

Anexa I

Lista numelor, formelor farmaceutice, concentrațiilor produselor medicinale veterinare, speciile animale, căile de administrare, aplicanții/deținătorii autorizațiilor de comercializare în Statele Membre

State Membre EU/EEA	Detinator al Autorizatiei de comercializare	Nume	INN	Concentratie	Forma farmaceutica	Speciile animale	Calea de administrare
Austria	Pfizer Corporation Austria 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	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini	Orala
Belgia	Pfizer Animal Health s.a. 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	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini	Oralaa
Bulgaria	Pfizer Animal Health MA EEIG, Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Marea Britanie	Линко-Спектин 100 растворим 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	Pulbere pentru solutie orala	Porci-pasari-gaini pui si curcani	Orala
Cipru	Pfizer Hellas AE L. Mesogion 243 15451, N. Psichico Athens Grecia	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere pentru solutie orala	Gaini	Orala
Republica Ceha	Pfizer s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Republica Ceha	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycine and 66.7 g spectinomycine per 150 g	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini	Orala
Danemarca	Pfizer Oy Animal Health Tietokuja 4, FI 00330 Helsinki Finlanda	Linco-spectin Vet	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere pentru solutie orala in apa de baut	Porci Gaini	Orala

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	Pulbere pentru solutie orala	Porci Pasari (broileri)	Orala
Franța	Pfizer Holding France 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Franța	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere pentru solutie orala	Porci	Orala
Germania	Pharmacia GmbH Linkstr. 10 D-10785 Berlin Germania	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	Pulbere	Porci Gaini (broiler, puicute) Curcani	Orala
Grecia	Pfizer Hellas AE L. Mesogion 243 15451, N. Psichico Athens Grecia	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere pentru solutie orala	Gaini (broileri)	Orala
Ungaria	Pfizer Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Ungaria	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	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini Curcani	Orala
Irlanda	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, 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	Pulbere pentru solutie orala galben pal pana la cafeniu deschis	Porci Gaini (neouatoare)	Porci: Linco- Spectin 100 Pulbere Solubila este administrat in apa de baut . O solutie proaspata trebuie pregatita in fiecare zi. Pasari: Pentru dosaj in apa de baut

Italia	PFIZER ITALIA SRL Via Valbondione, 113 00188 Roma Italia	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	Pulbere pentru solutie orala in apa de baut	Porci Gaini	Orala
Letonia	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Marea Britanie	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere solubila pentru solutie orala	Porci Gaini	Orala
Lituania	Pfizer Manufacturing Belgium NV/SA, Rijksweg 12, B-2870 Puurs Belgia	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Pulbere solubila	Porci Gaini (neouatoare)	Orala
Luxemburg	Pfizer Animal Health s.a. 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	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini	Orala
Olanda	Pfizer Animal health Rivium Westlaan 142, 2909 LD Capelle a/d IJssel, Olanda	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere orala	Porci Gaini, fara oua pentru consumul uman	orala
Polonia	Pfizer Trading Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Polonia	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	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini Curcani Rate Porumbei	Orala
Portugalia	Laboratórios Pfizer, 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	Pulbere orala	Porci pasari (broileri, puicute si cucani)	Orala

Romania	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Marea Britanie	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere solubila	Porci Gaini Curcani	Orala
Slovakia	Pfizer s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Republica Ceha	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini	Orala
Slovenia	Pfizer Luxembourg SARL 51 Avenue J.F. Kennedy L-1855 Luxemburg	LINCO SPECTIN 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Lincomycin, Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini	Orala
Spania	PFIZER S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Spania	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere orala	Porci Gaini	Orala
Marea Britanie	Pfizer Ltd Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Marea Britanie	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Pulbere pentru solutie orala	Porci Gaini	Porci: pentru administrare in apa de baut. Pasari: pentru administrare ca sursa unica ia apa de baut pana la cosumare, urmata de o apa nemedicamentata pana la sfarsitul zilei,daca este necesar.

Anexa II

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea rezumatului
caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului**

Rezumat general al evaluării științifice pentru Linco-Spectin 100 și denumirile asociate (vezi Anexa I)

1. Introducere

Linco-Spectin 100 este o pulbere pentru soluție orală care conține 33,3 g de lincomicină (sub formă de clorhidrat de lincomicină) și 66,7 g de spectinomycină (sub formă de sulfat de spectinomycină) în fiecare ambalaj de 150 g. Lincomicina este un antibiotic lincosamic, înrudit îndeaproape cu antimicrobienele din grupul macrolidelor și streptograminei B. Medicamentul inhibă sinteza proteinelor legându-se de subunitatea ribozomală 50S a bacteriilor. Este în principal activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive și anaerobe obligatorii și împotriva micoplasmelor. Lincomicina are o bună distribuție tisulară și se știe că determină concentrații intracelulare mari. Spectinomycină este clasificată drept antibiotic aminociclitol, care este înrudit îndeaproape cu aminoglicozidele; aceasta inhibă sinteza proteinelor prin legarea la subunitatea ribozomală 30S. Spectrul de activitate al spectinomycinei include micoplasme, bacterii aerobe Gram-negative și coci Gram-pozitivi. Spectinomycină se absoarbe în cantitate redusă la nivelul tractului gastrointestinal și nu traversează cu ușurință membranele celulare.

La 28 septembrie 2012, Belgia a trimis CVMP/Agenciei Europene pentru Medicamente o notificare de sesizare în temeiul articolului 34 alineatul (1) din Directiva 2001/82/CE, astfel cum a fost modificată, pentru Linco-Spectin 100 și denumirile asociate. Belgia a înaintat sesizarea din cauza deciziilor naționale divergente care au fost adoptate de statele membre ale Uniunii Europene (UE), decizii care au dat naștere la discrepanțe în informațiile referitoare la produs pentru Linco-Spectin 100 și denumirile asociate.

Principalele domenii de dezacord în informațiile existente referitoare la produs se referă la:

- speciile țintă;
- indicații;
- doze;
- perioade de așteptare.

2. Discutarea datelor disponibile

Porci

Indicația pentru dizenteria porcină cauzată de *Brachyspira hyodysenteriae* și de agenții patogeni asociați a fost fundamentată printr-o evaluare a datelor de sensibilitate *in vitro* din literatura de specialitate și din studiile proprietare vechi, printr-un sondaj recent efectuat în vederea determinării concentrației minime inhibitorii (CMI) pentru *B. hyodysenteriae* și prin studii clinice vechi.

Datele de sensibilitate *in vitro* din literatura de specialitate și din studiile proprietare vechi arată că intervalul general de concentrații minime inhibitorii (CMI) ale lincomicinei pentru *B. hyodysenteriae* este foarte larg și că valorile CMI₅₀ și CMI₉₀ la această populație sunt mari. În noul sondaj de determinare a valorilor CMI, efectuat în Belgia, în care au fost utilizate 25 de izolate, s-a obținut un interval de valori CMI ale lincomicinei-spectinomycinei de 1:2 până la 32:64 μg/ml, cu CMI₅₀ de 16:32 și CMI₉₀ de 32:64 μg/ml. Aceasta reflectă dobândirea rapidă de către bacterie a determinanților de rezistență. Pringle *et al.* (2012)¹ au propus o limită de separație epidemiologică de >1 μg/ml pentru lincomicină, pe baza căreia 90 până la 100 % dintre izolate să fie clasificate drept „rezistente *in vitro*”. Din aceste motive, cu toate că datele disponibile nu indică nicio evoluție negativă în timp, nu ar putea fi exclus ca

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.

rezultatele obținute în studiile clinice vechi, care au fost efectuate în perioada de dezvoltare a produsului, să nu reflecte eficacitatea clinică în focarele actuale de dizenterie porcină. Cu toate acestea, nu a fost stabilit cu exactitate niciun punct de referință clinic, iar datele furnizate par să indice că sensibilitatea *in vitro* nu a fost corelată cu eficacitatea clinică. Nu au fost furnizate date clinice recente care să justifice această afirmație. Discrepanța ar putea fi legată de faptul că diverse bacterii enterice pot să contribuie la patogenizarea bolii și eficacitatea ar putea fi obținută în cazul tulpinilor cu valori CMI relativ mari datorită concentrației mari de produs antimicrobian la nivelul intestinului. Spectinomycină nu are niciun efect clinic semnificativ împotriva *B. hyodysenteriae*. Deținătorul autorizației de punere pe piață presupune că spectinomycină ar putea avea un efect împotriva agenților patogeni asociați cu dizenteria porcină; cu toate acestea, un astfel de efect nu a fost demonstrat formal *in vivo* pe agenții patogeni specifici.

Datele de sensibilitate *in vitro* pentru *Escherichia coli* și *Salmonella* nu au fost obținute la nivel extensiv, însă, printre acestea, au existat date provenite dintr-un sondaj paneuropean de determinare a CMI efectuat recent în conformitate cu BPL (bunele practici de laborator), care a implicat 100 de izolate de *E. coli* și 100 de izolate de *Salmonella* din cazuri clinice. În acest studiu, intervalul CMI s-a situat între 4:8 µg/ml și ≥256:512 µg/ml, cu valori mari ale CMI₉₀ de >256 µg/ml pentru spectinomycină și cu o distribuție aparent bimodală. Aceasta indică o rată semnificativă a rezistenței la nivel ridicat, deși nu a fost stabilit în mod clar niciun punct de referință clinic. Acest aspect ar putea fi legat parțial de rezistența naturală a speciilor bacteriene respective.

Eficacitatea clinică a schemei de dozare propuse de 10 mg/kg de greutate corporală (g.c.) timp de 7 zile în tratamentul dizenteriei porcine a fost susținută prin două studii efectuate în duplicat, în condiții de laborator, și prin două studii clinice de teren. Acestea nu au fost efectuate în conformitate cu BPL sau BPC (bunele practici clinice), iar afecțiunea clinică și bacteriologică vizată nu a fost bine definită în rapoartele studiilor. De asemenea, într-unul din studiile de teren, afecțiunea vizată a fost o infecție enterică și respiratorie mixtă, care a implicat *Salmonella* și *Mycoplasma*, care este doar slab relevantă pentru indicația invocată. S-a demonstrat, de asemenea, că asocierea lincomicină-spectinomycină prezintă o eficacitate superioară față de cea a utilizării fiecărei substanțe active în monoterapie. Cu toate că, în cadrul studiilor respective, dozele au fost exprimate sub formă de concentrații în apa de băut, astfel încât dozele reale exprimate în mg/kg de greutate corporală puteau doar să fie estimate, estimările au fost considerate suficient de apropiate de schema terapeutică recomandată. În plus, schema de dozare armonizată este cea recomandată în marea majoritate a statelor membre.

Având în vedere toate datele, CVMP a considerat că această indicație poate fi menținută.

Pentru a susține indicația pentru enteropatie proliferativă cauzată de *Lawsonia intracellularis*, au fost prezentate o evaluare din literatura de specialitate a datelor de sensibilitate *in vitro*, precum și două studii clinice mai vechi privind eficacitatea.

Rezultatele obținute din datele CMI din literatura de specialitate, care se referă doar la câteva izolate, indică în general valori ale CMI mari atât pentru lincomicină, cât și pentru spectinomycină. Nu există niciun punct de referință clinic stabilit.

În cadrul unui studiu de expunere efectuat în conformitate cu BPL, porcii au fost tratați cu doza recomandată de 10 mg/kg de greutate corporală, care însă a fost administrată timp de 21 de zile, în loc de 7 zile. Asocierea a demonstrat efecte benefice în ceea ce privește reducerea leziunii și obiectivele zootehnice, iar răspândirea bacteriilor a fost complet oprită. Asocierea de substanțe active a avut un rezultat superior în comparație cu utilizarea lincomicinei în monoterapie. Într-un studiu de teren, multicentric, efectuat în conformitate cu BPC, porcii au fost tratați cu respectarea recomandărilor, iar administrarea medicamentului Linco-Spectin 100 timp de 7 și 14 zile a fost eficace în tratamentul ileitei la porci; nu a existat niciun beneficiu în tratamentul porcilor cu ileită, administrat pe o perioadă mai mare de 7 zile.

Deși numărul redus de date disponibile indică faptul că activitatea *in vitro* a substanțelor active împotriva *L. intracellularis* este slabă, având în vedere utilizarea bine stabilită a produsului pe teritoriul UE și faptul că rapoartele de farmacovigilență nu prezintă raportări privind lipsa eficacității, se poate afirma că situația clinică nu este corelată în mod direct cu eficacitatea clinică a produsului. Aceasta se poate datora acțiunilor asociate intracelulare și extracelulare ale lincomicinei și, respectiv, ale spectinomisinei. Mai mult, *L. intracellularis*, ca și *Brachyspira* spp. și alte microorganisme prezente în mod atipic în intestin, depinde probabil de afecțiunile determinate de alte bacterii la nivelul intestinului.

Având în vedere toate datele, CVMP a considerat că această indicație poate fi acceptată.

Perioada de așteptare propusă de 0 zile a fost susținută adecvat prin datele unui studiu referitor la eliminarea reziduurilor, în care porcii au fost tratați prin utilizarea schemei de dozare armonizate propuse de 10 mg/kg de greutate corporală și pe zi timp de 7 zile, această perioadă de așteptare fiind considerată acceptabilă de CVMP.

Ținând cont de obiectul acestei proceduri de sesizare în conformitate cu articolul 34, indicația propusă pentru *L. intracellularis* la porci a fost considerată acceptabilă. În ceea ce privește *B. hyodysenteriae*, inclusiv punctele menționate deja, au fost identificate mai multe aspecte:

- toți autorii contemporani par să fie de acord că există o rezistență generalizată a *B. hyodysenteriae* la lincomicină, deși nu este disponibil niciun punct de referință clinic și nu se cunoaște gradul de rezistență din punct de vedere clinic a tulpinilor care determină valori crescute ale CMI;
- nu există niciun studiu clinic nou, niciun studiu de teren și nicio publicație care să demonstreze eficacitatea asocierii lincomicină-spectinomisină împotriva focarelor actuale de dizenterie porcină și pe baza schemelor actuale de dozare aprobate.

Cu toate acestea, CVMP a considerat că indicația pentru *B. hyodysenteriae* trebuie menținută, ținând cont de obiectul acestei proceduri de sesizare în conformitate cu articolul 34.

Totuși, la punctul 4.4. Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), trebuie inclusă o atenționare clară referitoare la posibilitatea de eșec al tratamentului din cauza tulpinilor rezistente clinic de *B. hyodysenteriae* și Enterobacteriaceae asociate (*E. coli*). De asemenea, la punctul 5.1. Proprietăți farmacodinamice, trebuie adăugate informațiile referitoare la sensibilitatea generalizată redusă a *B. hyodysenteriae* și la distribuția bimodală a *E. coli*. De asemenea, informațiile privind lipsa datelor referitoare la dezvoltarea rezistenței *L. intracellularis* trebuie incluse în punctele menționate mai sus din cadrul RCP.

Pui

Indicația pentru tratamentul bolii respiratorii cronice (BRC) asociate cu *Mycoplasma gallisepticum* și *E. coli* a fost susținută prin două sondaje recente de determinare a CMI și prin date mai vechi din literatura de specialitate referitoare la CMI. În plus, pe lângă studiile clinice vechi, experimentale și de teren, privind eficacitatea, a fost prezentat un studiu proprietar recent de expunere, în care a fost utilizat un număr total de 210 pui pentru testarea eficacității produsului împotriva infecțiilor induse cu *E. coli* și/sau *M. gallisepticum*.

Toate referirile la tratamentul profilactic au fost eliminate din RCP-ul armonizat propus, fapt confirmat de CVMP.

Printre datele de sensibilitate *in vitro* referitoare la *M. gallisepticum*, a fost efectuat un nou sondaj de determinare a CMI pentru lincomicină-spectinomisină (în raport de 1:2) pe 60 de izolate, datele obținute indicând un interval al CMI de [0,25:0,5 – 8:16 μg/ml] și valori ale CMI₅₀/CMI₉₀ de 0,5:1 și, respectiv, de 2:4 μg/ml. În general, ținând cont, de asemenea, de datele mai vechi din literatura de specialitate, de intervalele relativ restrânse ale CMI și de valorile mici ale CMI₅₀ și CMI₉₀, precum și de

distribuția monomodală, toate aceste date indică un nivel scăzut de rezistență care nu pare să evolueze. Asocierea substanțelor active ar putea avea un efect sinergic la *Mycoplasma*, însă importanța clinică a acestui aspect nu a fost investigată.

Un sondaj paneuropean de determinare a CMI efectuat de curând pentru *E. coli*, care a implicat 67 de izolate de la pui și 33 de izolate de la curcani, a demonstrat un interval larg al CMI (între 2:4 și $\geq 256:512$ $\mu\text{g/ml}$), o valoare mare a CMI₉₀ pentru spectinomycină (256 $\mu\text{g/ml}$) și o distribuție bimodală. În total și având în vedere, de asemenea, datele mai vechi din literatura de specialitate, a fost sugerată o rată de apariție a rezistenței clinice de cel puțin 10 %. Aceasta s-ar putea datora în parte rezistenței naturale. Totuși, nici în acest caz nu s-a stabilit vreun punct de referință clar. Nu există nicio dovadă că această situație evoluează.

Din proprietățile farmacocinetice ale spectinomycinei se știe că doar cantități neglijabile de substanță se absorb din intestin și că, în orice caz, valorile plasmatiche ale substanței din sânge nu ajung la concentrațiile CMI la nivelul tractului respirator în urma administrării pe cale orală la pui; în plus, spectinomycina este polară și nu traversează repede membranele celulare pentru a se distribui în compartimentul intracelular. Pe baza testelor *in vitro*, a fost emisă ipoteza că, la nivel intestinal, s-a format un metabolit sau un produs de degradare al spectinomycinei, care a putut să ajungă la locul infecției și să interfereze cu aderarea *E. coli* la mucoasele țesuturilor respiratorii, însă această ipoteză nu a fost validată (Goren *et al.*, 1988)². Prin urmare, situația privind valoarea asocierii substanțelor față de valoarea utilizării unui produs în monoterapie (de exemplu, lincomycină) pentru această indicație este ambiguă.

Mai multe studii vechi de expunere efectuate în laborator au demonstrat eficacitatea asocierii pe baza inoculărilor experimentale cu *Mycoplasma spp.* și/sau *E. coli* la pui. Eficacitatea asocierii a părut să fie mai bună decât cea a utilizării lincomycinei în monoterapie și ușor superioară față de eficacitatea utilizării spectinomycinei în monoterapie. Cu toate acestea, schemele de dozare utilizate au fost foarte neclare și este posibil să se situeze între doza propusă, de 50 mg/kg de greutate corporală pe zi, și doza maximă aprobată, de 150 mg/kg de greutate corporală. În cadrul unui studiu de expunere recent furnizat, efectuat în conformitate cu BPC, s-a demonstrat că produsul utilizat la doza de 50 mg/kg și pe zi, timp de 7 zile, a prezentat eficacitate în reducerea semnelor clinice și a leziunilor asociate cu infecțiile cu *E. coli* și/sau *M. gallisepticum* induse experimental la pui, deși rata de reizolare a bacteriilor a fost mare – și reducerea acesteia nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic pentru *E. coli* – iar valorile CMI pentru tulpinile de infectare s-au situat la limita inferioară a intervalului determinat în sondajele CMI. Acest studiu a fost singurul care a demonstrat formal beneficiul dozei de 50 mg/kg de greutate corporală, iar expunerea obținută a fost doar ușoară până la moderată, fără a se observa mortalitate.

În general, alte studii de teren mai vechi au utilizat, într-o primă etapă, o schemă de dozare de 150 mg/kg de greutate corporală, urmată, într-o a doua etapă, de administrarea unei scheme de dozare de 50 mg/kg de greutate corporală; aceste studii au fost considerate puțin relevante, deoarece se axează pe profilaxia sistematică și pe obiective zootehnice/economice. În general, doza armonizată de 50 mg/kg de greutate corporală este doza minimă aprobată în autorizațiile de punere pe piață la nivel național și cea mai frecventă recomandare pentru utilizare numai în tratament.

Deoarece spectinomycina este slab absorbită la nivelul tractului gastrointestinal și nu traversează repede membranele celulare, eficacitatea sa ar putea fi legată cel puțin în parte de efectele nespecifice asupra florei intestinale sau de efectele unui metabolit.

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

În plus, s-a observat faptul că produsul a fost utilizat pe termen lung și că, în datele de farmacovigilență, nu au existat raportări privind lipsa eficacității.

Perioada de așteptare este susținută printr-un studiu în care puii au fost tratați cu o doză de 500 mg/kg de greutate corporală în cursul primei lor săptămâni de viață și cu o doză de 60 mg/kg în timpul celei de-a treia săptămâni de viață; urmărirea eliminării reziduurilor a fost realizată numai după a doua etapă a schemei de dozare. CVMP consideră că perioada de așteptare propusă de 5 zile este suficientă atunci când puii sunt tratați prin utilizarea schemei de dozare armonizate propuse, de 50 mg/kg de greutate corporală pe zi, timp de 7 zile.

În urma unei evaluări generale în contextul armonizării unui produs deja aprobat și din motivele enumerate mai jos, CVMP a considerat că doza de 50 mg/kg de greutate corporală, timp de 7 zile, poate fi acceptată ca doză armonizată la pui:

- Utilizarea unei doze de 50 mg/kg de greutate corporală este recomandarea cea mai frecventă pentru „tratament” în RCP-urile în cauză. În alte câteva RCP-uri, doza este exprimată prin concentrația medicamentului în apa de băut, care reprezintă aproximativ 50 mg/kg de greutate corporală pentru o parte semnificativă de animale;
- În studiul clinic recent furnizat privind eficacitatea, produsul a determinat în mod cert ameliorarea semnelor clinice ale BRC și a redus amploarea invaziei bacteriene. Acesta a fost singurul studiu disponibil în care s-a demonstrat în mod clar că doza de 50 mg/kg de greutate corporală este benefică în contextul unui tratament, deși expunerea a fost destul de ușoară (de exemplu, nu s-a înregistrat mortalitate);
- Rezistența la compușii în cauză din bacteriile vizate nu indică nicio evoluție nefavorabilă în decursul timpului și niciun motiv de îngrijorare mai mare față de alți compuși utilizați în mod similar;
- Ar putea interveni o situație cu efect negativ prin trecerea la utilizarea altor molecule considerate mai importante pentru sănătatea publică (de exemplu, fluorochinolonele) în cazul în care indicația de utilizare a produsului la pui este eliminată.

Prin urmare, CVMP a considerat că indicația la pui trebuie menținută; cu toate acestea, trebuie adaptată după cum urmează: „Pentru tratamentul și prevenirea BRC cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și *E. coli*, care sunt asociate cu o rată scăzută a mortalității. Prezența bolii la efectivul de pui trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului.”

3. Evaluarea raportului beneficiu-risc

Introducere

Această evaluare a raportului beneficiu-risc se efectuează în contextul articolului 34 din Directiva 2001/82/CE, care, în prezenta procedură, are ca scop armonizarea condițiilor autorizăției de punere pe piață pentru produsul Linco-Spectin 100 (și denumirile asociate) în cadrul UE. Sesizarea conduce la armonizarea completă a informațiilor referitoare la produs. Această evaluare pune accentul pe aspecte privind armonizarea care pot modifica raportul beneficiu-risc.

Linco-Spectin 100 (și denumirile asociate) este o pulbere pentru administrare în apa de băut, care conține substanțele active lincomicină (222 mg/g) și spectinomycină (444,7 mg/g). Medicamentul a fost autorizat în 24 de state membre ale UE. Prima autorizație de punere pe piață a fost acordată în anul 1972.

Evaluarea beneficiilor

Beneficii directe

Porci

Produsul este utilizat de mai multe decenii în numeroase state membre ale UE în indicațiile propuse (dizenterie porcină și enteropatie proliferativă), pe baza spectrelor de activitate complementară a lincomicinei și spectinomicinei în combaterea agenților patogeni primari *B. hyodysenteriae* și *L. intracellularis* și în combaterea agenților patogeni enterici posibil asociați, cum ar fi *E. coli*.

Eficacitatea clinică în combaterea dizenteriei porcine prin utilizarea unei scheme de dozare apropiate de schema armonizată recomandată de 10 mg/kg de greutate corporală timp de 7 zile este susținută de studii clinice de laborator și de teren mai vechi, în pofida faptului că acestea nu sunt în conformitate cu BPL sau BPC, iar criteriile clinice și bacteriologice care trebuie incluse nu sunt întotdeauna definite cu exactitate în rapoartele studiilor. S-a demonstrat că lincomicina și spectinomicina în asociere sunt mai eficace decât dacă sunt administrate ca substanțe separate în monoterapie.

Eficacitatea clinică în combaterea enteropatiei proliferative este demonstrată printr-un studiu de laborator efectuat în conformitate cu BPL și printr-un studiu de teren, multicentric, efectuat în conformitate cu BPC, excepție făcând studiul de laborator în care animalele au fost tratate timp de 21 de zile. S-a demonstrat că asocierea substanțelor a fost superioară utilizării lincomicinei în monoterapie. În studiul de expunere, infecția bacteriană a părut să fie eradicată.

Datele din literatura de specialitate arată că sensibilitatea scăzută a *B. hyodysenteriae* ar putea fi depășită într-o anumită măsură prin atingerea unor concentrații mari de produs la locul infecției. În pofida activității *in vitro* slabe a substanțelor active împotriva *L. intracellularis*, asocierea substanțelor active ar putea fi eficace datorită acțiunii intracelulare și extracelulare asociate a lincomicinei și, respectiv, a spectinomicinei. În plus, eficacitatea ar putea fi influențată de afecțiunile cauzate de diverse bacterii enterice asociate, la nivelul intestinului.

Rapoartele de farmacovigilență nu au raportat lipsa eficacității Linco-Spectin 100 în indicațiile armonizate recomandate la porci.

Pui

La pui, produsul este deja indicat în numeroase state membre ale UE pentru tratamentul BRC asociate cu *Mycoplasma* și/sau *E. coli*. Recomandarea de dozare cea mai frecventă pentru tratament este de 50 mg/kg de greutate corporală pe zi; într-un număr mic de RCP-uri, recomandarea este de 150 mg/kg de greutate corporală, iar în altele este recomandată numai concentrația de medicament în apă, ceea ce corespunde cu aproximativ 50 mg/kg de greutate corporală.

Deși mecanismul de acțiune la nivel sistemic al spectinomicinei administrate pe cale orală nu este clarificat, se pare că beneficiul clinic al acesteia și beneficiul asocierii sunt demonstrate în câteva studii de expunere de laborator mai vechi; cu toate acestea, schemele de dozare aplicate în aceste studii pot doar să fie estimate și se situează probabil între doza armonizată de 50 mg/kg de greutate corporală pe zi și doza maximă aprobată de 150 mg/kg de greutate corporală pe zi. Studiile de teren mai vechi au fost efectuate în contextul profilaxiei sistematice și au utilizat scheme de dozare în două etape; condițiile studiilor respective nu asigură susținerea dozei propuse de 50 mg/kg de greutate corporală.

Într-un studiu de expunere recent furnizat, efectuat în conformitate cu BPC, s-a demonstrat că produsul utilizat la doza de 50 mg/kg de greutate corporală pe zi timp de 7 zile prezintă eficacitate în reducerea semnelor clinice, a leziunilor și în reizolarea bacteriologică asociată infecțiilor experimentale cu *E. coli* și/sau cu *M. gallisepticum* la pui, deși rata de reizolare bacteriană a fost mare, având o reducere semnificativă din punct de vedere nestatistic în cazul *E. coli*, iar valorile CMI pentru tulpinile

de infectare au fost mici în comparație cu majoritatea tulpinilor de teren. Acest studiu este singurul care demonstrează formal beneficiul dozei de 50 mg/kg de greutate corporală, iar expunerea obținută a fost doar ușoară până la moderată, fără a se observa mortalitate.

Rapoartele de farmacovigilență nu au raportat lipsa eficacității Linco-Spectin 100 în indicația armonizată propusă la pui.

Beneficii indirecte

În special în bolile respiratorii la pui, disponibilitatea Linco-Spectin 100 ar putea să limiteze utilizarea altor antimicrobiene considerate mai importante pentru sănătatea animalelor și oamenilor, de exemplu, fluorochinolonele.

Evaluarea riscurilor

Întrucât schemele de dozare recomandate de CVMP nu au fost mărite, iar indicațiile nu au fost extinse în ceea ce privește indicațiile aprobate în majoritatea RCP-urilor, evaluarea toleranței la speciile țintă nu prezintă aspecte noi. Studiile vechi privind toleranța sunt disponibile pentru porci, pui și curcani. RCP continuă să reflecte toleranța în mod adecvat în textele armonizate la punctele 4.5 (i) Precauții speciale pentru utilizare la animale, 4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate) și 4.10 Supradozaj.

De asemenea, întrucât schemele de dozare și indicațiile nu au fost extinse, nu se efectuează nicio modificare în evaluarea siguranței utilizatorului.

Siguranța consumatorului continuă să fie garantată prin perioadele de așteptare armonizate recomandate de 0 zile la porci și de 5 zile la pui.

Schemele de dozare armonizate recomandate nu conduc la o expunere crescută a mediului la substanțele active.

Rezistența posibilă generată de utilizarea lincomicinei la animale poate avea un impact negativ asupra sănătății animalelor, inclusiv prin rezistența încrucișată cu macrolidele. Rezistența împotriva macrolidelor și lincozamidelor a apărut la agenții patogeni ai animalelor și este frecvent întâlnită la unele specii. În cadrul speciei *Brachyspira hyodysenteriae*, aproape toate izolatele sunt rezistente cel puțin în ceea ce privește sensibilitatea *in vitro* de tip sălbatic. Prin urmare, chiar dacă datele furnizate de literatura de specialitate nu indică nicio evoluție în timp, nu poate fi exclus ca rezultatele obținute în studiile clinice vechi efectuate în perioada de dezvoltare a produsului să nu reflecte eficacitatea clinică în focarele actuale de dizenterie porcină.

Cu toate că acest risc nu a fost evaluat în condiții lipsite de ambiguitate, posibilitatea impactului asupra sănătății oamenilor prin intermediul rezistenței încrucișate la clindamicină și la alte substanțe din grupul macrolidelor, lincozamidelor și streptograminelor (MLS) este o realitate. Bacteriile prezente în organismul uman și animal au în comun aceiași determinanți ai rezistenței. Rezistența poate fi un motiv de îngrijorare direct atunci când afectează agenții patogeni zoonotici, cum ar fi *Campylobacter* și *Enterococcus*, sau poate fi transferată orizontal la agenții patogeni umani prin intermediul elementelor genetice mobile. Antimicrobienele care combat MLS sunt enumerate de OMS (AGISAR, 2009)³ ca fiind deosebit de importante în tratamentul anumitor infecții zoonotice la oameni (cum ar fi infecțiile cauzate de *Campylobacter*).

Managementul riscurilor sau măsuri de reducere la minimum a riscurilor

Riscul potențial de dezvoltare a rezistenței, care ar putea avea un impact negativ asupra eficacității produsului și asupra sănătății generale a animalelor și oamenilor, trebuie limitat prin:

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

- restricționarea indicațiilor la cele care sunt susținute în mod adecvat prin date privind eficacitatea;
- eliminarea tuturor recomandărilor pentru utilizarea profilactică;
- includerea în RCP a informațiilor privind statusul de rezistență și a atenționărilor referitoare la utilizarea cu prudență în ceea ce privește rezistența, la punctele 4.4. Atenționări speciale pentru fiecare specie țintă, 4.5 (i) Precauții speciale pentru utilizare la animale și 5.1 Proprietăți farmacodinamice.

Evaluarea raportului beneficiu-risc

Ca urmare a evaluării datelor disponibile, CVMP a considerat că raportul beneficiu-risc pentru porci ca specie țintă rămâne pozitiv. Impactul posibil asupra eficacității clinice a nivelului de rezistență *in vitro* ridicat evidențiat la *B. hyodysenteriae* nu a fost evaluat în studii clinice recente; cu toate acestea, în contextul acestei proceduri de sesizare în conformitate cu articolul 34, prin care se urmărește armonizarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru un produs care a fost deja aprobat, s-a considerat că indicația nu trebuie eliminată pe această bază.

La pui, pentru a reflecta faptul că, în cadrul singurului studiu în care a fost demonstrată formal eficacitatea dozei de 50 mg/kg în combaterea semnelor clinice ale BRC și a leziunilor, expunerea a fost ușoară până la moderată, fără a se înregistra mortalitate, a fost propusă modificarea indicației după cum urmează:

„Pentru tratamentul și prevenirea bolii respiratorii cronice (BRC) cauzate de *Mycoplasma gallisepticum* și *Escherichia coli*, asociate cu o rată scăzută a mortalității.

Prezența bolii în efectivul de pui trebuie stabilită înainte de utilizarea produsului”.

Raportul general beneficiu-risc al produsului pentru utilizarea la porci și pui a fost considerat pozitiv sub rezerva modificărilor recomandate în informațiile referitoare la produs (vezi Anexa III).

Motive pentru modificarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului

Întrucât

- CVMP a considerat că domeniul de aplicare al procedurii de sesizare a constat în armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului, etichetării și prospectului;
- CVMP a evaluat rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață și a analizat toate datele prezentate în ansamblu;

CVMP a recomandat modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru Linco-Spectin 100 și denumirile asociate (vezi Anexa I) pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul sunt stabilite în Anexa III.

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea> 222 mg/g + 444.7 mg/g pulbere solubilă pentru prepararea de soluții pentru administrare orală la porci și pui de găina.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanțe active:

Lincomicină (ca lincomicină hidroclorhidrică)	222 mg/g
Spectinomycină (ca spectinomycină sulfat)	444.7 mg/g

Excipiente:

Pentru lista completa de excipienti a se vedea secțiunea 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere solubilă folosită în apă de băut.

4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

4.1 Specii țintă

Porci și pui de găina.

4.2 Indicații pentru utilizare, cu specificarea speciilor țintă

Porci:

Pentru tratamentul și prevenirea dizenteriei suine cauzate de *Brachyspira hyodysenteria* și pentru tratamentul și prevenirea enteropatiei proliferative porcine cauzate de *Lawsonia Intracellularis* (ileita) și asociată patogenilor enterici (*Escherichia coli*).

Prezența bolii în grupurile de animale trebuie stabilită înainte ca produsul să fie folosit.

Pui de găina:

Pentru prevenirea și tratamentul bolii respiratorii cronice (BRC) cauzată de *Mycoplasma gallisepticum* și *Escherichia coli* și asociată cu o rată a mortalității scăzută.

Prezența bolii în grup trebuie stabilită înainte ca produsul să fie utilizat.

4.3 Contraindicații

Nu utilizați în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la unul din excipienți.

Nu utilizați în caz de disfuncții hepatice.

Nu permiteți accesul iepurilor, rozătoarelor (chinchila, hamsterilor, porcușorilor de guinea), cailor sau rumegătoarelor la apă ce conține lincomicină.

Ingestia de către aceste specii poate determina apariția de afecțiuni gastro-intestinale severe.

Nu se va administra la păsările ce produc ouă destinate consumului uman.

4.4 Atenționări speciale pentru speciile țintă

Pentru *E.coli*, o parte semnificativă a tulpinilor, prezintă valori ridicate de CMI (concentrații minime inhibitorii) împotriva combinației spectinomycină-lincomicină și pot fi clinic rezistente.

Datorita constrangerilor tehnice, susceptibilitatea *L. intracellularis* este dificil de testat *in vitro* si statusul de rezistenta lincomicina-spectinomina la aceste specii lipseste.

4.5 Precauții speciale pentru utilizare

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Rezistenta la lincomicina este foarte raspandita pentru *B. hyodysenteriae* si poate duce la esec terapeutic. O practica clinică este si tratamentul pe baza testarii sensibilitatii bacteriilor izolate de la animal. Daca acest lucru nu este posibil, tratamentul ar trebui sa se bazeze pe informatiile epidemiologice despre sensibilitatea bacteriei tinta, de la nivel local (de ferma/regional).

Utilizarea produsului in afara recomandarilor inscrite in RCP poate creste riscul dezvoltarii bacteriilor rezistente si poate scadea eficacitatea tratamentului cu macrolide datorita potentialului de rezistenta incrucisata.

Utilizarea orala a preparatelor ce contin lincomicina este indicata numai la porcine si gaini. Nu permiteti ca alte animale sa aiba acces la apa medicamentata. Lincomicina poate duce la tulburari severe gastrointestinale la alte specii de animale.

Folosirea repetata sau de lunga durata trebuie evitata îmbunătățind condițiile de management si pacticile de dezinfectie.

Diagnosticul trebuie reconsiderat, daca nu sunt observate imbunatatiri ale starii de sanatate a animalului in decurs de 5 zile.

Animalele bolnave prezinta apetit scazut, de aceea cele grav afectate pot necesita un tratament parenteral.

Acest produs este destinat numai folosirii in apa de baut, fiind necesara dizolvarea acestuia inaintea folosirii.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Pesoanele cu sensibilitate cunoscuta la lincomicina, spectinomina sau faina de soia trebuie sa evite contactul cu acest produs medicinal veterinar. Se va evita inhalarea produsului și contactul cu pielea când se manipulează acest produs. Se vor folosi echipamente de protectie constand in mască de praf (o masca in conformitate cu Standardele Europene EN 149 sau un dispozitiv de respirat conform cu Standardul European EN 140, cu un filtru EN 143), manusi si ochelari de protectie in timpul manipularii si amestecarii produsului. Se vor spăla mâinile sau orice portiune de piele expusa cu apa si sapun imediat după manipularea produsului. Daca apar simptome, cum ar fi eruptii cutanate sau iritatie pesistentă a ochilor dupa expunere, solicitati imediat sfatul medicului si prezentati prospectul.

4.6 Reacții adverse (frecvență și gravitate)

La porcii sanatosi, pot aparea la inceputul tratamentului cazuri de diaree sau fecale moi si/ sau inflamatii in regiunea perianala. Aceste simptome se remit in circa 5 pana la 8 zile, fara intreruperea tratamentului. Au fost, de asemenea, observate cazuri rare de iritabilitate/excitatie, eruptii cutanate sau prurit. Reactiile alergice de hipersensibilitate sunt rare, dar pot sa apara si necesita intreruperea tratamentului cu acest produs medicinal veterinar. Trebuie instaurat un tratamenmt simptomatic.

Frecventa reactiilor adverse este definita utilizand urmatoarea conventie:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale prezinta reactii adverse in timpul tratamentului)
- Frecvente (mai mult de 1, dar mai putin de 10 la 100 de animale)
- Mai putin frecvente (mai mult de 1, dar mai putin de 10 animale la 1000 de animale)
- Rare (mai mult de 1 dar mai putin de 10 animale la 10.000 de animale)
- Foarte rare (mai putin de 1 animal la 10.000 de animale, inclusiv rapoartele izolate).

4.7 Utilizare în perioada de gestație, lactație sau în perioada de ouat

Suine:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită în timpul sarcinii și alăptării.

Studiile de laborator pe caini si sobolani nu au demonstrat existenta nici unei dovezi legate de efectele fetotoxice, de reproducție si teratogene pentru lincomicina si spectinomicina. Lincomicina este excretata în lapte. Se va utiliza doar după evaluarea beneficiu - risc de către medicul veterinar.

Gaini:

Nu se utilizează la păsări în perioada de ouat.

4.8 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Trebuie evitat amestecul cu alte produse medicinale.

Combinatia de lincosamide si macrolide este antagonista, datorata legarii competitive a site-urilor tinta. Combinatia cu anestezice poate duce la blocarea neuromusculara.

A nu se administra cu pectine sau caolin, deoarece poate afecta absorbtia lincomicinei. In cazul in care administrarea concomitenta este obligatorie se va respecta o intarziere de doua ore intre prize.

4.9 Cantități de administrat și calea de administrare

Pentru utilizare în apa de baut.

Dozele recomandate sunt:

Porci: 3.33 mg lincomicina si 6.67 mg spectinomicina/kg/GV/zi, timp de 7 zile. Acesta ajunge la 15 mg pulbere/kg GV/zi timp de 7 zile.

Gaini: 16,65 mg lincomicina si 33.35 mg spectinomicina/kg GV/zi, timp de 7 zile. Acesta ajunge la 75 mg pulbere/kg GV/zi, timp de 7 zile.

Tratamentul ar trebui sa fie initiat imediat cum apar primele semne de boala.

Pentru prepararea de apă potabilă, rata de încorporare a produsului medicinal veterinar în apă va depinde de greutatea corporală a animalelor și aportul zilnic real de apă.

Pentru a asigura o dozare corectă și pentru a evita subdozarea, greutatea corporală medie în grupul de animale și consumul zilnic de apă ar trebui să fie determinat cât mai precis posibil.

Apa de băut medicamentata ar trebui să fie unica sursă de apă potabilă pe toata durata tratamentului. Orice apă medicamentata care nu este consumată în 24 de ore trebuie aruncata.

În cazul bolilor însoțite de scăderea semnificativă a consumului de apă, tratamentul parenteral ar trebui să fie inițiat.

Folosiți următoarele indicații ca o bază pentru calcularea exactă a ratei de încorporare a produsului medicinal veterinar în apa de băut.

Porci:

Pentru a determina volumul de diluare (în litri de apă potabilă), necesar pentru 150 g de produs medicinal veterinar, se utilizează următoarea formulă:

$$\text{Volumul (L) pentru 150 g de produs medicinal veterinar} = \frac{10,000 \times [\text{cantitatea zilnica de apa bauta per animal (L)}]}{\text{Greutatea corporala medie a unui porc (kg)}}$$

La porci 150 de g de produs medicinal veterinar corespunde cu doza pentru 10.000 kg greutate corporala pe zi.

Ca o indicatie, volumul standard de apa variaza in jurul valorii de 0,15 L /kg/greutate corporala/zi. Tabelul de mai jos arată volumul de apă care urmează să fie utilizat pentru diluarea 150 g de produs medicinal veterinar.

Apa potabila	150 g de pulbere = 100 g antibiotic ar trebui diluat in...
0.1 L/kg GV/zi	1,000 L apa de baut
0.15 L/kg GV/zi	1,500 L apa de baut
0.2 L/kg GV/zi	2,000 L apa de baut
0.25 L/kg GV/zi	2,500 L apa de baut

Gaini:

Pentru a determina volumul de diluare (în litri de apă potabilă), necesar pentru 150 g de produs medicinal veterinar, se utilizează următoarea formulă:

$$\text{Volumul (L) pentru 150 g de produs medicinal veterinar} = \frac{2,000 \times [\text{cantitatea zilnică de apă bauta /pasare (L)}]}{\text{Greutatea corporala medie a unei gaini (kg)}}$$

150 de g de produs medicinal veterinar corespunde cu o doza pentru 2,000 kg greutate corporala pe zi.

4.10 Supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi), după caz

În caz de supradozare la porci, poate fi observată o schimbare a materiei fecale (diaree și/sau fecale moi). La puii tratați de mai multe ori cu doza recomandată s-au observat mărirea cecumului și conținutul anormal al acestuia.

În caz de supradozare accidentală, tratamentul ar trebui să fie întrerupt și reluat cu doza recomandată.

4.11 Timp de așteptare

Porci:

Carne și organe : Zero zile.

Gaini:

Carne și organe: 5 zile.

Nu se va administra la păsările ce produc ouă destinate consumului uman inclusiv puilor de schimb destinați producției de oua pentru consumul uman.

Animalele destinate consumului uman nu vor fi sacrificate în cursul tratamentului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, combinații de lincomicina.

Codul veterinar ATC: QJ01FF52.

5.1 Proprietăți farmacodinamice

“Denumirea produsului (a se completa național)” este o combinație de două antibiotice: lincomicina și spectinomomicina, care au un spectru complementar de activitate.

Lincomicina

Lincomicina este un antibiotic lincosamidă, derivată din *Streptomyces lincolnensis* care inhibă sinteza proteinelor. Lincomicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian aproape de centrul transferului peptidic și interferează cu procesul lanțului peptidic prin inhibarea formării subunității ribozomale 50S și prin stimularea disocierii peptidelor ribozomiale – transferazei ARN .

Lincomicina este activă împotriva bacteriilor gram-pozitive, unele bacterii anaerobe gram-negative (cum ar fi *Brachyspira hyodysenteriae*) și micoplasme. Are o acțiune mică sau nici o acțiune împotriva bacteriilor gram-negative, cum ar fi *Escherichia coli* .

În timp ce lincosamidele sunt în general considerate a fi agenți bacteriostatici, activitatea este în funcție de sensibilitatea organismului și de concentrația de antibiotic. Lincomicina poate avea acțiune fie bactericidă fie bacteriostatică .

Rezistența la lincomicina este frecvent conferită de factori de tolerare a plasmidelor (gena ERM) care codifică pentru metilaze modificarea site-ului ribozomal de legare și care duce frecvent la rezistență încrucișată cu alte antimicrobiene ale grupului MLSB. Cu toate acestea, mecanismul cel mai des în *B. hyodysenteriae* și micoplasme este alterarea situsului de legare prin evenimente mutaționale (rezistență cromozomială). De asemenea a fost descrisă rezistența la lincomicina mediată de pompe de eflux sau prin inactivarea enzimelor. Deseori există rezistență încrucișată completă între lincomicina și clindamicina.

Rezistența la lincomicina se poate dezvolta cu ușurință în *B. hyodysenteriae* și izolat a fost studiată sensibilitate redusă *in vitro*.

Spectinomicina:

Spectinomicina este un antibiotic aminociclitol derivată din *Streptomyces spectabilis*, aceasta are activitate bacteriostatică și este activă împotriva *Mycoplasma spp* și împotriva unor bacterii gram-negative, cum ar fi *E.coli*.

Mecanismul prin care spectinomicina administrată pe cale orală acționează asupra agenților patogeni la nivel sistemic, în ciuda unei slabe absorbții, nu este pe deplin elucidat, și s-ar putea să se bazeze pe efecte indirecte asupra florei intestinale sau pe efectele metabolice.

Un singur pas al mutației cromozomale a rezistenței la streptomycină poate dezvolta un număr mare de bacterii enterice (cum ar fi *E. coli*). Rezistența mediată plasmidic este mai puțin întâlnită. Tulpinile cu rezistență cromozomială nu prezintă rezistență încrucișată cu aminoglicozidele.

Pentru *E. coli* și *Salmonella spp.* distribuția MIC pare a fi bimodală, cu un număr semnificativ de tulpini care prezintă valori ridicate, acest lucru ar putea corespunde parțial unei rezistențe naturale (intrinseci).

Studiile *in vitro*, precum și datele clinice de eficacitate arată că această combinație lincomicină-spectinomycină este activă împotriva *Lawsonia intracellularis*.

Din cauza constrângerilor tehnice susceptibilitatea *Lawsonia intracellularis* este dificil de testat *in vitro* și datele despre starea de rezistență la această specie lipsesc.

5.2 Proprietati farmacocinetice

Lincomicina

La porci, lincomicina este absorbită rapid după administrarea orală. O singură administrare orală de clorhidrat de lincomicina, în doze de aproximativ 22, 55 și 100 mg / kg greutate corporală la porci, a dus la nivelurile serice ale lincomicinei legate de doze detectate, la 24-36 ore de la administrare. Concentrații plasmatice maxime au fost observate la 4 ore de la administrare. Rezultate similare au fost observate după doze unice de 4,4 și 11,0 mg / kg de greutate corporală la porci. Nivelurile au fost detectabile timp de 12 până la 16 ore, cu concentrații de vârf care au apărut la 4 ore. O singură doză orală de 10 mg / kg greutate corporală a fost administrată la porci pentru a determina biodisponibilitatea. Absorbția prin administrare orală a lincomicinei a fost de 53 % ± 19 %.

Administrarea de doze repetate la porci în doze orale zilnice de 22 mg lincomicina / kg de greutate corporală timp de 3 zile nu a indicat nici o acumulare de lincomicina la aceste specii, fără a avea nivelurile serice detectabile de antibiotic după 24 de ore de la administrare.

Studiile farmacocinetice ale lincomicinei la porci arată că lincomicina este biodisponibilă atunci când este administrată intravenos, intramuscular sau pe cale orală. Media de înjumătățire și eliminare pe toate căile de administrare este de 2.82 ore la porci.

La puii tratați cu “*Denumirea produsului (a se completa național)*”, în apa de băut la doza țintă de 50 mg / kg greutate corporală din activitatea totală (la un raport de 1: 2 lincomicina : spectinomycină) timp de șapte zile consecutive, C_{max} după prima apă medicamentată a fost calculată la 0,0631 μg / ml. C_{max} a avut loc la 4 ore după introducerea apei medicamentate.

Spectinomycină

Studiile efectuate la diferite specii de animale au demonstrat că streptomycină este absorbită din intestin (la mai puțin de 4-7 %) după administrare orală. Spectinomycină prezintă o mică tendință de legare de proteine și este slab liposolubilă.

6. PARTICULARITĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Benzoat de sodiu
Lactoza

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate acest produs medicinal veterinar nu trebuie să fie amestecat cu un alt produs medicinal veterinar.

6.3 Perioadă de valabilitate

Perioada de valabilitate a produsului medicinal veterinar așa cum este ambalat pentru vânzare: “*a se completa național*)”

Perioada de valabilitate după diluare sau reconstituire conform indicațiilor: 24 de ore.

Orice apă medicamentată care nu este consumată în 24 de ore trebuie să fie aruncată.

6.4 Precauții speciale pentru depozitare

A nu se păstra la temperatură mai mare de 25 °C

A se păstra în loc uscat.

6.5 Natura și compoziția ambalajului primar

Flacon alb HDPE conținând 150 g sau 1,5 kg de pulbere pentru soluții orale cu un capac alb de LDPE.

Flacon LDPE cu capac de polipropilenă ce conține o pungă de polietilenă cu dublu strat cu 4,5 kg de pulbere.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea produselor medicinale veterinare neutilizate sau a deșeurilor provenite din utilizarea unor astfel de produse

Orice produs medicinal veterinar neutilizat sau deșeu provenit din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

8. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

A se completa național

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

A se completa național

INTERDICȚII PENTRU VÂNZARE, ELIBERARE ȘI/SAU UTILIZARE

A se completa national

ANEXA III
ETCHETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE ÎNSCRISE PE AMBALAJUL PRIMAR
flacon de plastic de 150 g sau 1,5 kg si tuburi continand 4,5 kg

1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea> 222 mg/g + 444 pulbere pentru utilizare in apa de băut.
lincomicină (ca lincomicină hidroclorhidrică)/ spectinomycină (ca spectinomycină sulfat)

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR SUBSTANȚE

Lincomicină (ca lincomicină hidroclorhidrică)	222 mg/g
Spectinomycină (ca spectinomycină sulfat)	444.7 mg/g

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru utilizare in apa de băut.

4. DIMENSIUNEA AMBALAJULUI

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. SPECII ȚINTĂ

Suine si pui de gaina.

6. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Citiți prospectul înainte de utilizare.

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

Citiți prospectul înainte de utilizare.

8. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci: Carne si organe: Zero zile.
Gaiini: Carne si organe: 5 zile
Nu se va administra la păsările ce produc ouă destinate consumului uman.

9. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE), DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

10. DATA EXPIRĂRII

EXP {lună/an}

Perioada de valabilitate după diluare sau reconstituire conform indicațiilor: 24 de ore.

Orice apă medicamentată care nu este consumată în 24 de ore trebuie să fie aruncată.

11. CONDIȚII SPECIALE DE DEPOZITARE

A nu se păstra la temperatură mai mare de 25 °C.

A se păstra în loc uscat.

12. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSELOR NEUTILIZATE SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Citiți prospectul înainte de utilizare.

13. MENȚIUNEA „NUMAI PENTRU UZ VETERINAR” ȘI CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND ELIBERAREA ȘI UTILIZARE, după caz

Numai pentru uz veterinar. Se eliberează numai pe bază de rețetă veterinară.

14. MENȚIUNEA „A NU SE LĂSA LA ÎNDEMÂNA ȘI ÎN VAZUL COPIILOR”

A nu se lăsa la îndemâna și în vază copiilor.

15. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

16. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE

A se completa național

17. NUMĂRUL DE FABRICAȚIE AL SERIEI DE PRODUS

Lot:

B.PROSPECT

PROSPECT

<Denumirea> 222 mg/g + 444 pulbere pentru utilizare in apa de băut pentru porci si pui de gaina.

1. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE COMERCIALIZARE ȘI A DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE FABRICARE, RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIILOR DE PRODUS, DACĂ SUNT DIFERITE

Deținătorul autorizației de comercializare:

A se completa national

Numele și adresa producătorului (producătorilor) responsabil (responsabili) pentru eliberarea seriilor de produs

A se completa national

2. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL VETERINAR

<Denumirea> 222 mg/g + 444, pulbere pentru utilizare in apa de băut pentru porci si pui de gaina.

3. DECLARAREA (SUBSTANȚEI) SUBSTANȚELOR ACTIVE ȘI A ALTOR INGREDIENTE (INGREDIENTI)

Substanțe active:

Lincomicină (ca lincomicină hidrocilorhidrică)

222 mg/g

Spectinomycină (ca spectinomycină sulfat)

444.7 mg/g

Excipienti:

Benzoat de sodiu, Lactoza.

4. INDICAȚIE (INDICAȚII)

Porci:

Pentru tratamentul si prevenirea dizenteriei suine cauzate de *Brachyspira hyodysenteria* si pentru tratamentul si prevenirea enteropatiei proliferative porcine cauzate de *Lawsonia Intracellularis* (ileita) si asociata patogenilor enterici (*Escherichia coli*).

Prezenta bolii in grupurile de animale trebuie stabilita inainte ca produsul sa fie folosit.

Pui de gaina:

Pentru prevenirea și tratamentul bolii respiratorii cronice (BRC) cauzata de *Mycoplasma gallisepticum* si *Escherichia coli* si asociata cu o mortalitate scazuta.

Prezenta bolii in grup trebuie stabilita inainte ca produsul sa fie utilizat.

5. CONTRAINDICAȚII

Nu utilizati in caz de hipesensibilitate la substanta activa sau la unul din excipienti.

Nu utilizati in caz de difunctii hepatice.

Ingestia de către aceste specii poate determina apariția de afecțiuni gastro-intestinale severe.

Nu se va administra la păsările ce produc ouă destinate consumului uman.

6. REACȚII ADVERSE

La porcii sanatoși, pot apărea la începutul tratamentului cazuri de diaree sau fecale moi și/ sau inflamații în regiunea perianală. Aceste simptome se remit în circa 5 până la 8 zile, fără întreruperea tratamentului. Au fost, de asemenea, observate cazuri rare de iritabilitate/excitație, erupții cutanate sau prurit. Reacțiile alergice de hipersensibilitate sunt rare, dar pot să apară și necesită întreruperea tratamentului cu acest produs medicinal veterinar. Trebuie instaurat un tratament simptomatic.

Frecvența reacțiilor adverse este definită utilizând următoarea convenție:

- Foarte frecvente (mai mult de 1 din 10 animale prezintă reacții adverse în timpul tratamentului)
- Frecvente (mai mult de 1, dar mai puțin de 10 la 100 de animale)
- Mai puțin frecvente (mai mult de 1, dar mai puțin de 10 animale la 1000 de animale)
- Rare (mai mult de 1 dar mai puțin de 10 animale la 10.000 de animale)
- Foarte rare (mai puțin de 1 animal la 10.000 de animale, inclusiv rapoartele izolate).

Dacă observați efecte serioase sau alte efecte care nu sunt menționate pe acest prospect, informați medicul veterinar.

7. SPECII ŢINTĂ

Pui de găină și porci.

8. POSOLOGIE PENTRU FIECARE SPECIE, CALE (CĂI) DE ADMINISTRARE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Pentru utilizare în apă de băut.

Dozele recomandate sunt:

Porci: 3.33 mg lincomicina și 6.67 mg spectinomicina/kg/GV/zi, timp de 7 zile. Acesta ajunge la 15 mg pulbere/kg GV/zi timp de 7 zile.

Găini: 16,65 mg lincomicina și 33.35 mg spectinomicina/kg GV/zi, timp de 7 zile. Acesta ajunge la 75 mg pulbere/kg GV/zi, timp de 7 zile.

Tratamentul ar trebui să fie inițiat imediat cum apar primele semne de boală.

Pentru prepararea de apă potabilă, rata de încorporare a produsului medicinal veterinar în apă va depinde de greutatea corporală a animalelor și aportul zilnic real de apă.

Pentru a asigura o dozare corectă și pentru a evita subdozarea, greutatea corporală medie în grupul de animale și consumul zilnic de apă ar trebui să fie determinat cât mai precis posibil.

Apa de băut medicamentată ar trebui să fie unica sursă de apă potabilă pe toată durata tratamentului. Orice apă medicamentată care nu este consumată în 24 de ore trebuie aruncată.

În cazul bolilor însoțite de scăderea semnificativă a consumului de apă, tratamentul parenteral ar trebui să fie inițiat.

Folosiți următoarele indicații ca o bază pentru calcularea exactă a ratei de încorporare a produsului medicinal veterinar în apa de băut.

Porci:

Pentru a determina volumul de diluare (în litri de apă potabilă), necesar pentru 150 g de produs medicinal veterinar, se utilizează următoarea formulă:

$$\text{Volumul (L) pentru 150 g de produs medicinal veterinar} = \frac{10,000 \times [\text{cantitatea zilnică de apă bătută per animal (L)}]}{\text{Greutatea corporală medie a unui porc (kg)}}$$

La porci 150 de g de produs medicinal veterinar corespunde cu doza pentru 10.000 kg greutate corporala pe zi.

Ca o indicatie, volumul standard de apa variaza in jurul valorii de 0,15 L /kg/greutate corporala/zi. Tabelul de mai jos arata volumul de apă care urmează să fie utilizat pentru diluarea 150 g de produs medicinal veterinar.

Apa potabila	150 g de pulbere = 100 g antibiotic ar trebui diluat in...
0.1 L/kg GV/zi	1,000 L apa de baut
0.15 L/kg GV/zi	1,500 L apa de baut
0.2 L/kg GV/zi	2,000 L apa de baut
0.25 L/kg GV/zi	2,500 L apa de baut

Gaini:

Pentru a determina volumul de diluare (în litri de apă potabilă), necesar pentru 150 g de produs medicinal veterinar, se utilizează următoarea formulă:

$$\text{Volumul (L) pentru 150 g de produs medicinal veterinar} = \frac{2,000 \times [\text{cantitatea zilnica de apa bauta /pasare (L)}]}{\text{Greutatea corporala medie a unei gaini (kg)}}$$

150 de g de produs medicinal veterinar corespunde cu o doza pentru 2,000 kg greutate corporala pe zi.

9. RECOMANDĂRI PRIVIND ADMINISTRAREA CORECTĂ

Aceasta pulbere este destinata folosirii in apa de baut fiind necesara dizolvarea acesteia inainte de folosire. Apa medicamentata trebuie sa fie unica sursa de apa potabila pe intreaga durata a tratamentului. Apa medicamentata trebuie sa fie aruncata in fiecare zi si inlocuita cu o solutie noua.

Folosirea repetata sau de lunga durata trebuie evitata îmbunătățind condițiile de management si practicile de dezinfectie.

Acest produs medicinal veterinar trebuie sa fie folosit in baza unui test de susceptibilitate antimicrobiana. Daca acest lucru nu este posibil terapia trebuie sa fie bazata pe informatiile epidemiologice locale (regionale, de la nivelul fermei) despre susceptibilitatea bacteriei.

Utilizarea produsului in afara recomandarilor inscrite in RCP poate creste riscul dezvoltarii bacteriilor rezistente la lincomicina și spectinomicina si poate scadea eficacitatea tratamentului cu macrolide datorita potentialului de rezistenta incrucisata.

Diagnosticul trebuie reconsiderat, daca nu sunt observate imbunatatiri ale starii de sanatate a animalului in decurs de 5 zile.

10. TIMP DE AȘTEPTARE

Porci:

Carne si organe : Zero zile.

Gaini:

Carne si organe: 5 zile.

Nu se va administra la păsările ce produc ouă destinate consumului uman inclusiv puilor destinati productiei de oua pentru consumul uman.

Animalele destinate consumului uman nu vor fi sacrificate în cursul tratamentului.

11. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU DEPOZITARE

A nu se lasa la indemana si in vazul copiilor.

A nu se păstra la temperaturi mai mari de 25 °C.

A se păstra la loc uscat.

Apa medicamentată care nu este consumată în decurs de 24 de ore trebuie aruncată.

A nu se utiliza după data expirării marcată pe etichetă.

Data de expirare se referă la ultima zi a lunii.

Perioada de valabilitate după diluare sau reconstituire conform indicațiilor: 24 de ore.

12. ATENȚIONARE (ATENȚIONĂRI) SPECIALĂ (SPECIALE)

Precauții speciale pentru utilizare la fiecare specie în parte:

Rezistența la lincomicina este foarte răspândită pentru *B hyodysenteriae* și poate duce la eșec terapeutic.

O practică clinică este și tratamentul pe baza testării sensibilității bacteriilor izolate de la animal. Dacă acest lucru nu este posibil, tratamentul ar trebui să se bazeze pe informațiile epidemiologice despre sensibilitatea bacteriei țintă de la nivel local (de fermă/regional).

Utilizarea produsului în afara recomandărilor înscrise în RCP poate crește riscul dezvoltării bacteriilor rezistente și poate scădea eficacitatea tratamentului cu macrolide datorită potențialului de rezistență încrucișată.

Pentru *E.coli*, o parte semnificativă a tulpinilor prezintă valori ridicate de CMI (concentrații minime inhibitorii) împotriva combinației spectinomycină-lincomicina și pot fi rezistente.

Datorită constrângerilor tehnice, susceptibilitatea *L intracellularis* este dificil de testat *in vitro* și statusul de rezistență lincomycină-spectinomycină la aceste specii lipsește.

Precauții speciale pentru utilizare la animale

Utilizarea orală a preparatelor ce conțin lincomicina este indicată numai la suine și găini.

Nu permiteți ca alte animale să aibă acces la apa medicamentată. Lincomicina poate duce la tulburări severe gastrointestinale la alte specii de animale.

Folosirea repetată sau de lungă durată trebuie evitată îmbunătățind condițiile de management și practicile de dezinfectie.

Diagnosticul trebuie reconsiderat, dacă nu sunt observate îmbunătățiri ale stării de sănătate a animalului în decurs de 5 zile.

Animalele bolnave prezintă un apetit scăzut, de aceea cele grav afectate pot necesita un tratament parenteral. Acest produs este destinat folosirii în apa de băut, fiind necesară dizolvarea acestuia în apă și nu utilizarea ca atare.

Precauții speciale care trebuie luate de persoana care administrează produsul medicinal veterinar la animale

Persoanele cu sensibilitate la lincomicina, spectinomycină sau făina de soia trebuie să evite contactul cu acest produs medicinal veterinar. Se va evita inhalarea produsului și contactul cu pielea când se manipulează acest produs. Se vor folosi echipamente de protecție constând în mască de praf (o mască în conformitate cu Standardele Europene EN149 sau un dispozitiv de respirat conform cu Standardul European EN 140, cu un filtru EN 143), mănuși și ochelari de protecție în timpul manipulării și amestecării produsului.

Spălați mâinile sau orice porțiune de piele expusă, cu apă și săpun imediat după manipularea produsului.

Dacă apar simptome, cum ar fi erupții cutanate sau iritație persistentă a ochilor după expunere, solicitați imediat sfatul medicului și prezentați prospectul.

Folosirea în perioada de gestație sau lactație:

Suine:

Siguranța produsului medicinal veterinar nu a fost stabilită în timpul sarcinii și alăptării.

Studiile de laborator pe câini și sobolani nu au demonstrat existența nici unei dovezi legate de efectele fetotoxice și cele teratogene pentru lincomicina și spectinomycină.

Lincomicina este excretată în lapte.

Se va folosi doar după evaluarea beneficiu-risc de către medicul veterinar.

Perioada de ouat:

Găini:

Nu se utilizează la păsări în perioada de ouat

Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune

Ar trebui să se evite amestecul cu alte produse medicinale.

Combinatia de lincosamide și macrolide este antagonista, datorată legării competitive a site-urilor tinta.

Combinatia cu anestezice ar putea duce la blocarea neuromusculară.

A nu se administra cu pectine sau caolin, deoarece poate afecta absorbția lincomicinei. În cazul în care administrarea concomitentă este obligatorie se va respecta o întârziere de două ore între prize.

Supradozare

În caz de supradozare la porci, pot fi observate o schimbare a materiei fecale (diaree și/sau fecale moi).

La puii tratați de mai multe ori doza recomandată s-a observat mărirea cecumului și de asemenea a fost observat continut cecal.

În caz de supradozare accidentală, tratamentul ar trebui să fie întrerupt și reluat cu doza recomandată.

Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate acest produs medicinal veterinar nu trebuie să fie amestecat cu un alt produs medicinal veterinar.

13. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA PRODUSULUI NEUTILIZAT SAU A DEȘEURILOR, DUPĂ CAZ

Solicitați medicului veterinar informații referitoare la modalitatea de eliminare a medicamentelor care nu mai sunt necesare. Aceste măsuri contribuie la protecția mediului.

14. DATE ÎN BAZA CĂRORA A FOST APROBAT ULTIMA DATĂ PROSPECTUL

A se completa național

15. ALTE INFORMAȚII

Proprietăți farmacodinamice

Lincomicina

Lincomicina este un antibiotic lincosamidă, derivată din *Streptomyces lincolnensis* care inhibă sinteza proteinelor. Lincomicina se leagă de subunitatea 50S a ribozomului bacterian aproape de centrul transferului peptidic și interferează cu procesul lanțului peptidic prin inhibarea formării subunității ribozomale 50S și prin stimularea disocierii peptidelor ribozomiale – transferazei ARN .

Lincomicina este activă împotriva bacteriilor gram-pozitive, unele bacterii anaerobe gram-negative (cum ar fi *Brachyspira hyodysenteriae*) și micoplasme. Are o acțiune mică sau nici o acțiune împotriva bacteriilor gram-negative, cum ar fi *Escherichia coli* .

În timp ce lincosamidele sunt în general considerate a fi agenți bacteriostatici, activitatea este în funcție de sensibilitatea organismului și de concentrația de antibiotic. Lincomicina poate avea acțiune fie bactericidă fie bacteriostatică .

Rezistența la lincomicina este frecvent conferită de factori de toleranță a plasmidelor (gena ERM) care codifică pentru metilaze modificarea site-ului ribozomal de legare și care duce frecvent la rezistență încrucișată cu alte antimicrobiene ale grupului MLSB. Cu toate acestea, mecanismul cel mai des în *B. hyodysenteriae* și micoplasme este alterarea situsului de legare prin evenimente mutaționale (rezistență cromozomială). De asemenea a fost descrisă rezistența la lincomicina mediată de pompe de eflux sau prin inactivarea enzimelor. Deseori există rezistență încrucișată completă între lincomicina și clindamicina.

Rezistența la lincomicina se poate dezvolta cu ușurință în *B. hyodysenteriae* și izolat a fost studiată sensibilitate redusă in vitro.

Spectinomicina:

Spectinomycină este un antibiotic aminociclitol derivată din *Streptomyces spectabilis*, aceasta are activitate bacteriostatică și este activă împotriva *Mycoplasma spp* și împotriva unor bacterii gram-negative, cum ar fi *E.coli*.

Mecanismul prin care spectinomycină administrată pe cale orală acționează asupra agenților patogeni la nivel sistemic, în ciuda unei slabe absorbții, nu este pe deplin elucidat, și s-ar putea să se bazeze pe efecte indirecte asupra florei intestinale sau pe efectele metabolice.

Un singur pas al mutației cromozomale a rezistenței la streptomycină poate dezvolta un număr mare de bacterii enterice (cum ar fi *E. coli*). Rezistența mediată plasmidic este mai puțin întâlnită. Tulpinile cu rezistență cromozomială nu prezintă rezistență încrucișată cu aminoglicozidele.

Pentru *E. coli* și *Salmonella spp.* distribuția MIC pare a fi bimodală, cu un număr semnificativ de tulpini care prezintă valori ridicate, acest lucru ar putea corespunde parțial unei rezistențe naturale (intrinseci).

Studiile *in vitro*, precum și datele clinice de eficacitate arată că această combinație lincomycină-spectinomycină este activă împotriva *Lawsonia intracellularis*.

Din cauza constrângerilor tehnice susceptibilitatea *Lawsonia intracellularis* este dificil de testat *in vitro* și datele despre starea de rezistență la această specie lipsesc.

Proprietati farmacocinetice

Lincomicina

La porci, lincomicina este absorbită rapid după administrarea orală. O singură administrare orală de clorhidrat de lincomicina, în doze de aproximativ 22, 55 și 100 mg / kg greutate corporală la porci, a dus la nivelurile serice ale lincomicinei legate de doze detectate, la 24-36 ore de la administrare. Concentrații plasmatice maxime au fost observate la 4 ore de la administrare. Rezultate similare au fost observate după doze unice de 4,4 și 11,0 mg / kg de greutate corporală la porci. Nivelurile au fost detectabile timp de 12 până la 16 ore, cu concentrații de vârf care au apărut la 4 ore. O singură doză orală de 10 mg / kg greutate corporală a fost administrată la porci pentru a determina biodisponibilitatea. Absorbția prin administrare orală a lincomicinei a fost de $53 \% \pm 19 \%$.

Administrarea de doze repetate la porci în doze orale zilnice de 22 mg lincomicina / kg de greutate corporală timp de 3 zile nu a indicat nici o acumulare de lincomicina la aceste specii, fără a avea nivelurile serice detectabile de antibiotic după 24 de ore de la administrare.

Studiile farmacocinetice ale lincomicinei la porci arată că lincomicina este biodisponibilă atunci când este administrată intravenos, intramuscular sau pe cale orală. Media de înjumătățire și eliminare pe toate căile de administrare este de 2,82 ore la porci.

La puii tratați cu “*Denumirea produsului (a se completa național)*”, în apa de băut la doza țintă de 50 mg / kg greutate corporală din activitatea totală (la un raport de 1: 2 lincomicina : spectinomycină) timp de șapte zile consecutive, C_{max} după prima apă medicamentată a fost calculată la 0,0631 $\mu\text{g} / \text{ml}$. C_{max} a avut loc la 4 ore după introducerea apei medicamentate.

Spectinomycină

Studiile efectuate la diferite specii de animale au demonstrat că streptomycină este absorbită din intestin (la mai puțin de 4-7 %) după administrare orală. Spectinomycină prezintă o mică tendință de legare de proteine și este slab liposolubilă.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

Pentru orice informații referitoare la acest produs medicinal veterinar, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de comercializare.