, blisko centrum transferu białka i zaburza proces wydłużania łańcucha peptydowego poprzez hamowanie formowania podjednostki 50S rybosomu i nasilanie odłączania peptydylo- tRNA od rybosomów. Linkomycyna jest aktywna wobec bakterii gram-dodatnich, niektórych beztlenowych bakterii gram-ujemnych (takich jak *Brachyspira hyodysenteriae*) i mykoplazmom. Ma niewielki wpływ lub nie wykazuje działania na bakterie gram-ujemne jak np. *Escherichia coli*.

Ponieważ linkozamidy są generalnie określane jako czynniki bakteriostatyczne, ich aktywność jest uzależniona od wrażliwości organizmów oraz koncentracji antybiotyku. Linkomycyna może być zarówno bakteriobójcza jak i bakteriostatyczna.

Odporność na linkomycynę jest często powiązana z czynnikami plazmidowymi (gen *erm*) kodującymi metylazy modyfikujące miejsce wiązania rybosomu i często powodującymi odporność krzyżową na inne aminoglikozydy z grupy MLSb. Jednakże przeważającym mechanizmem u *B. Hyodysenteriae* i mykoplazm jest zmiana miejsca wiązania poprzez mutacje (odporność chromosomalna).

Odporność na linkomycynę za pośrednictwem pomp lub dezaktywacji enzymów została również wykazana.

Często występuje pełna odporność krzyżowa pomiędzy linkomycyną i klindamycyną.

Odporność na linkomycynę może łatwo roziwnąć się u *B. hyodysenteriae* i większość niezależnych badań wykazało spadek wrażliwości *in vitro*.

Spektynomycyna

Spektynomycyna jest antybiotykiem z grupy aminocyklitolu, otrzymanym ze *Streptomyces spectabilis*. Posiada aktywność bakteriostatyczną i jest aktywna wobec *Mycoplasma* spp. i niektórym bakteriom gram-ujemnym jak np. *E. coli*.

Mechanizm dzięki któremu spektynomycyna podana doustnie działa na patogeny na poziomie układowym pomimo słabego wchłaniania nie jest w pełni wyjaśniony i może być częściowo uzależniony od pośredniego działania na florę jelita lub działania metabolitów.

Chromosomalna jednostopniowa mutacja powodująca wysoki poziom odporności na spektynomycynę rozwija się u wielu bakterii jelitowych (np. *E. coli*). Odporność plazmidowa jest rzadsza. Szczepy z odpornością chromosomalną nie wykazują odporności krzyżowej z aminoglikozydami.

U *E. coli* i *Salmonella* spp rozkład MIC okazuje się być dwumodalny, ze znaczącą liczbą szczepów wykazujących wysokie wartości; może to częściowo odnosić się do naturalnej (wrodzonej) odporności,

Badania in vitro podobnie jak badania klinicznej skuteczności wykazują, że połączenie linkomycyna-spektynomycyna jest skuteczne wobec *Lawsonia intracellularis*.

Z powodu technicznych ograniczeń wrażliwość *Lawsonia intracellularis* jest trudna do badania in vitro a dane dotyczące poziomu odporności u tego gatunku są niewystarczające.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Linkomycyna

U świń linkomycyna jest szybko absorbowana po podaniu doustnym. Pojedyncze podanie doustne chlorowodoru linkomycyny na poziomie około 22, 55 i 100 mg/kg masy ciała u świń, skutkowało w obecności linkomycyny w surowicy, wykrywanym 24-36 godzin po podaniu. Szczyt poziomu w surowicy był obserwowany 4 godziny po podaniu. Podobne rezultaty obserwowano po podaniu pojedynczej dawki doustnej 4,4 oraz 11,0 mg/kg masy ciała u świń. Obecność była wykrywana przez 12 do 16 godzin ze szczytem poziomu osiąganym w 4 godzinie. Pojedyncza dawka doustna 10 mg/kg masy ciała u świń była podawana w celu określenia biodostępności. Wchłanianie po podaniu doustnym zostało określone na poziomie $53\% \pm 19\%$.

Powtarzane podawanie u świń w dawce 22 mg linkomycyny/kg masy ciała dziennie przez 3 dni nie powodowało akumulacji linkomycyny u tego gatunku, a poziom antybiotyku nie był wykrywany w surowicy 24 godziny po podaniu.

Badania farmakokinetyki linkomycyny u świń pokazały, że linkomycyna jest biodostępna po podaniu dożylnym, domięśniowym lub doustnym. Średni okres półtrwania w przypadku eliminacji po podaniu każdą z dróg podania wynosi 2,82 godziny u świń.

U kur leczonych produktem „nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)” 222 mg/g + 444,7 mg/g, proszek do podania w wodzie do picia dla świń i kur podawanym w wodzie do picia na poziomie docelowym 50 mg/kg masy ciała przy całkowitej aktywności (przy stosunku 1:2 linkomycyna:spektynomycyna) przez siedem kolejnych dni, C_{max} po pierwszym podaniu wody leczniczej było określone na poziomie 0,0631 µg/ml. C_{max} osiągnęto po 4 godzinach od podania wody z produktem leczniczym.

Spektynomycyna

Badania przeprowadzone u wielu gatunków zwierząt wykazały, że spektynomycyna osiąga ograniczoną absorpcję z jelit (mniej niż 4-7%) po podaniu doustnym. Spektynomycyna wykazuje małą tendencję do wiązania z białkami i jest słabo rozpuszczalna w tłuszczach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu benzoesan
Laktoza

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

6.3. Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego weterynaryjnego zapakowanego do sprzedaży: „do wypełnienia narodowo”.

Okres ważności po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny

Woda z produktem leczniczym, która nie zostanie wypita w ciągu 24 godzin powinna zostać usunięta.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w suchym miejscu.

6.5. Rodzaj i skład opakowania bezpośredniego

Białe butelki z HDPE zawierające 150 g lub 1,5 kg proszku do sporządzania roztworu doustnego z białym, posiadającym system zabezpieczający wieczkiem z LDPE .

Podwójny worek zawierający 4,5 kg proszku w polipropylenowej tubie z systemem zabezpieczającym i polipropylenowym wieczkiem.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania nieużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub pochodzących z niego odpadów

Niewykorzystany produkt leczniczy weterynaryjny lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z obowiązującymi przepisami.

7. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do wypełnienia narodowo

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do wypełnienia narodowo

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Do wypełnienia narodowo

10. DATA OSTATNIEJ AKTUALIZACJI TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

Do wypełnienia narodowo

ZAKAZ WYTWARZANIA, IMPORTU, POSIADANIA, SPRZEDAŻY, DOSTAWY I/LUB STOSOWANIA

Do wypełnienia narodowo

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ, ULOTKA INFORMACYJNA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU BEZPOŚREDNIM

Butelki zawierające 150 g lub 1,5 kg i tuba zawierająca 4,5 kg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 222 mg/g + 444,7 mg/g, proszek do podania w wodzie do picia dla świń i kur
Linkomycyna (w postaci linkomycyny chlorowodorku)/spektynomycyna (w postaci spektynomycyny siarczanu)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Linkomycyna (postaci linkomycyny chlorowodorku)	222 mg/g
Spektynomycyna (w postaci spektynomycyny siarczanu)	444,7 mg/g

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do podania w wodzie do picia

4. WIELKOŚĆ OPAKOWANIA

150 g,
1,5 kg
4,5 kg

5. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnia, kura

6. WSKAZANIA LECZNICZE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

7. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

8. OKRES(-Y) KARENCJI

Świnia: Tkanki jadalne – Zero dni.

Kura: Tkanki jadalne – 5 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących lub przeznaczonych do produkcji jaj do spożycia przez ludzi.

9. SPECJALNE OSTRZEŻENIA, JEŚLI KONIECZNE

Przed użyciem należy przeczytać ulotkę.

10. TERMIN WAŻNOŚCI SERII

Termin ważności (EXP):

Okres ważności po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny

Woda z produktem leczniczym, która nie zostanie wypita w ciągu 24 godzin powinna zostać usunięta.

11. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w suchym miejscu.

12. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

Postępowanie z odpadami – należy przeczytać ulotkę.

13. NAPIS „WYŁĄCZNIE DLA ZWIERZĄT” ORAZ WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE DOSTAWY I STOSOWANIA, JEŚLI DOTYCZY

Wyłącznie dla zwierząt.

Wydawany z przepisu lekarza – Rp..

14. NAPIS „PRZECHOWYWAĆ W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI”

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

15. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Do wypełnienia narodowo

16. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Do wypełnienia narodowo

17. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

B. ULOTKA INFORMACYJNA

UŁOTKA INFORMACYJNA

<Nazwa własna> 222 mg/g + 444,7 mg/g, proszek do podania w wodzie do picia dla świń i kur

1. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNEGO ZA ZWOLNIENIE SERII, JEŚLI JEST INNY

Podmiot odpowiedzialny:

Do wypełnienia narodowo.

Wytwórca odpowiedzialny za zwolnienie serii:

Do wypełnienia narodowo.

2. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO

<Nazwa własna> 222 mg/g + 444,7 mg/g, proszek do podania w wodzie do picia dla świń i kur

3. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH) I INNYCH SUBSTANCJI

Substancje czynne:

Linkomycyna (w postaci linkomycyny chlorowodoru)	222 mg/g
Spektynomycyna (w postaci spektynomycyny siarczanu)	444,7 mg/g

Substancje pomocnicze:

Sodu benzoesan, laktoza

4. WSKAZANIA LECZNICZE

Świnie:

Do leczenia i zapobiegania dyzenterii wywołanej przez *Brachyspira (Serpulina) hyodysenteriae* i do leczenia i zapobiegania rozrostowego zapalenia jelit u świń (*ileitis*) wywołanego przez *Lawsonia intracellularis* oraz powiązane patogeny jelitowe (*Escherichia coli*)

Obecność choroby w grupie musi zostać udowodniona przed zastosowaniem produktu.

Kury:

Do leczenia i zapobiegania przewlekłych zapaleń dróg oddechowych (CRD) wywołanych przez *Mycoplasma gallisepticum* i *Escherichia coli* i obniżenia wskaźnika śmiertelności z nimi związanego. Obecność choroby w stadzie musi zostać udowodniona przed zastosowaniem produktu.

5. PRZECIWWSKAZANIA

Nie stosować w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub na dowolną substancję pomocniczą.

Nie stosować w przypadku niewydolności wątroby.

Uniemożliwić dostęp królikom, gryzoniom (np. szynszylom, chomikom, świnkom morskim), koniom i przeżuwaczom do wody i pokarmu zawierającego linkomycynę. Spożycie przez te gatunki może spowodować poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Nie stosować u kur w okresie nieśności.

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

U zdrowych świń na początku leczenia może wystąpić biegunka, rozluźnienie kału i/lub zapalenie okolic odbytu. Objawy ustępują samoistnie, bez przerywania leczenia, w ciągu 5 – 8 dni.

Rzadkie przypadki niepokoju/ekscytacji, wysypki na skórze/świądu były również obserwowane.

Alergie/reakcje nadwrażliwości są rzadkie, jednak mogą wystąpić i wymagają zaprzestania leczenia produktem leczniczym weterynaryjnym. Należy zastosować leczenie objawowe.

Częstotliwość występowania działań niepożądanych przedstawia się zgodnie z poniższą regułą:

- bardzo często (więcej niż 1 na 10 zwierząt wykazujących działanie(a) niepożądane w jednym cyklu leczenia)
- często (więcej niż 1 ale mniej niż 10 na 100 zwierząt)
- niezbyt często (więcej niż 1 ale mniej niż 10 na 1000 zwierząt)
- rzadko (więcej niż 1 ale mniej niż 10 na 10000 zwierząt)
- bardzo rzadko (mniej niż 1 na 10000 zwierząt włączając pojedyncze raporty).

W przypadku zaobserwowania jakichkolwiek poważnych objawów lub innych objawów niewymienionych w ulotce informacyjnej, poinformuj o nich lekarza weterynarii.

7. DOCELOWE GATUNKI ZWIERZĄT

Świnia, kura

8. DAWKOWANIE DLA KAŻDEGO GATUNKU, DROGA(-I) I SPOSÓB PODANIA

Do podania w wodzie do picia.

Rekomendowane dawkowanie jest następujące:

Świnie: 3,33 mg linkomycyny i 6,67 mg spektynomycyny/kg m.c./dzień, przez 7 dni. Ilość ta odpowiada 15 mg proszku/kg m.c./dzień, przez 7 dni.

Kury: 16,65 mg linkomycyny i 33,35 mg spektynomycyny/kg m.c./dzień, przez 7 dni. Ilość ta odpowiada 75 mg proszku/kg m.c./dzień, przez 7 dni.

Leczenie powinno być rozpoczęte od razu po pojawieniu się pierwszych objawów klinicznych.

Do przygotowania w wodzie do picia, dawka produktu leczniczego weterynaryjnego w wodzie do picia będzie zależała od masy ciała zwierząt i ich aktualnego dziennego spożycia wody.

Żeby zapewnić odpowiednie dawkowanie oraz uniknąć podania zbyt małej dawki, należy określić masę ciała zwierząt w stadzie oraz dzienne spożycie wody z jak największą dokładnością.

Woda do picia zawierająca produkt leczniczy powinna być jedynym źródłem wody pitnej podczas trwania leczenia. Woda z produktem leczniczym, która nie zostanie spożyta w przeciągu 24 godzin powinna zostać usunięta.

W przypadku choroby, której towarzyszy znaczny spadek spożycia wody, może być konieczne rozpoczęcie leczenia parenteralnego.

Należy używać poniższych wskazań jako podstawy do obliczenia wymaganej dawki produktu leczniczego weterynaryjnego w wodzie do picia.

Świnie:

Aby ustalić objętość rozcieńczenia (w litrach wody do picia) potrzebnych dla 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego, należy zastosować następujący wzór:

$$\text{Objętość (L) dla 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego} = \frac{10\,000 \times [\text{dzienne spożycie wody przez zwierzę (L)}]}{\text{Średnia masa ciała jednej świni (kg)}}$$

U świń 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego odnosi się do dawki 10 000 kg masy ciała na dzień.

Za zakres przyjęto, że standardowe spożycie wody waha się w okolicach 0,15 L/kg m.c./dzień. Poniższa tabela prezentuje objętość wody użyta do rozcieńczenia 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego.

Spożycie wody	150 g proszku = 100 g aktywności antybiotykowej powinno być rozpuszczone w...
0,1 L/kg m.c./dzień	1,000 L wody do picia
0,15 L/ kg m.c./dzień	1,500 L wody do picia
0,2 kg m.c./dzień	2,000 L wody do picia
0,25 kg m.c./dzień	2,500 L wody do picia

Kury:

Aby ustalić objętość rozcieńczenia (w litrach wody do picia) potrzebnych do 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego, należy zastosować następujący wzór:

$$\text{Objętość (L) dla 150 g produktu leczniczego weterynaryjnego} = \frac{2\,000 \times [\text{dzienne spożycie wody przez ptaka (L)}]}{\text{Średnia masa ciała jednego ptaka (kg)}}$$

150 g produktu leczniczego weterynaryjnego odnosi się do dawki 2 000 kg masy ciała na dzień.

9. ZALECENIA DLA PRAWIDŁOWEGO PODANIA

Proszek jest przeznaczony do użycia w wodzie do picia i musi być rozpuszczony w wodzie, nie może być stosowany bezpośrednio.

Woda do picia zawierająca produkt leczniczy powinna być jedynym źródłem wody pitnej podczas trwania leczenia.

Woda z produktem leczniczym powinna być usuwana każdego dnia i zastępowana nowym roztworem.

Powinno się unikać powtarzanego lub wydłużonego stosowania, zapewniając odpowiednie zarządzanie farmą oraz dezynfekcję.

Stosowanie produktu leczniczego weterynaryjnego powinno opierać się na badaniu wrażliwości przeciwbakteryjnej. W przypadku gdy jest to niemożliwe, terapię należy opierać na lokalnych (regionalnych, na poziomie ferm) danych epidemiologicznych dotyczących docelowych bakterii.

Użycie produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji opisanej w Charakterystyce Produktu Leczniczego Weterynaryjnego może zwiększać ryzyko rozwoju i powstawania odpornych bakterii oraz zmniejszania skuteczności leczenia makrolitów w związku z potencjalną odpornością krzyżową.

Diagnoza powinna zostać zweryfikowana w przypadku braku zauważenia poprawy po 5 dniach.

10. OKRES(-Y) KARENCJI

Świnie:

Tkanki jadalne – Zero dni.

Kury:

Tkanki jadalne – 5 dni.

Produkt niedopuszczony do stosowania u ptaków produkujących jaja przeznaczone do spożycia przez ludzi, włączając kurczęta, które będą przeznaczone do produkcji jaj do spożycia przez ludzi.

Zwierzęta nie mogą być poddawane ubojowi w celu spożycia przez ludzi podczas trwania leczenia.

11. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI PODCZAS PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w suchym miejscu.

Woda z produktem leczniczym, która nie zostanie wypita w ciągu 24 godzin powinna zostać usunięta.

Nie używać tego produktu leczniczego weterynaryjnego po upływie terminu ważności podanego na butelce.

Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Okres ważności po rozcieńczeniu zgodnie z instrukcją: 24 godziny.

12. SPECJALNE OSTRZEŻENIA

Specjalne ostrzeżenia dla każdego z docelowych gatunków zwierząt

Odporność na linkomycyne jest rozpowszechniona u *B. hyodysenteriae*, co może być powodem klinicznego braku skuteczności leczenia.

W praktyce klinicznej należy opierać leczenie na badaniu wrażliwości bakterii wyizolowanych od zwierzęcia. W przypadku gdy jest to niemożliwe, terapię należy opierać na lokalnych (regionalnych, na poziomie fermy) danych epidemiologicznych dotyczących docelowych bakterii.

Użycie produktu leczniczego weterynaryjnego w sposób odbiegający od instrukcji opisanej w ChPLW może zwiększać ryzyko rozwoju i powstawania odpornych bakterii oraz zmniejszanie skuteczności leczenia makrolidami w związku z potencjalną odpornością krzyżową.

W przypadku *E. coli* znaczna ilość szczepów wykazuje wysokie wartości MIC (minimalne stężenie hamujące) wobec kombinacji linkomycyna-spektynomycyna i mogą one być klinicznie oporne, jednakże wartości graniczne nie zostały zdefiniowane.

Ze względu na ograniczenia techniczne, wrażliwość *L. intracellularis* jest trudna do zbadania *in vitro* a dane dotyczące odporności na linkomycyne-spektynomycynę u tych gatunków są niewystarczające

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania u zwierząt:

Doustne spożycie preparatu zawierającego linkomycynę jest wskazane tylko u świń i kur.

Nie umożliwiać dostępu do wody zwierzęcej produkt leczniczy innym zwierzętom. Linkomycyna może spowodować poważne zaburzenia żołądkowo-jelitowe u innych gatunków zwierząt.

Powinno się unikać powtarzanego lub wydłużonego stosowania, zapewniając odpowiednie zarządzanie farmą oraz dezynfekcję.

Diagnoza powinna zostać zweryfikowana w przypadku braku zauważenia poprawy po 5 dniach.

Chore zwierzęta mogą mieć mniejszy apetyt oraz zmieniony schemat picia, dlatego poważnie chore zwierzęta mogą wymagać leczenia parenteralnego.

Proszek jest przeznaczony do użycia w wodzie do picia i musi być rozpuszczony w wodzie, nie może być stosowany bezpośrednio.

Specjalne środki ostrożności dla osób podających produkt leczniczy weterynaryjny zwierzętom

Osoby o znanej nadwrażliwości na linkomycynę, spektynomycynę lub mączki sojowe powinny unikać kontakty z produktem leczniczym weterynaryjnym. Należy przedsięwziąć działania zapobiegające pyleniu i wdychaniu pyłu. Należy unikać kontaktu ze skórą oraz oczami.

Sprzęt ochrony osobistej składający się z zatwierdzonych masek ochronnych (jednorazowe pół-maski oddechowe zgodne z Europejskimi Standardami EN 149 albo wielorazowe maski oddechowe zgodne z Europejskimi Standardami EN 140 zawierające filtr EN 143), rękawic i okularów ochronnych powinien być noszony podczas stosowania i mieszania produktu.

Umyć ręce oraz każdą narażoną część ciała przy użyciu mydła oraz wody bezpośrednio po użyciu. Jeśli objawy takie jak wysypka na skórze, uporczywe podrażnienie oczu pojawią się po użyciu produktu, należy zwrócić się natychmiast po pomoc lekarską oraz pokazać lekarzowi ulotkę lub opakowanie produktu.

Ciąża i laktacja:

Świnie:

Bezpieczeństwo produktu leczniczego weterynaryjnego stosowanego w czasie ciąży i laktacji nie zostało określone.

Badania laboratoryjne u psów i szczurów nie wykazały działania linkomycyny i spektynocyny na reprodukcyjność, toksycznego dla płodu oraz teratogennego.

Linkomycyna jest wydzielana w mleku.

Do stosowania jedynie po dokonaniu przez lekarza weterynarii oceny bilansu korzyści/ryzyka wynikającego ze stosowania produktu.

Kury:

Nie stosować u ptaków w okresie nieśności.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać mieszania z innymi produktami leczniczymi.

Kombinacja linkozamidów i makrolidów jest antagonistyczna ze względu na kompetencyjne docelowe miejsce wiązania. Stosowanie z środkami znieczulającymi może powodować blokowanie systemu nerwowo-mięśniowego.

Nie stosować jednocześnie z kaolinem i pektynami, ponieważ mogą one osłabić absorpcję linkomycyny. Jeśli jednoczesne podanie jest wymagane, należy uwzględnić dwugodzinną przerwę pomiędzy podaniami.

Przedawkowanie (objawy, sposób postępowania przy udzielaniu natychmiastowej pomocy, odtrutki):

W przypadku przedawkowania u świń, mogą być obserwowane zmiany w konsystencji kału (rozmiękczony kał i/lub biegunka).

U kur w przypadku podania dawek kilkakrotnie przekraczających rekomendowane obserwowano powiększenie oraz nienormalną zawartość jelita ślepego.

Leczenie jest objawowe. W razie przypadkowego przedawkowania, należy przerwać leczenie oraz rozpocząć prawidłowe dawkowanie.

Niezgodności farmaceutyczne:

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego weterynaryjnego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi weterynaryjnymi.

13. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO WETERYNARYJNEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI MA TO ZASTOSOWANIE

O sposoby usunięcia bezużytecznych leków zapytaj lekarza weterynarii. Pozwoli to na lepszą ochronę środowiska.

14. DATA ZATWIERDZENIA LUB OSTATNIEJ ZMIANY TEKSTU ULOTKI

Do wypełnienia narodowo

15. INNE INFORMACJE

Właściwości farmakodynamiczne

Linkomycyna jest antybiotykiem linkozamidowym wywodzącym się ze *Streptomyces lincolnensis*, który hamuje syntezę białek. Linkomycyna wiąże się z podjednostką 50S rybosomu bakterii, blisko centrum transferu białka i zaburza proces wydłużania łańcucha peptydowego poprzez hamowanie formowania podjednostki 50S rybosomu i nasilanie odłączania peptydylo- tRNA od rybosomów. Linkomycyna jest aktywna wobec bakterii gram-dodatnich, niektórych beztlenowych bakterii gram-ujemnych (takich jak *Brachyspira hyodysenteriae*) i mykoplazmom. Ma niewielki wpływ lub nie wykazuje działania na bakterie gram-ujemne jak np. *Escherichia coli*.

Ponieważ linkozamidy są generalnie określane jako czynniki bakteriostatyczne, ich aktywność jest uzależniona od wrażliwości organizmów oraz koncentracji antybiotyku. Linkomycyna może być zarówno bakteriobójcza jak i bakteriostatyczna.

Odporność na linkomycynę jest często powiązana z czynnikami plazmidowymi (gen *erm*) kodującymi metylazy modyfikujące miejsce wiązania rybosomu i często powodującymi odporność krzyżową na inne aminoglikozydy z grupy MLSb. Jednakże przeważającym mechanizmem u *B. Hyodysenteriae* i mykoplazm jest zmiana miejsca wiązania poprzez mutacje (odporność chromosomalna).

Odporność na linkomycynę za pośrednictwem pomp lub dezaktywacji enzymów została również wykazana.

Często występuje pełna odporność krzyżowa pomiędzy linkomycyną i klindamycyną.

Odporność na linkomycynę może łatwo roziwnąć się u *B. hyodysenteriae* i większość niezależnych badań wykazało spadek wrażliwości *in vitro*.

Spektynomycyna

Spektynomycyna jest antybiotykiem z grupy aminocyklitoli, otrzymanym ze *Streptomyces spectabilis*. Posiada aktywność bakteriostatyczną i jest aktywna wobec *Mycoplasma* spp. i niektórym bakteriom gram-ujemnym jak np. *E. coli*.

Mechanizm dzięki któremu spektynomycyna podana doustnie działa na patogeny na poziomie układowym pomimo słabego wchłaniania nie jest w pełni wyjaśniony i może być częściowo uzależniony od pośredniego działania na florę jelita lub działania metabolitów.

Chromosomalna jednostopniowa mutacja powodująca wysoki poziom odporności na spektynomycynę rozwija się u wielu bakterii jelitowych (np. *E. coli*). Odporność plazmidowa jest rzadsza. Szczepy z odpornością chromosomalną nie wykazują odporności krzyżowej z aminoglikozydami.

U *E. coli* i *Salmonella* spp rozkład MIC okazuje się być dwumodalny, ze znaczącą liczbą szczepów wykazujących wysokie wartości; może to częściowo odnosić się do naturalnej (wrodzonej) odporności,

Badania *in vitro* podobnie jak badania klinicznej skuteczności wykazują, że połączenie linkomycyna-spektynomycyna jest skuteczne wobec *Lawsonia intracellularis*.

Z powodu technicznych ograniczeń wrażliwość *Lawsonia intracellularis* jest trudna do badania *in vitro* a dane dotyczące poziomu odporności u tego gatunku są niewystarczające.

Właściwości farmakokinetyczne

Linkomycyna

U świń linkomycyna jest szybko absorbowana po podaniu doustnym. Pojedyncze podanie doustne chlorowodoru linkomycyny na poziomie około 22, 55 i 100 mg/kg masy ciała u świń, skutkowało w obecności linkomycyny w surowicy, wykrywanym 24-36 godzin po podaniu. Szczyt poziomu w surowicy był obserwowany 4 godziny po podaniu. Podobne rezultaty obserwowano po podaniu pojedynczej dawki doustnej 4,4 oraz 11,0 mg/kg masy ciała u świń. Obecność była wykrywana przez 12 do 16 godzin ze szczytem poziomu osiąganym w 4 godzinie. Pojedyncza dawka doustna 10 mg/kg masy ciała u świń była podawana w celu określenia biodostępności. Wchłanianie po podaniu doustnym zostało określone na poziomie $53\% \pm 19\%$.

Powtarzane podawanie u świń w dawce 22 mg linkomycyny/kg masy ciała dziennie przez 3 dni nie powodowało akumulacji linkomycyny u tego gatunku, a poziom antybiotyku nie był wykrywany w surowicy 24 godziny po podaniu.

Badania farmakokinetyki linkomycyny u świń pokazały, że linkomycyna jest biodostępna po podaniu dożylnym, domięśniowym lub doustnym. Średni okres półtrwania w przypadku eliminacji po podaniu każdą z dróg podania wynosi 2,82 godziny u świń.

U kur leczonych produktem „nazwa produktu (do wypełnienia narodowo)” 222 mg/g + 444,7 mg/g, proszek do podania w wodzie do picia dla świń i kur podawanym w wodzie do picia na poziomie docelowym 50 mg/kg masy ciała przy całkowitej aktywności (przy stosunku 1:2 linkomycyna:spektynomycyna) przez siedem kolejnych dni, $C_{\max}$ po pierwszym podaniu wody leczniczej było określone na poziomie 0,0631 µg/ml. $C_{\max}$ osiągnęto po 4 godzinach od podania wody z produktem leczniczym.

Spektynomycyna

Badania przeprowadzone u wielu gatunków zwierząt wykazały, że spektynomycyna osiąga ograniczoną absorpcję z jelit (mniej niż 4-7%) po podaniu doustnym. Spektynomycyna wykazuje małą tendencję do wiązania z białkami i jest słabo rozpuszczalna w tłuszczach.

Niektóre wielkości opakowań mogą nie być dostępne w obrocie.

W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego, należy kontaktować się z podmiotem odpowiedzialnym.