**Príloha I**

**Zoznam názvov, liekových foriem a síl veterinárnych liekov, druhov zvierat, ciest podania, držiteľov rozhodnutia o registrácii v členských štátoch**

| Členský štát EU / EEA | Držiteľ rozhodnutia o registrácii | Obchodný názov | INN | Sila | Lieková forma | Cieľový druh zvierat | Spôsob podania lieku |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rakúsko | Zoetis Österreich GmbH<br>Floridsdorfer Hauptstraße 1<br>1210 Vienna<br>Rakúsko | Linco-Spectin forte-lösliches Pulver für Tiere | Lincomycin (as lincomycin-hydrochlorid-monohydrat) a spectinomycin (as spectinomycin sulfate) | 22.2 g lincomycin a 44.5 g spectinomycin per 100 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Kura domáce | Perorálne |
| Belgicko | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat, 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgicko | Linco-Spectin 100 | Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) a Spectinomycin (as spectinomycin sulphate) | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Kura domáce | Perorálне |
| Bulharsko | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Bulharsko | Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder | Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate) | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina – sliepky, kurčatá a morky | Perorálne |
| Cyprus | Zoetis Hellas SA<br>L. Mesogion 253- 255<br>15451, N. Psichico<br>Athens<br>Grécko | Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens | Lincomycin Spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Kura domáce | Perorálne |
| Česká republika | Zoetis Česká republika, s.r.o.<br>Stroupežnického 17<br>Praha 5 150 00<br>Česká republika | LINCO SPECTIN 100 plv. sol. | Lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina | Perorálne |
| Dánsko | Zoetis Finland Oy<br>Tietokuja 4<br>FI 00330 Helsinki<br>Fínsko | Linco-Spectin Vet. | Lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu roztoku v pitnej vode | Ošípané<br>Kura domáce | Perorálne |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Estónsko | Pfizer Manufacturing Belgium N.V.<br>Rijksweg 12<br>B-2870 Puurs<br>Belgicko | Linco-Spectin 100 Soluble Powder | Lincomycin/ Spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina (brojlery) | Perorálne |
| Francúzsko | Zoetis<br>23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue<br>75014 Paris<br>Francúzsko | LINCO-SPECTIN 100 | Lincomycin spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané | Perorálne |
| Nemecko | Zoetis Deutschland GmbH<br>Schellingstraße 1,<br>D-10785 Berlin<br>Nemecko | Lincospectin Pulver zum Eingeben über das Trinkwasser für Schweine, Hühner (Broiler, Junghennen) und Puten | lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok | Ošípané<br>Kura domáce (brojlery, sliepky)<br>Morky | Perorálne |
| Grécko | Zoetis Hellas SA<br>L. Mesogion 253- 255<br>15451, N. Psichico<br>Athens<br>Grécko | LINCO SPECTIN 100 | Lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Kura domáce (brojlery) | Perorálne |
| Maďarsko | Zoetis Hungary Kft.<br>Alkotás u. 53.<br>H-1123 Budapest<br>Maďarsko | Linco-Spectin 100 por belsőleges oldathoz A.U.V. | Lincomycin hydrochloride a spectinomycin sulphate | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Kura domáce<br>Morky | Perorálne |
| Írsko | Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health,<br>Ringaskiddy,<br>Co. Cork<br>Írsko | Linco-Spectin 100 Soluble Powder | Lincomycin (as Lincomycin Hydrochloride) a Spectinomycin (as spectinomycin sulphate) | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku. Svetlo žltý až hnedý rozpustný prášok. | Ošípané a hydina (ne nosnice) | Ošípané: Linco-Spectin 100 Soluble Powder je určený pre použitie v pitnej vode. Čerstvý roztok by mal byť pripravený každý deň.<br><br>Hydina: Pre dávkovanie pomocou pitnej vody. |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Taliansko | ZOETIS ITALIA S.r.l.<br>Via Andrea Doria, 41 M<br>00192 Roma<br>Taliansko | LINCOSPECTIN Polvere orale per uso in acqua da bere per polli da carne e suini | LINCOMYCIN (as Hydrochloride)<br>SPECTINOMYCIN (as Sulfate) | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku v pitnej vode | Ošípané<br>Kura domáce | Perorálne |
| Lotyšsko | Pfizer Animal Health MA EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ<br>Spojené kráľovstvo | Linco-Spectin 100 | Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina | Perorálne |
| Litva | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgicko | Linco-Spectin 100 | Lincomycin hydrochloride<br><br>Spectinomycin sulphate | 33.3 g<br><br>66.7 g | Rozpustný prášok | Ošípané<br>Hydina (ne nosnice) | Perorálne |
| Luxembursko | Zoetis Belgium SA<br>Rue Laid Burniat, 1<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgicko | LINCO-SPECTIN 100 | Lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina | Perorálne |
| Holandsko | Zoetis BV<br>Rivium Westlaan 74,<br>2909 LD Capelle a/d Ijssel<br>Holandsko | Linco-Spectin 100 | Lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Perorálny prášok | Ošípané<br>Hydina, ne vajcia na ľudskú spotrebu | Perorálne |
| Poľsko | Zoetis Polska Sp. z o.o.<br>ul. Postępu 17B<br>02-676 Warszawa<br>Poľsko | Linco-Spectin 100 (222g + 444g)/ 1000g, proszek do sporządzania roztworu doustnego dla świń, kur, indyków, kaczek i gołębi | Lincomycin a spectinomycin | 222 g lincomycin a 444 g spectinomycin per 1000 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Kura domáce<br>Morky<br>Kačice<br>Holuby | Perorálne |
| Portugalsko | Zoetis Portugal, Lda<br>Lagoas Park, Edifício 10<br>2740-271 Porto Salvo<br>Portugalsko | LINCO-SPECTIN 100 | Lincomycin a Spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Perorálny prášok | Ošípané<br>Hydina (brojlery, sliepky a morky) | Perorálne |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Portugalsko | Pfizer Animal Health MA EEIG<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent<br>CT13 9NJ<br>Spojené kráľovstvo | LINCO-SPECTIN 100 | Lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Rozpustný prášok | Ošípané<br>Kura domáce<br>Morky | Perorálne |
| Slovensko | Zoetis Česká republika, s.r.o.<br>Stroupežnického 17<br>Praha 5 150 00<br>Česká republika | Linco-Spectin 100 | Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas tetrahydricus) | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina | Perorálne |
| Slovinsko | Zoetis Belgium SA,<br>Rue Laid Burniat 1,<br>1348 Louvain-la-Neuve<br>Belgicko | LincoSpectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino | Lincomycin, Spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina | Perorálne |
| Španielsko | Zoetis Spain, S.L.<br>Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja<br>28108 Alcobendas, Madrid<br>Španielsko | LINCO-SPECTIN 100 | Lincomycin a spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Perorálny prášok | Ošípané<br>Hydina | Perorálne |
| Spojené kráľovstvo | Zoetis UK Limited<br>5th Floor, 6 St. Andrew Street<br>EC4A 3AE London<br>Spojené kráľovstvo | Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Perorálne Solution | Lincomycin Spectinomycin | 33.3 g lincomycin a 66.7 g spectinomycin per 150 g | Prášok na prípravu perorálneho roztoku | Ošípané<br>Hydina | Ošípané: pre podanie v pitnej vode.<br><br>Hydina: pre podanie ako jediný zdroj pitnej vody do spotrebovania nasledované podaním nemedikovanej vody po zvyšok dňa, ak je to nutné. |

**Príloha II**

**Vedecké závery a odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomnej informácii pre používateľov**

# Celkový súhrn vedeckého hodnotenia lieku Linco-Spectin 100 a súvisiace názvy (pozri prílohu I)

## 1. Úvod

Linco-Spectin 100 je prášok na perorálny roztok obsahujúci 33,3 g linkomycínu (vo forme linkomycín hydrochloridu) a 66,7 g spektinomycínu (vo forme spektinomycín sulfátu) v 150 g balení. Linkomycín je linkozamidové antibiotikum, veľmi príbuzné makrolidovým antimikrobiálnym liekom a liekom obsahujúcim streptogramín B. Linkomycín inhibuje syntézu proteínov tak, že sa naviaže na podjednotku bakteriálneho ribozómu 50S. Účinkuje najmä proti grampozitívnym baktériam a obligátnym anaeróbom a proti mykoplazmám. Linkomycín sa dobre distribuuje v tkanivách a je známe, že vytvára vysokú vnútrobunkovú koncentráciu. Spektinomycín je klasifikovaný ako aminocyklitolové antibiotikum blízke aminoglykozidom; inhibuje syntézu proteínov tak, že sa naviaže na podjednotku ribozómu 30S. Spektrum účinku spektinomycínu zahŕňa mykoplazmy, aeróbne gramnegatívne baktérie a grampozitívne koky. Spektinomycín sa slabo absorbuje v gastrointestinálnom trakte a neprechádza ľahko cez membrány.

Dňa 28. septembra 2012 Belgicko zaslalo výboru CVMP/Európskej agentúre pre lieky oznámenie o postúpení veci podľa článku 34, ods. 1 smernice 2001/82/ES v znení zmien a doplnení pre liek Linco-Spectin 100 a súvisiace názvy. Belgicko postúpilo túto vec z dôvodu odlišných vnútroštátnych rozhodnutí členských štátov EÚ, čo viedlo k nezhodám v informáciách o výrobku pre liek Linco-Spectin 100 a súvisiace názvy.

Hlavné oblasti nezhôd v existujúcich informáciách o výrobku sa týkajú:

- cieľových druhov,
- indikácií,
- dávkovania,
- ochranných lehôt.

## 2. Diskusia o dostupných údajoch

**Ošípané**

Indikácia na dyzentériu ošípaných zapríčinenú mikroorganizmom*Brachyspira hyodysenteriae* a súvisiacimi patogénmi bola odôvodnená prehľadom literatúry a starými chránenými údajmi o citlivosti *in vitro*, novým prieskumom MIC pre mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* a starými klinickými štúdiami.

Literatúra a chránené staré údaje o citlivosti *in vitro* dokazujú, že rozsah celkovej minimálnej inhibičnej koncentrácie linkomycínu (MIC) pre mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* je veľmi široký a hodnoty $MIC_{50}$ a $MIC_{90}$ pre populácie sú vysoké. V rámci nového prieskumu MIC, v ktorom bolo použitých 25 izolátov z Belgicka, sa zistilo, že rozsah MIC pre linkomycín- spektinomycín je 1:2 až 32:64 µg/ml s hodnotami $MIC_{50}$ 16:32 a $MIC_{90}$ 32:64 µg/ml. To odzrkadľuje pohotové získanie determinantov rezistencie u tejto baktérie. Pringle a kol. (2012)[1] navrhli epidemiologickú hraničnú hodnotu pre linkomycín >1 µg/ml, pri ktorej je 90 až 100 % izolátov klasifikovaných ako „rezistentné *in vitro*“. Napriek tomu, že z dostupných údajov nevyplýva negatívny vývoj v priebehu času, nemôže sa vylúčiť, že výsledky získané v starých klinických štúdiách, ktoré sa uskutočnili v čase vývoja lieku, neodzrkadľujú klinickú účinnosť pri vypuknutí dyzentérie ošípaných v súčasnosti. Nebol však stanovený presný klinický bod zlomu a na základe predložených údajov sa zdá, že citlivosť *in vitro* nekoreluje

[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.

s klinickou účinnosťou. Na odôvodnenie tohto tvrdenia neboli predložené žiadne nové klinické údaje. Táto nezhoda by mohla súvisieť s tým, že k patogenéze ochorenia môžu prispievať rôzne črevné baktérie a účinnosť by sa mohla dosiahnuť v prípade kmeňov s relatívne vysokými hodnotami MIC v dôsledku vysokej lokálnej koncentrácie antimikrobiálneho lieku v čreve. Spektinomycín nemá významný účinok na mikroorganizmus *B. hyodysenteriae*. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predpokladá, že spektinomycín by mohol mať účinok na súvisiace patogény spojené s dyzentériou ošípaných; takýto účinok však nebol formálne preukázaný v prípade konkrétnych patogénov *in vivo*.

Údaje o citlivosti mikroorganizmov *Escherichia coli* a *Salmonela in vitro* neboli rozsiahle, ale boli medzi nimi údaje z nového paneurópskeho prieskumu MIC spĺňajúceho požiadavky správnej laboratórnej praxe (GLP), ktorý zahŕňal 100 izolátov mikroorganizmu *E. coli* a 100 izolátov mikroorganizmu *Salmonela* z klinických prípadov. V tejto štúdii boli hodnoty MIC v rozsahu 4:8 µg/ml až ≥256:512 s vysokými hodnotami $MIC_{90}$ >256 µg/ml pre spektinomycín, zrejme s bimodálnou distribúciou. To naznačuje významnú mieru vysokej úrovne rezistencie, aj keď nebol stanovený žiadny pevný klinický bod zlomu. Mohlo by to čiastočne súvisieť s prirodzenou rezistenciou u týchto bakteriálnych druhov.

Klinická účinnosť pri navrhnutom dávkovacom režime 10 mg/kg telesnej hmotnosti počas 7 dní v prípade dyzentérie ošípaných bola podporená dvomi duplicitnými skúšaniami v laboratórnych podmienkach a dvomi terénnymi klinickými štúdiami. Tieto štúdie nespĺňali požiadavky správnej laboratórnej praxe (GLP) ani správnej klinickej praxe (GCP) a cieľový klinický a bakteriologický stav nebol náležite definovaný v správach o štúdii. Takisto v jednej z terénnych štúdií bola s cieľovým stavom zmiešaná črevná a respiračná infekcia zahŕňajúca mikroorganizmy *Salmonela* a *Mykoplazma*, čo je iba málo relevantné pre uvedenú indikáciu. Preukázalo sa tiež, že kombinácia linkomycín-spektinomycín je účinnejšia ako každá účinná látka podávaná samostatne. Aj keď v týchto štúdiách boli dávky vyjadrené ako koncentrácie v pitnej vode, takže skutočné dávky vyjadrené v mg/kg telesnej hmotnosti sa mohli iba odhadnúť, tieto odhady sa považovali za dostatočne blízke odporúčanému režimu. Tento harmonizovaný dávkovací režim sa okrem toho odporúča vo veľkej väčšine členských štátov.

Výbor CVMP vzal na vedomie všetky údaje, pričom usúdil, že táto indikácia sa môže zachovať.

Na podporu indikácie na proliferatívnu enteropatiu zapríčinenú mikroorganizmom *Lawsonia intracellularis* bol predložený prehľad literatúry o údajoch citlivosti *in vitro*, ako aj dve staršie štúdie klinickej účinnosti.

Výsledky údajov MIC uvedených v literatúre, ktoré sa týkajú iba niekoľkých izolátov, celkovo naznačujú vysoké hodnoty MIC pre linkomycín aj spektinomycín. Nebol stanovený žiadny klinický bod zlomu.

V provokačnej štúdii GLP boli ošípané liečené odporúčanou dávkou 10 mg/kg telesnej hmotnosti, ale počas 21 dní nasledujúcich po sebe namiesto 7 dní. Preukázalo sa, že táto kombinácia je prínosom, pokiaľ ide o redukciu lézií a zootechnické parametre, pričom šírenie baktérií sa úplne zastavilo. Táto kombinácia bola účinnejšia ako linkomycín podávaný samostatne. V jednej multicentrickej terénnej štúdii, ktorá spĺňala požiadavky GCP, ošípané boli liečené podľa odporúčania a liečba liekom Linco-Spectin 100 počas 7 a 14 dní bola účinná v prípade ileitídy ošípaných; nepozoroval sa žiadny prínos liečby ošípaných trpiacich ileitídou dlhšie ako 7 dní.

Aj keď zriedkavé dostupné údaje naznačujú, že účinok účinných látok proti mikroorganizmu *L. intracellularis in vitro* je slabý, vzhľadom na dobre zavedené používanie lieku v EÚ a vzhľadom na to, že správy v rámci dohľadu nad liekmi neuvádzajú žiadne prípady nedostatočnej účinnosti, môže sa argumentovať, že klinická situácia nekoreluje priamo s klinickou účinnosťou lieku. Mohlo by to byť spôsobené kombinovaným vnútrobunkovým a mimobunkovým účinkom linkomycínu a spektinomycínu. Okrem toho, mikroorganizmus *L. intracellularis*, podobne ako druh *Brachyspira* a ďalšie atypické črevné organizmy, je pravdepodobne závislý od podmienok v čreve, ktoré vytvárajú ďalšie baktérie.

Výbor CVMP vzal na vedomie všetky údaje, pričom usúdil, že táto indikácia sa môže akceptovať.

Navrhnutá ochranná lehota 0 dní bola náležite podporená štúdiou skúmajúcou rezíduá, v ktorej boli ošípané liečené navrhnutým harmonizovaným dávkovacím režimom 10 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní, ktorý výbor CVMP považuje za prijateľný.

Po zohľadnení rozsahu tohto konania o postúpenej veci podľa článku 34 sa navrhnutá indikácia pre mikroorganizmus *L. intracellularis* u ošípaných považovala za prijateľnú. Pokiaľ ide o mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* vrátane bodov, ktoré už boli uvedené, bolo identifikovaných niekoľko otázok:

- zdá sa, že všetci súčasní autori súhlasia s tým, že je rozšírená rezistencia mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* voči linkomycínu, aj keď nie je k dispozícii žiadny klinický bod zlomu a nie je známe, v akej miere sú kmene so zvýšenou hodnotou MIC klinicky rezistentné,
- nevykonávajú sa žiadne nové klinické skúšania, terénne skúšania a nie sú k dispozícii publikácie preukazujúce účinnosť kombinácie linkomycín-spektinomycín v prípadoch vypuknutia dyzentérie ošípaných v súčasnosti a na základe aktuálnych schválených dávkovacích režimov.

Výbor CVMP však usúdil, že indikácia pre mikroorganizmus *B. hyodysenteriae* sa má zachovať vzhľadom na rozsah tohto konania o postúpenej veci podľa článku 34.

Má sa však uviesť jasné upozornenie na možnosť neúspešnosti liečby v dôsledku klinicky rezistentných kmeňov mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* a súvisiacej čeľade Enterobacteriaceae (*E. coli*) v časti 4.4. Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh v súhrne charakteristických vlastností lieku. Má byť tiež pridaná informácia o rozšírenej zníženej citlivosti mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* a bimodálnej distribúcii mikroorganizmu *E. coli* v časti 5.1. Farmakodynamické vlastnosti. V uvedených častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku má byť tiež uvedená informácia o nedostatočných údajoch týkajúcich sa vzniku rezistencie v prípade mikroorganizmu *L. intracellularis*.

**Kurčatá**

Indikácia na chronické respiračné ochorenie (CRD) súvisiace s mikroorganizmami *Mycoplasma gallisepticum* a *E. coli* bola podporená dvomi nedávnymi prieskumami MIC a údajmi MIC zo staršej literatúry. Okrem starých experimentálnych a terénnych klinických štúdií účinnosti bola predložená nedávna chránená provokačná štúdia, v ktorej bolo použitých celkovo 210 kurčiat na testovanie účinnosti lieku proti infekcii vyvolanej mikroorganizmom *E. coli* a/alebo *M. gallisepticum*.

V navrhnutom harmonizovanom súhrne charakteristických vlastností lieku boli vypustené všetky odkazy na profylaktickú liečbu, čo výbor CVMP potvrdil.

Údaje o citlivosti *in vitro* pre mikroorganizmus *M. gallisepticum* zahŕňali nový prieskum MIC pre linkomycín-spektinomycín (v pomere 1:2) s použitím 60 izolátov, ktorý preukázal rozsah hodnôt MIC [0,25:0,5 – 8:16 µg/ml] a hodnôt $MIC_{50}$/$MIC_{90}$ 0,5:1 a 2:4 µg/ml. Aj vzhľadom na údaje zo staršej literatúry, relatívne úzke rozsahy hodnôt MIC a nízke hodnoty $MIC_{50}$ a $MIC_{90}$ spolu s monomodálnou distribúciou naznačujú nízku úroveň rezistencie, ktorá sa zrejme nebude vyvíjať. Kombinácia by mohla mať synergický účinok u *Mykoplazmy*, ale klinický význam tohto zistenia sa neskúmal.

Pokiaľ ide o mikroorganizmus *E. coli*, nový paneurópsky prieskum MIC zahŕňajúci 67 izolátov z kurčiat a 33 izolátov z moriek preukázal široký rozsah hodnôt MIC (od 2:4 do ≥256:512 µg/ml), vysokú hodnotu $MIC_{90}$ pre spektimomycín (256 µg/ml) a bimodálnu distribúciu. Aj vzhľadom na údaje zo staršej literatúry, bola navrhnutá miera klinickej rezistencie najmenej 10 %. Čiastočne by to mohlo byť spôsobené prirodzenou rezistenciou. Nebol však stanovený žiadny pevný bod zlomu. Nie sú k dispozícii žiadne dôkazy, že táto situácia sa vyvíja.

Na základe farmakokinetických vlastností spektinomycínu je známe, že z čreva sa absorbujú len zanedbateľné množstvá a že hladina v krvi v žiadnom prípade nedosahuje koncentrácie MIC

v dýchacom trakte kurčiat po perorálnom podaní; spektinomycín je okrem toho polárny a neprechádza ľahko cez membrány a distribuuje sa do vnútrobunkového kompartmentu. Na základe testov *in vitro* sa predpokladá, že metabolit alebo produkt rozkladu spektinomycínu sa vytvára v čreve a môže sa dostať na miesto infekcie, kde narúša priľnutie mikroorganizmu *E. coli* na sliznicu dýchacích ciest, čo však nebolo potvrdené (Goren a kol., 1988)[2]. Hodnota kombinovaného lieku pre túto indikáciu v porovnaní s liekom v monoterapii (napr. linkomycínom) preto nie je jasná.

V niekoľkých starých laboratórnych provokačných štúdiách sa preukázala účinnosť kombinácie proti experimentálne naočkovanému druhu *Mykoplazma* a/alebo *E. coli* u kurčiat. Zdá sa, že účinnosť je lepšia ako pri použití linkomycínu v monoterapii a trochu lepšia ako pri použití spektinomycínu v monoterapii. Použité dávkovacie režimy však boli veľmi nejasné a možno boli v rozsahu navrhnutej dávky 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň až najvyššej povolenej dávky 150 mg/kg telesnej hmotnosti. V novej predloženej provokačnej štúdii GCP, v ktorej bol použitý liek v dávke 50 mg/kg/deň počas 7 dní, sa preukázala účinnosť pri zmiernení klinických príznakov a redukcii lézií súvisiacich s experimentálnou infekciou kurčiat mikroorganizmami *E. coli* a/alebo *M. gallisepticum*, aj keď miera opätovnej izolácie baktérií bola vysoká – a jej zníženie nebolo štatisticky významné pre mikroorganizmus *E. coli* – a hodnoty MIC pre infekčné kmene boli v dolnej hranici rozsahu na základe prieskumov MIC. Táto štúdia poskytla jediný formálny dôkaz o prínose dávky 50 mg/kg telesnej hmotnosti a získané výsledky boli iba mierne až stredné, bez pozorovanej mortality.

V starších terénnych štúdiách bol zvyčajne použitý dávkový režim 150 mg/kg telesnej hmotnosti v prvej fáze, po ktorej nasledovala druhá fáza s dávkovaním 50 mg/kg telesnej hmotnosti; tieto štúdie sa považovali za málo relevantné, keďže sa zameriavali na systematickú profylaxiu a zootechnické/ekonomické parametre. Harmonizovaná dávka 50 mg/kg telesnej hmotnosti je celkovo najnižšia povolená dávka v rámci vnútroštátnych povolení a najčastejšie odporúčaná dávka iba pre liečbu.

Keďže spektinomycín sa slabo absorbuje v gastrointestinálnom trakte a neprechádza ľahko cez membrány, jeho účinnosť by mohla aspoň čiastočne súvisieť s nešpecifickými účinkami na črevnú flóru alebo s účinkami metabolitu.

Vzalo sa tiež na vedomie dlhodobé používanie lieku a neprítomnosť hlásenej nedostatočnej účinnosti na základe údajov získaných v rámci dohľadu nad liekmi.

Ochranná lehota je podporená jednou štúdiou, v ktorej boli kurčatá liečené dávkou 500 mg/kg telesnej hmotnosti počas prvého týždňa života a dávkou 60 mg/kg počas tretieho týždňa života; vyčerpávanie rezíduí sa sledovalo iba po druhej fáze. Výbor CVMP považuje navrhnutú ochrannú lehotu 5 dní za dostatočnú, keď sú kurčatá liečené navrhnutým harmonizovaným dávkovacím režimom 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň počas 7 dní.

Na základe celkového posúdenia v kontexte harmonizácie lieku, ktorý už je povolený, a na základe ďalej uvedených dôvodov výbor CVMP usúdil, že dávka 50 mg/kg telesnej hmotnosti počas 7 dní sa môže akceptovať ako harmonizovaná dávka u kurčiat:

- Dávka 50 mg/kg telesnej hmotnosti je najčastejšie odporúčaná dávka na liečbu v príslušných súhrnoch charakteristických vlastností lieku. V niektorých iných súhrnoch charakteristických vlastností lieku je dávka vyjadrená ako koncentrácia v pitnej vode a táto dávka je približne 50 mg/kg telesnej hmotnosti u významnej časti zvierat;
- V novej predloženej štúdii klinickej účinnosti liek zjavne vyvolal zlepšenie klinických príznakov CRD a znížil rozsah bakteriálnej invázie. Bolo to jediné dostupné skúšanie, ktoré jasne preukázalo, že

[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

dávka 50 mg/kg telesnej hmotnosti je prínosom v kontexte liečby, aj keď výsledky boli skôr mierne (napr. nezaznamenala sa žiadna mortalita);

- Rezistencia cieľových baktérií voči príslušným zlúčeninám nedokazuje nepriaznivý vývoj v priebehu času a nepredstavuje závažnejšiu výhradu ako v prípade zlúčenín, ktoré sa používajú podobným spôsobom;
- V prípade stiahnutia lieku pre kurčatá by sa mohol pozorovať škodlivý trend používania iných molekúl, ktoré sa považujú za dôležitejšie pre verejné zdravie (napr. fluórchinolóny).

Výbor CVMP preto usúdil, že indikácia u kurčiat sa má zachovať, ale má sa upraviť nasledovne: „Na liečbu a prevenciu CRD zapríčineného mikroorganizmami *Mycoplasma gallisepticum* a *E. coli* súvisiacimi s nízkou mierou mortality. Prítomnosť ochorenia v kŕdli sa musí stanoviť pred použitím lieku."

# 3. Posúdenie prínosu a rizika

**Úvod**

Toto hodnotenie pomeru prínosu a rizika sa vykonáva v kontexte článku 34 smernice 2001/82/ES, ktorého účelom je dosiahnuť v rámci tohto konania harmonizáciu podmienok povolenia pre liek Linco-Spectin 100 (a súvisiace názvy) v rámci EÚ. Postúpenie veci vedie k úplnej harmonizácii informácií o výrobku. Toto hodnotenie sa zameriava na otázky týkajúce sa harmonizácie, ktoré môžu zmeniť pomer prínosu a rizika.

Liek Linco-Spectin 100 (a súvisiace názvy) je prášok na použitie v pitnej vode obsahujúci účinné látky linkomycín (222 mg/g) a spektinomycín (444,7 mg/g). Liek bol povolený v 24 členských štátoch EÚ. Prvé povolenie na uvedenie na trh bolo udelené v roku 1972.

**Posúdenie prínosu**

***Priamy prínos***

Ošípané

Liek sa používa v navrhnutých indikáciách (dyzentéria ošípaných a proliferatívna enteropatia) niekoľko desaťročí v mnohých členských štátoch EÚ na základe spektra komplementárneho účinku linkomycínu a spektinomycínu na primárne patogénne mikroorganizmy *B. hyodysenteriae* a *L. intracellularis* a potenciálne súvisiace črevné patogény, ako je napríklad *E. coli*.

Klinická účinnosť v prípade dyzentérie ošípaných pri použití dávkovacieho režimu, ktorý je blízky odporúčanému harmonizovanému režimu 10 mg/kg telesnej hmotnosti počas 7 dní, je podporená staršími laboratórnymi a terénnymi klinickými štúdiami napriek tomu, že tieto štúdie nespĺňajú požiadavky GLP alebo GCP a že klinické a bakteriologické inklúzne kritériá nie sú vždy presne definované v správach o štúdii. Preukázalo sa, že linkomycín a spektinomycín sú účinnejšie ako každá látka podávaná samostatne.

Klinická účinnosť proti proliferatívnej enteropatii je odôvodnená na základe jednej laboratórnej štúdie spĺňajúcej požiadavky GLP a jednej multicentrickej terénnej štúdie spĺňajúcej požiadavky GCP okrem toho, že v laboratórnej štúdii boli zvieratá liečené počas 21 dní. Preukázalo sa, že táto kombinácia je účinnejšia ako linkomycín podávaný samostatne. Zdá sa, že v provokačnej štúdii bola bakteriálna infekcia zlikvidovaná.

Údaje z literatúry naznačujú, že znížená citlivosť mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* by mohla byť do istej miery prekonaná vysokými koncentráciami dosiahnutými lokálne. Napriek slabému účinku účinných látok proti mikroorganizmu *L. intracellularis in vitro* by táto kombinácia mohla byť účinná

na základe kombinovaného vnútrobunkového a mimobunkového účinku linkomycínu a spektinomycínu. Účinnosť by tiež mohla byť ovplyvnená podmienkami v čreve, ktoré vytvárajú rôzne súvisiace črevné baktérie.

Hlásenia v rámci dohľadu nad liekmi neuvádzajú nedostatočnú účinnosť lieku Linco-Spectin 100 v odporúčaných harmonizovaných indikáciách u ošípaných.

Kurčatá

U kurčiat je už liek indikovaný v mnohých členských štátoch EÚ na liečbu CRD súvisiaceho s mikroorganizmom *Mykoplazma* a/alebo *E. coli.* Najčastejšie odporúčanie týkajúce sa dávkovania pre liečbu je 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň*;* niektoré súhrny charakteristických vlastností lieku odporúčajú dávku 150 mg/kg telesnej hmotnosti a niektoré ďalšie uvádzajú iba koncentráciu vo vode, ktorá zodpovedá približne dávke 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

Aj keď mechanizmus účinku spektinomycínu podávaného perorálne na systémovej úrovni nie je objasnený, zdá sa, že jeho klinický prínos a prínos kombinácie sa preukázal v niektorých starších laboratórnych provokačných štúdiách; dávkovacie režimy použité v týchto štúdiách sa však môžu iba odhadnúť a pravdepodobne sú v rozsahu harmonizovanej dávky 50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň až prinajmenšom najvyššej povolenej dávky 150 mg/kg telesnej hmotnosti/deň. Staršie terénne štúdie sa vykonávali v kontexte systematickej profylaxie a použili sa dvojfázové dávkovacie režimy; podmienky týchto štúdií nepodporujú navrhnutú dávku 50 mg/kg telesnej hmotnosti.

V novej predloženej provokačnej štúdii GCP, v ktorej bol použitý liek v dávke 50 mg/kg/deň počas 7 dní, sa preukázala účinnosť pri zmiernení klinických príznakov, redukcii lézií a bakteriologickej opätovnej izolácii súvisiacej s experimentálnou infekciou kurčiat mikroorganizmami *E. coli* a/alebo *M. gallisepticum*, hoci miera opätovnej bakteriálnej izolácie bola vysoká a zníženie v prípade mikroorganizmu *E. coli* nebolo štatisticky významné, pričom hodnota MIC pre infekčné kmene bola nízka v porovnaní s väčšinou terénnych kmeňov. Táto štúdia poskytla jediný formálny dôkaz o prínose dávky 50 mg/kg telesnej hmotnosti a získané výsledky boli iba mierne až stredné, bez pozorovanej mortality.

Hlásenia v rámci dohľadu nad liekmi neuvádzajú nedostatočnú účinnosť lieku Linco-Spectin 100 v navrhnutej harmonizovanej indikácii u kurčiat.

***Nepriamy prínos***

Dostupnosť lieku Linco-Spectin 100 najmä pri respiračných ochoreniach kurčiat by mohla obmedziť používanie iných antimikrobiálnych liekov, napríklad fluórchinolónov, ktoré sa považujú za kritickejšie pre zdravie zvierat a ľudí.

**Posúdenie rizík**

Keďže dávkovacie režimy, ktoré odporučil výbor CVMP, neboli zvýšené a indikácie neboli rozšírené vzhľadom na indikácie schválené vo väčšine súhrnov charakteristických vlastností lieku, posúdenie znášanlivosti u cieľových druhov nepredstavuje nové problémy. K dispozícii sú staré štúdie znášanlivosti zahŕňajúce ošípané, kurčatá a morky. Znášanlivosť sa stále primerane odzrkadľuje v harmonizovanom texte pre súhrn charakteristických vlastností lieku v časti 4.5 (i) Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat, v časti 4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť) a v časti 4.10 Predávkovanie.

Keďže dávkovacie režimy a indikácie neboli rozšírené, v posúdení bezpečnosti pre používateľov nenastala žiadna zmena.

Bezpečnosť spotrebiteľov je naďalej zabezpečená odporúčanou harmonizovanou ochrannou lehotou 0 dní u ošípaných a 5 dní u kurčiat.

Odporúčané harmonizované dávkovacie režimy nevedú k zvýšenej expozícii životného prostredia účinným látkam.

Možná rezistencia zapríčinená používaním linkomycínu u zvierat môže ovplyvniť zdravie zvierat vrátane vplyvu skríženej rezistencie voči makrolidom. Rezistencia voči makrolidom a linkozamidom vznikla u živočíšnych patogénov a u niektorých druhov je bežná. V prípade mikroorganizmu *Brachyspira hyodysenteriae* sú rezistentné takmer všetky izoláty, prinajmenšom pokiaľ ide o citlivosť divokého typu *in vitro*. Aj keď na základe predložených údajov z literatúry zrejme nevyplýva žiadny vývoj v priebehu času, nemôže sa vylúčiť, že výsledky získané v starých klinických štúdiách, ktoré sa vykonávali v čase vývoja lieku, neodzrkadľujú klinickú účinnosť pri vypuknutí dyzentérie ošípaných v súčasnosti.

Hoci toto riziko nebolo jednoznačne posúdené, možný vplyv na zdravie ľudí v dôsledku skríženej rezistencie voči klindamycínu a ďalším látkam zo skupiny makrolidov, linkozamidov a streptogramínov (MLS) je skutočnosťou. Ľudské a živočíšne baktérie majú rovnaké determinanty rezistencie. Rezistencia môže vyvolať priame výhrady, keď postihuje zoonotické patogény, napríklad *Kampylobakter* a *Enterokokus*, alebo sa môže horizontálne preniesť na ľudské patogény prostredníctvom mobilných genetických prvkov. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) uvádza, že antimikrobiálne lieky (AGISAR, 2009)[3] sú veľmi dôležité pre liečbu určitých zoonotických infekcií u ľudí (napríklad infekcií zapríčinených mikroorganizmom *Kampylobakter*).

**Riadenie rizík alebo opatrenia na zmiernenie rizík**

Potenciálne riziko vzniku rezistencie, ktoré by mohlo ovplyvniť účinnosť lieku a celkové zdravie ľudí a zvierat sa obmedzuje:

- obmedzením indikácií na tie, ktoré sú primerane odôvodnené údajmi o účinnosti,
- vypustením všetkých odporúčaní týkajúcich sa profylaktického použitia,
- uvedením informácie o stave rezistencie a pomocou upozornení na obozretné používanie s ohľadom na rezistenciu v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.4 Osobitné upozornenia pre každý cieľový druh, v časti 4.5 (i) Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat a v časti 5.1 Farmakodynamické vlastnosti.

**Posúdenie pomeru prínosu a rizika**

V súvislosti s posúdením dostupných údajov výbor CVMP usúdil, že pomer prínosu a rizika pre cieľový druh ošípané je naďalej pozitívny. Možný vplyv vysokej miery rezistencie *in vitro* na klinickú účinnosť preukázaný v prípade mikroorganizmu *B. hyodysenteriae* sa neposudzoval v nedávnych klinických štúdiách; v kontexte postúpenia veci podľa článku 34 s cieľom harmonizovať podmienky povolenia lieku, ktorý už je schválený, sa však usúdilo, že indikácia nemá byť na tomto základe odstránená.

V prípade kurčiat sa navrhuje nasledujúca zmena v indikácii na odzrkadlenie skutočnosti, že v jedinej štúdii, ktorá formálne preukazuje účinnosť dávky 50 mg/kg pri klinických príznakoch CRD a léziách, výsledky boli mierne až stredné, pričom sa neznamenala žiadna mortalita:

„Na liečbu a prevenciu chronického respiračného ochorenia (CRD) zapríčineného mikroorganizmami *Mycoplasma gallisepticum* a *E. coli* súvisiacimi s nízkou mierou mortality.

Prítomnosť ochorenia v kŕdli sa musí stanoviť pred použitím lieku."

Celkový pomer prínosu a rizika lieku na použitie u ošípaných a kurčiat sa považoval za pozitívny a podlieha odporúčaným zmenám v informáciách o výrobku (pozri prílohu III).

[3] Správa z prvého zasadnutia poradnej skupiny Svetovej zdravotníckej organizácie pre integrovaný dohľad nad antimikrobiálnou rezistenciou (AGISAR), 15. až 19. jún 2009.
http://www.who.int/foodsafety/foodborne_disease/AGISAR_2009_report_final.pdf?ua=1

## Odôvodnenie zmien a doplnení v súhrne charakteristických vlastností lieku, označení obalu a písomných informáciách pre používateľov

Keďže

- výbor CVMP vzal na vedomie, že dôvodom postúpenia veci je harmonizácia súhrnu charakteristických vlastností lieku, označenia obalu a písomnej informácie pre používateľov,
- výbor CVMP preskúmal súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomnú informáciu pre používateľov, ktoré navrhli držitelia povolenia na uvedenie na trh a vzal na vedomie všetky celkové predložené údaje,

výbor CVMP odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie lieku Linco-Spectin 100 a súvisiace názvy na trh uvedené v prílohe I, a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov sú uvedené v prílohe III.

**Príloha III**

# Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľov

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Obchodný názov> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku pre ošípané a kurčatá

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

**Účinné látky:**

| | |
|---|---|
| Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum) | 222 mg/g |
| Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas) | 444,7 mg/g |

**Pomocné látky:**

Úplný zoznam pomocných látok je uvedený v časti 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu perorálneho roztoku.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Cieľový druh

Ošípaná a kura domáca.

### 4.2 Indikácie pre použitie so špecifikovaním cieľového druhu

Ošípaná:
Liečba a prevencia dyzentérie spôsobenej *Brachyspira hyodysenteriae* a proliferatívnej enteropatie (ileitis) spôsobenej *Lawsonia intracellularis* a pridruženými enteropatogénnymi druhmi (*Escherichia coli*). Pred použitím lieku musí byť potvrdená prítomnosť choroby v danej skupine zvierat.

Kura domáca:
Liečba a prevencia chronickej respiračnej choroby (CRD) spôsobenej *Mycoplasma gallisepticum* a *Escherichia coli* spojenej s nízkou mortalitou.
Pred použitím lieku musí byť potvrdená prítomnosť choroby v celom kŕdli.

### 4.3 Kontraindikácie

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku (látky) alebo na niektorú pomocnú látku.
Nepoužívať v prípade disfunkcie pečene.
Nedovoľte, aby králiky, hlodavce (napr. činčily, škrečky, morčatá), kone alebo prežúvavce mali prístup k vode alebo krmivu obsahujúcemu linkomycín. Pri požití uvedenými druhmi môže dôjsť k vážnym tráviacim problémom.
Nepodávať nosniciam.

### 4.4 Osobitné upozornenia <pre každý cieľový druh>

Veľa kmeňov *E. coli* vykazuje vysoké hodnoty MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) pre kombináciu linkomycínu a spektinomycínu a môžu byť klinicky rezistentné aj keď breakpoint nie je definovaný.
Citlivosť *L. intracellularis* na antibiotiká je ťažké testovať *in vitro*, preto údaje o rezistencii voči kombinácii linkomycínu a spektinomycínu u tohto druhu chýbajú.

## 4.5 Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat

Rezistencia *B. hyodysenteriae* voči linkomycínu je veľmi rozšírená, čo môže viesť k zlyhaniu liečby.

Použitie lieku by malo byť založené na testoch citlivosti. Ak to nie je možné, použitie lieku by malo byť založené na miestnych (regionálnej, na úrovni fariem) epidemiologických údajoch o citlivosti cieľových patogénov.
Použitie lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v SPC môže viesť k zvýšenému riziku vývoja a selekcie rezistentných kmeňov a zníženiu účinnosti liečby makrolidovými antibiotikami kvôli možným skríženým rezistenciám.

Perorálne použitie liekov obsahujúcich linkomycín je indikované len pre ošípané a kuru domácu.
Zabráňte prístupu iných zvierat k medikovanej vode. Požitie inými druhmi môže vyvolať vážne tráviace ťažkosti.

Zabráňte opakovanému alebo predĺženému použitiu lieku zlepšeným riadením chovu alebo postupmi dezinfekcie.

Pokiaľ nedôjde k zlepšeniu po 5 dňoch je vhodné prehodnotiť diagnózu.

Choré zvieratá majú zníženú chuť a iný pitný režim ako zdravé, preto u ťažko chorých zvierat môže byť potrebná parenterálna liečba.

Tento prášok je určený len na použitie v pitnej vode a pred podaním sa musí rozpustiť.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám

Ľudia so známou precitlivenosťou na linkomycín a spektinomycín sa musia vyhýbať kontaktu s veterinárnym liekom. Vyvarujte sa rozvíreniu a inhalácii prášku. Vyvarujte sa kontaktu s pokožkou alebo očami.
Pri práci s liekom používať osobné ochranné pomôcky ako normovaný respirátor (buď respirátor na jedno použitie podľa Európskeho štandardu EN149 alebo respirátor podľa Európskeho štandardu EN140 s filtrom podľa EN143), rukavice a ochranné okuliare.
Pokožku zasiahnutú liekom okamžite umyť mydlom a vodou. Ak príznaky ako vyrážka alebo podráždenie očí pretrvávajú, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu alebo etiketu lieku.

## 4.6 Nežiaduce účinky (frekvencia výskytu a závažnosť)

Na začiatku liečby boli u zdravých ošípaných zaznamenané prípady hnačky, riedkych výkalov a/alebo perianálneho zápalu. Tieto príznaky zmizli po 5 až 8 dňoch bez prerušenia liečby.
Zriedkavo bolo zaznamenané podráždenie pokožky, vyrážky a svrbenie.
Zriedkavo sa môže objaviť alergická/hypersenzitívna reakcia vyžadujúca prerušenie liečby. Príznaky liečiť symptomaticky.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:
- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 zvierat počas jednej liečby)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 zvierat)
- menej časté ( u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 zvierat, vrátane ojedinelých hlásení).

## 4.7 Použitie počas gravidity, laktácie, znášky

Ošípané:
Bezpečnosť veterinárneho lieku počas gravidity a laktácie nebola potvrdená.
Laboratórne štúdie na psoch a potkanoch nepreukázali vplyv linkomycínu a spektinomycínu na reprodukciu, plod alebo teratogénne účinky.
Linkomycín sa vylučuje mliekom.
Používať len po zhodnotení rizika a prínosu zodpovedným veterinárnym lekárom.

Kura domáca:
Nepoužívať u nosníc počas znášky.

## 4.8 Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia

Nemiešať s inými veterinárnymi liekmi.
Kombinácia linkozamidov a makrolidov je antagonistická kvôli ich kompetitívnemu viazaniu na rovnaké cieľové miesto. Kombinácia s anestetikami môže viesť k neuromuskulárnemu bloku.
Nepodávajte súbežne s kaolínom alebo pektínom, ktoré ovplyvňujú absorpciu linkomycínu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, dodržujte časový odstup 2 hodiny.

## 4.9 Dávkovanie a spôsob podania lieku

Pre použitie v pitnej vode.

Odporúčané dávkovanie:

Ošípané: 3,33 mg linkomycínu a 6,67 mg spektinomycínu/kg ž.hm./deň počas 7 dní. To zodpovedá 15 mg prášku/kg ž.hm./deň počas 7 dní.

Kura domáca: 16,65 mg linkomycínu a 33,35 mg spektinomycínu/kg ž.hm./deň počas 7 dní. To zodpovedá 75 mg prášku/kg ž.hm./deň počas 7 dní.

Liečbu začať pri objavení sa prvých klinických príznakov.

Podávaný objem medikovanej pitnej vody závisí od živej hmotnosti zvierat a ich dennej spotrebe vody.

Na zabezpečenie správneho dávkovania je potrebné čo najpresnejšie zistiť priemernú živú hmotnosť zvierat v skupine a ich dennú spotrebu vody.

Medikovaná pitná voda by mala byť jediným zdrojom pitnej vody počas liečby. Nespotrebovanú medikovanú vodu po 24 hodinách zlikvidovať.

Ak v dôsledku ochorenia dôjde u zvieraťa k veľkému zníženiu spotreby vody, môže byť potrebná parenterálna liečba.

Postupujte podľa nasledovného návodu na určenie presného množstva veterinárneho lieku na zamiešanie do pitnej vody:

Ošípané:
Na stanovenie objemu pitnej vody potrebnej na rozpustenie 150 g lieku použite vzorec:

$$\text{Objem (l) pre 150 g veterinárneho lieku} = \frac{10\,000 \times [\text{denná spotreba vody na zviera (l)}]}{\text{priemerná živá hmotnosť jedného zvieraťa (kg)}}$$

U ošípaných zodpovedá 150 g veterinárneho lieku dennej dávke na 10 000 kg ž.hm.

Bežná spotreba vody u ošípaných je asi 0,15 l/kg ž.hm./deň. Tabuľka nižšie uvádza objem vody potrebný na rozpustenie 150 g lieku.

| Spotreba vody | 150 g prášku = 100 g antibiotickej aktivity rozpustené v … |
|---|---|
| 0,1 l/kg ž.hm./den | 1 000 l pitnej vody |
| 0,15 l/kg ž.hm./den | 1 500 l pitnej vody |
| 0,2 l/kg ž.hm./den | 2 000 l pitnej vody |
| 0,25 l/kg ž.hm./den | 2 500 l pitnej vody |

Kura domáca:
Na stanovenie objemu pitnej vody na rozpustenie 150 g lieku použite vzorec:

$$\text{Objem (l) pre 150 g veterinárneho lieku} = \frac{2\,000 \times [\text{denná spotreba vody na zviera (l)}]}{\text{priemerná živá hmotnosť jedného zvieraťa (kg)}}$$

U kury domácej zodpovedá 150 g veterinárneho lieku dennej dávke na 2 000 kg ž.hm.

### 4.10 Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá) ak sú potrebné

V prípade predávkovania môže u ošípaných dôjsť k zmene konzistencie výkalov (redšie výkaly a/alebo hnačka).
Niekoľkonásobné prekročenie dávky u kury domácej môže viesť k zväčšeniu slepého čreva a jeho nezvyčajnému obsahu.
V prípade predávkovania prerušiť liečbu a začať znovu so správnou dávkou.

### 4.11 Ochranné lehoty

Ošípané:
Mäso a vnútornosti: 0 dní.

Kura domáca:
Mäso a vnútornosti: 5 dní.

Nepoužívať u nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu, vrátane mládok určených na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

Zvieratá určené na ľudskú spotrebu sa počas liečby nesmú porážať.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakoterapeutická skupina: antibiotikum, linkomycínová kombinácia.
Kód ATCvet: QJ01FF52

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

*"Názov lieku (bude vyplnené národne)"* 222 mg/g + 444,7 mg/g je kombináciou dvoch antibiotík, linkomycínu a spektinomycínu, s doplnkovým spektrom aktivity.

Linkomycín
Linkomycín je linkozamidové antibiotikum produkované baktériou *Streptomyces lincolnensis*, ktoré inhibuje proteosyntézu. Viaže sa na 50 S ribozomálnu podjednotku v blízkosti peptidyl transferázového miesta, ovplyvňuje elongáciu peptidového reťazca inhibíciou tvorby 50 S podjednotky a stimuláciou disociácie peptidyl-tRNA.
Linkomycín pôsobí na grampozitívne baktérie, niektoré anaeróbne gramnegatívne baktérie (napr. *Brachyspira hyodysenteriae*) a mykoplazmy. Má malý alebo žiadny vplyv na proliferáciu gramnegatívnych baktérií ako je *Escherichia coli*.

Hoci sú linkozamidy všeobecne považované za bakteriostatiká, ich účinnosť závisí od citlivosti mikroorganizmu a koncentrácie antibiotika. Linkomycín tak môže mať bakterícídny alebo bakteriostatický účinok.
Rezistencia voči linkomycínu je väčšinou sprostredkovaná génmi (ERM gény) na plazmidoch, ktoré kódujú metylázy modifikujúce väzobné miesto linkomycínu na ribozóme. Tieto metylázy často spôsobujú skríženú rezistenciu voči ďalším antibiotikám skupiny MLSB. Avšak rezistencia u *B. hyodysenteriae* a mykoplaziem je väčšinou spôsobená mutáciami väzbového miesta (chromozomálne rezistencie). Na rezistencii sa tiež môžu podieľať membránové pumpy a inaktivujúce enzýmy. Rezistencia voči linkomycínu sa skoro vždy prekrýva so skríženou rezistenciou voči klindamycínu.

U *B. hyodysenteriae* sa rezistencia voči linkomycínu môže vyvinúť veľmi rýchlo. Väčšina sledovaných izolátov vykazuje zníženú citlivosť *in vitro*.

Spektinomycín
Spektinomycín je aminocyklitolové antibiotikum produkované *Streptomyces spectabilis* s bakteriostatickou aktivitou, ktoré pôsobí proti *Mycoplasma* spp. a niektorým gramnegatívnym baktériám ako je *Escherichia coli*.
Mechanizmus systémového účinku perorálne podaného spektinomycínu na cieľové patogény nie je pre slabú absorpciu plne objasnený a môže čiastočne závisieť od nepriamych účinkov na črevnú mikroflóru alebo od účinku niektorých metabolitov.
U mnohých enterogénnych baktérií (napr. *E. coli*) sa môže v jednom kroku vyvinúť silná chromozomálna rezistencia. Rezistencia sprostredkovaná génnmi na plazmidoch je menej častá. Kmene s chromozomálnou rezistenciou nevykazujú skríženú rezistenciu voči aminoglykozidovým antibiotikám.

U *E. coli* a *Salmonella* spp. je distribúcia MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) bimodálna. Veľký počet kmeňov vykazuje vysoké hodnoty MIC, čo zrejme čiastočne zodpovedá prirodzenému výskytu rezistencie.

Podľa *in vitro* štúdií a údajov z klinických testov účinnosti je kombinácia linkomycín-spektinomycín účinná proti *Lawsonia intracellularis*. Meranie *in vitro* je však kvôli technickým problémom veľmi ťažké vykonať, preto presné údaje o citlivosti *Lawsonia intracellularis* nie sú známe.

## 5.2 Farmakokinetické údaje

Linkomycín
Po perorálnom podaní u ošípaných sa linkomycín veľmi rýchlo absorbuje. Podanie linkomycín hydrochloridu v jednotlivých dávkach približne 22, 55 a 100 mg/kg ž.hm. viedlo k zodpovedajúcej hladine antibiotika v sére detegovanej 24-36 hodín po podaní. Maximálne hodnoty boli zaznamenané 4 hodiny po podaní. Podobné výsledky sa dosiahli u ošípaných po podaní dávok 4,4 a 11 mg/kg ž.hm. Antibiotikum bolo možné detegovať v sére 12 až 16 hodín po podaní s maximálnymi hodnotami 4 hodiny po podaní. Biologická dostupnosť bola testovaná pri dávke 10 mg/kg ž.hm. a pri perorálnom podaní má hodnotu 53% ± 19%.

Opakované podanie linkomycínu ošípaným v dennej dávke 22 mg/kg ž.hm. po dobu 3 dní nespôsobuje akumuláciu linkomycínu, hladiny v sére nie sú detekovateľné 24 hodín po podaní.

Farmakokinetické štúdie ukázali, že linkomycín je biologicky dostupný pri intravenóznom, intramuskulárnom a perorálnom podaní. Stredná hodnota polčasu eliminácie u ošípaných pre všetky cesty podania je 2,82 hodín.

U kury domácej liečenej liekom *"názov lieku (bude vyplnené národne)"* 222 mg/g + 444,7 mg/g v pitnej vode v dávke 50 mg/kg ž.hm. (pomer 1 linkomycín: 2 spektinomycín) po dobu 7 nasledujúcich dní, bola $c_{max}$ po prvom podaní medikovanej vody 0,0631 µg/ml. Táto koncentrácia bolo dosiahnutá 4 hodiny po podaní.

Spektinomycín
Štúdie vykonané na rôznych druhoch zvierat ukázali, že spektinomycín je veľmi obmedzene absorbovaný z gastrointestinálneho traktu po perorálnom podaní (menej ako 4-7%). Takmer sa neviaže na proteíny a je veľmi zle rozpustný v tukoch.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Natrii benzoas
Lactosum monohydricum

### 6.1 Inkompatibility

Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s ďalšími veterinárnymi liekmi.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti veterinárneho lieku zabaleného v pôvodnom obale: "*bude vyplnené národne"*.
Čas použiteľnosti po zriedení lieku podľa návodu: 24 hodín.
Nespotrebovanú medikovanú vodu zlikvidovať po 24 hodinách.

### 6.4 Osobitné bezpečnostné opatrenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávať na suchom mieste.

### 6.5 Charakter a zloženie vnútorného obalu

Biela HDPE fľaša s obsahom 150 g alebo 1,5 kg rozpustného prášku s bielym LDPE viečkom.
Dvojité LDPE vrece s obsahom 4,5 kg vodorozpustného prášku v nádobe s polypropylénovým viečkom.

### 6.6 Osobitné bezpečnostné opatrenia na zneškodňovanie nepoužitých veterinárnych liekov, prípadne odpadových materiálov vytvorených pri používaní týchto liekov.

Každý nepoužitý veterinárny liek alebo odpadové materiály z tohto veterinárneho lieku musia byť zlikvidované v súlade s platnými predpismi.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

*Bude vyplnené národne.*

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

*Bude vyplnené národne.*

## 9. DÁTUM PRVÉHO ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII ALEBO DÁTUM PREDĹŽENIA PLATNOSTI ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

*Bude vyplnené národne.*

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

*Bude vyplnené národne.*

## ZÁKAZ PREDAJA, DODÁVOK A/ALEBO POUŽÍVANIA

*Bude vyplnené národne.*

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**Fľaša s obsahom 150 g alebo 1,5 kg a vrece s obsahom 4,5 kg**

## 1. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Obchodný názov> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku pre ošípané a kurčatá
lincomycinum (ut lincomycini hydrochloridum) / spectinomycinum (ut spectinomycini sulfas)

## 2. ZLOŽENIE: ÚČINNÉ LÁTKY A POMOCNÉ LÁTKY

| | |
|---|---|
| Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum) | 222 mg/g |
| Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulfas) | 444,7 mg/g |

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu perorálneho roztoku.

## 4. VEĽKOSŤ BALENIA

150 g
1,5 kg
4,5 kg

## 5. CIEĽOVÝ DRUH

Ošípaná a kura domáca.

## 6. INDIKÁCIA (INDIKÁCIE)

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

## 7. SPÔSOB A CESTA PODANIA LIEKU

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

## 8. OCHRANNÁ LEHOTA

Ochranná lehota:
Ošípané: Mäso a vnútornosti: 0 dní.
Kura domáca: Mäso a vnútornosti: 5 dní.

Nepoužívať u nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu, vrátane mládok určených na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.

## 9. OSOBITNÉ UPOZORNENIE (-A), AK JE POTREBNÉ

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

## 10. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP {mesiac/rok}
Čas použiteľnosti po zriedení lieku podľa návodu: 24 hodín.
Nespotrebovanú medikovanú vodu zlikvidovať po 24 hodinách.

## 11. OSOBITNÉ PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25°C.
Uchovávať na suchom mieste.

## 12. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

Likvidácia: prečítajte si písomnú informáciu pre používateľov.

## 13. OZNAČENIE „LEN PRE ZVIERATÁ“ A PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA DODÁVKY A POUŽITIA, ak sa uplatňujú

Len pre zvieratá. Vydáva sa len na veterinárny predpis.

## 14. OZNAČENIE „UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ“

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

## 15. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

*Bude vyplnené národne*

## 16. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

*Bude vyplnené národne*

## 17. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

*č. šarže {číslo}*

# B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

# PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

<Obchodný názov> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku pre ošípané a kurčatá

## 1. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII A DRŽITEĽA POVOLENIA NA VÝROBU ZODPOVEDNÉHO ZA UVOĽNENIE ŠARŽE, AK NIE SÚ IDENTICKÍ

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:
*Bude vyplnené národne*

Výrobca zodpovedný za uvoľnenie šarže:
*Bude vyplnené národne*

## 2. NÁZOV VETERINÁRNEHO LIEKU

<Obchodný názov> 222 mg/g + 444,7 mg/g prášok na prípravu perorálneho roztoku pre ošípané a kurčatá

## 3. ZLOŽENIE:ÚČINNÁ LÁTKA (LÁTKY) A INÉ ZLOŽKY

**Účinné látky:**

| | |
|---|---|
| Lincomycin (ut Lincomycini hydrochloridum) | 222 mg/g |
| Spectinomycin (ut Spectinomycini sulfas) | 444,7 mg/g |

**Pomocné látky:**
Natrii benzoas, lactosum monohydricum

## 4. INDIKÁCIE

Ošípaná:
Liečba a prevencia dyzentérie spôsobenej *Brachyspira hyodysenteriae* a proliferatívnej enteropatie (ileitis) spôsobenej *Lawsonia intracellularis* a pridruženými enteropatogénnymi druhmi (*Escherichia coli*). Pred použitím lieku musí byť potvrdená prítomnosť choroby v danej skupine zvierat.

Kura domáca:
Liečba a prevencia chronickej respiračnej choroby (CRD) spôsobenej *Mycoplasma gallisepticum* a *Escherichia coli* spojenej s nízkou mortalitou.
Pred použitím lieku musí byť potvrdená prítomnosť choroby v celom kŕdli.

## 5. KONTRAINDIKÁCIE

Nepoužívať v prípade precitlivenosti na účinnú látku (látky) alebo na niektorú pomocnú látku.
Nepoužívať v prípade disfunkcie pečene.
Nedovoľte, aby králiky, hlodavce (napr. činčily, škrečky, morčatá), kone alebo prežúvavce mali prístup k vode alebo krmivu obsahujúcemu linkomycín. Pri požití uvedenými druhmi môže dôjsť k k vážnym tráviacim problémom.
Nepodávať nosniciam.

## 6. NEŽIADUCE ÚČINKY

Na začiatku liečby boli u zdravých ošípaných zaznamenané prípady hnačky, riedkych výkalov a/alebo perianálneho zápalu. Tieto príznaky zmizli po 5 až 8 dňoch bez prerušenia liečby.
Zriedkavo bolo zaznamenané podráždenie pokožky, vyrážky a svrbenie.
Zriedkavo sa môže objaviť alergická/hypersenzitívna reakcia vyžadujúca prerušenie liečby. Príznaky liečiť symptomaticky.

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa definuje použitím nasledujúceho pravidla:
- veľmi časté (nežiaduce účinky sa prejavili u viac ako 1 z 10 zvierat počas jednej liečby)
- časté (u viac ako 1 ale menej ako 10 zo 100 zvierat)
- menej časté ( u viac ako 1 ale menej ako 10 z 1 000 zvierat)
- zriedkavé (u viac ako 1 ale menej ako 10 z 10 000 zvierat)
- veľmi zriedkavé (u menej ako 1 z 10 000 zvierat, vrátane ojedinelých hlásení).

Ak zistíte akékoľvek vážne účinky alebo iné vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, informujte vášho veterinárneho lekára.

## 7. CIEĽOVÝ DRUH

Ošípaná a kura domáca.

## 8. DÁVKOVANIE PRE KAŽDÝ DRUH, CESTA A SPÔSOB PODANIA LIEKU

Pre použitie v pitnej vode.

Odporúčané dávkovanie:

Ošípané: 3,33 mg linkomycínu a 6,67 mg spektinomycínu/kg ž.hm./deň počas 7 dní. To zodpovedá 15 mg prášku/kg ž.hm./deň počas 7 dní.

Kura domáca: 16,65 mg linkomycínu a 33,35 mg spektinomycínu/kg ž.hm./deň počas 7 dní. To zodpovedá 75 mg prášku/kg ž.hm./deň počas 7 dní.

Liečbu začať pri objavení sa prvých klinických príznakov.

Podávaný objem medikovanej pitnej vody závisí od živej hmotnosti zvierat a ich dennej spotrebe vody.

Na zabezpečenie správneho dávkovania je potrebné čo najpresnejšie zistiť priemernú živú hmotnosť zvierat v skupine a ich dennú spotrebu vody.

Medikovaná pitná voda by mala byť jediným zdrojom pitnej vody počas liečby. Nespotrebovanú medikovanú vodu zlikvidovať po 24 hodinách a nahradiť čerstvým roztokom.

Ak v dôsledku ochorenia dôjde u zvieraťa k veľkému zníženiu spotreby vody, môže byť potrebná parenterálna liečba.

Postupujte podľa nasledovného návodu na určenie presného množstva veterinárneho lieku na zamiešanie do pitnej vody:

Ošípané:
Na stanovenie objemu pitnej vody potrebnej na rozpustenie 150 g lieku použite vzorec:

$$\text{Objem (l) pre 150 g veterinárneho lieku} = \frac{10\,000 \times [\text{denná spotreba vody na zviera (l)}]}{\text{priemerná živá hmotnosť jedného zvieraťa (kg)}}$$

U ošípaných zodpovedá 150 g veterinárneho lieku dennej dávke na 10 000 kg ž.hm.

Bežná spotreba vody u ošípaných je asi 0,15 l/kg ž.hm./deň. Tabuľka nižšie uvádza objem vody potrebný na rozpustenie 150 g lieku.

| Spotreba vody | 150 g prášku = 100 g antibiotickej aktivity rozpustené v … |
|---|---|
| 0,1 l/kg ž.hm./den | 1 000 l pitnej vody |
| 0,15 l/kg ž.hm./den | 1 500 l pitnej vody |
| 0,2 l/kg ž.hm./den | 2 000 l pitnej vody |
| 0,25 l/kg ž.hm./den | 2 500 l pitnej vody |

Kura domáca:

Na stanovenie objemu pitnej vody pre rozpustenie 150 g lieku použite vzorec:

$$\text{Objem (l) pre 150 g veterinárneho lieku} = \frac{2\,000 \times [\text{denná spotreba vody na zviera (l)}]}{\text{priemerná živá hmotnosť jedného zvieraťa (kg)}}$$

U kury domácej zodpovedá 150 g veterinárneho lieku dennej dávke na 2 000 kg ž.hm.

## 9. POKYN O SPRÁVNOM PODANÍ

Tento prášok je určený len na použitie v pitnej vode a pred podaním sa musí rozpustiť.
Medikovaná pitná voda by mala byť jediným zdrojom pitnej vody počas liečby. Nespotrebovanú medikovanú vodu zlikvidovať po 24 hodinách a nahradiť čerstvým roztokom.

Zabráňte opakovanému alebo predĺženému použitiu lieku zlepšeným riadením chovu alebo postupmi dezinfekcie.
Použitie lieku by malo byť založené na testoch citlivosti. Ak to nie je možné, použitie lieku by malo byť založené na miestnych (regionálnej, na úrovni fariem) epidemiologických údajoch o citlivosti cieľových patogénov.
Použitie lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v SPC môže viesť k zvýšenému riziku vývoja a selekcie rezistentných kmeňov a zníženiu účinnosti liečby makrolidovými antibiotikami kvôli možným skríženým rezistenciám.
Pokiaľ nedôjde k zlepšeniu po 5 dňoch je vhodné prehodnotiť diagnózu.

## 10. OCHRANNÁ LEHOTA

Ošípané:
Mäso a vnútornosti: 0 dní.
Kura domáce:
Mäso a vnútornosti: 5 dní.
Nepoužívať u nosníc produkujúcich vajcia na ľudskú spotrebu, vrátane mládok určených na produkciu vajec na ľudskú spotrebu.
Zvieratá určené na ľudskú spotrebu sa počas liečby nesmú porážať.

## 11. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávať na suchom mieste.
Nespotrebovanú medikovanú vodu zlikvidovať po 24 hodinách.

Nepoužívať tento veterinárny liek po dátume exspirácie uvedenom na fľaši alebo vrecku po EXP.
Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
Čas použiteľnosti po zriedení lieku podľa návodu: 24 hodín.

## 12. OSOBITNÉ UPOZORNENIA

Osobitné bezpečnostné opatrenia pre každý cieľový druh:
Rezistencia *B. hyodysenteriae* voči linkomycín je veľmi rozšírená, čo môže viesť k zlyhaniu liečby.

Použitie lieku by malo byť založené na testoch citlivosti. Ak to nie je možné, použitie lieku by malo byť založené na miestnych (regionálnej, na úrovni fariem) epidemiologických údajoch o citlivosti cieľových patogénov.
Použitie lieku v rozpore s pokynmi uvedenými v SPC môže viesť k zvýšenému riziku vývoja a selekcie rezistentných kmeňov a zníženiu účinnosti liečby makrolidovými antibiotikami kvôli možným skríženým rezistenciám.
Veľa kmeňov *E. coli* vykazuje vysoké hodnoty MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) pre kombináciu linkomycínu a spektinomycínu a môžu byť klinicky rezistentné aj keď breakpoint nie je definovaný.
Citlivosť *L. intracellularis* na antibiotiká je ťažké testovať *in vitro*, preto údaje o rezistencii voči kombinácii linkomycínu a spektinomycínu u tohto druhu chýbajú.

Osobitné bezpečnostné opatrenia na používanie u zvierat:
Perorálne použitie liekov obsahujúcich linkomycín je indikované len pre ošípané a kuru. domácu
Zabráňteprístupu iných zvierat k medikovanej vode. Požitie inými druhmi môže vyvolať vážne tráviace ťažkosti.
Zabráňte opakovanému alebo predĺženému použitiu lieku zlepšeným riadením chovu alebo postupmi dezinfekcie.

Pokiaľ nedôjde k zlepšeniu po 5 dňoch je vhodné prehodnotiť diagnózu.
Choré zvieratá majú zníženú chuť a iný pitný režim ako zdravé, preto u ťažko chorých zvierat môže byť potrebná parenterálna liečba.
Tento prášok je určený len na použitie v pitnej vode a pred podaním sa musí rozpustiť.

Osobitné bezpečnostné opatrenia, ktoré má urobiť osoba podávajúca liek zvieratám:
Ľudia so známou precitlivenosťou na linkomycín a spektinomycín sa musia vyhýbať kontaktu s veterinárnym liekom. Vyvarujte sa rozvíreniu a inhalácii prášku. Vyvarujte sa kontaktu s pokožkou alebo očami.
Pri práci s liekom používať osobné ochranné pomôcky ako normovaný respirátor (buď respirátor na jedno použitie podľa Európskeho štandardu EN149, alebo respirátor podľa Európskeho štandardu EN140 s filtrom podľa EN143), rukavice a ochranné okuliare.
Pokožku zasiahnutú liekom okamžite umyť mydlom a vodou. Ak príznaky ako vyrážka alebo podráždenie očí pretrvávajú, vyhľadajte ihneď lekársku pomoc a ukážte lekárovi písomnú informáciu alebo etiketu lieku.

Gravidita a laktácia:
Ošípané
Bezpečnosť veterinárneho lieku počas gravidity a laktácie nebola potvrdená.
Laboratórne štúdie na psoch a potkanoch nepreukázali vplyv linkomycínu a spektinomycínu na reprodukciu, plod alebo teratogénne účinky.
Linkomycín sa vylučuje mliekom.
Používať len po zyhodnotení rizika a prínosu zodpovedným veterinárnym lekárom.

Znáška:
Kura domáca
Nepoužívať u nosníc počas znášky.

Liekové interakcie a iné formy vzájomného pôsobenia:
Nemiešať s inými veterinárnymi liekmi.
Kombinácia linkozamidov a makrolidov je antagonistická kvôli ich kompetitívnemu viazaniu sa na rovnaké cieľové miesto. Kombinácia s anestetikami môže viesť k neuromuskulárnemu bloku.
Nepodávajte súbežne s kaolínom alebo pektínom, ktoré ovplyvňujú absorpciu linkomycínu. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, dodržujte časový odstup 2 hodiny.

Predávkovanie (príznaky, núdzové postupy, antidotá):
V prípade predávkovania môže u ošípaných dôjsť k zmene konzistencie výkalov (redšie výkaly a/alebo hnačka).
Niekoľkonásobné prekročenie dávky u kury domácej môže viesť k zväčšeniu slepého čreva a jeho nezvyčajnému obsahu.
Liečba je symptomatická. V prípade predávkovania prerušiť liečbu a začať znovu so správnou dávkovkou.

Inkompatibility:
Z dôvodu chýbania štúdií kompatibility sa tento veterinárny liek nesmie miešať s ďalšími veterinárnymi liekmi.

## 13. OSOBITNÉ BEZPEČNOSTNÉ OPATRENIA NA ZNEŠKODNENIE NEPOUŽITÉHO LIEKU(-OV) ALEBO ODPADOVÉHO MATERIÁLU, V PRÍPADE POTREBY

O spôsobe likvidácie liekov, ktoré už nepotrebujete, sa poraďte so svojím veterinárnym lekárom alebo lekárnikom. Tieto opatrenia by mali byť v súlade s ochranou životného prostredia.

## 14. DÁTUM POSLEDNÉHO SCHVÁLENIA TEXTU V PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

*Bude vyplnené národne.*

## 15. ĎALŠIE INFORMÁCIE

**Farmakodynamické vlastnosti**
Linkomycín
Linkomycín je linkozamidové antibiotikum produkované baktériou *Streptomyces lincolnensis*, ktoré inhibuje proteosyntézu. Viaže sa na 50 S ribozomálnu podjednotku v blízkosti peptidyl transferázového miesta, ovplyvňuje elongáciu peptidového reťazca inhibíciou tvorby 50 S podjednotky a stimuláciou disociácie peptidyl-tRNA.
Linkomycín pôsobí na grampozitívne baktérie, niektoré anaeróbne gramnegatívne baktérie (napr. *Brachyspira hyodysenteriae*) a mykoplazmy. Má malý alebo žiadny vplyv na proliferáciu gramnegatívnych baktérií ako je *Escherichia coli*.
Hoci sú linkozamidy všeobecne považované za bakteriostatiká, ich účinnosť závisí od citlivosti mikroorganizmu a koncentrácie antibiotika. Linkomycín tak môže mať baktericídny alebo bakteriostatický účinok.
Rezistencia voči linkomycínu je väčšinou sprostredkovaná génmi (ERM gény) na plazmidoch, ktoré kódujú metylázy modifikujúce väzobné miesto linkomycínu na ribozóme. Tieto metylázy často spôsobujú skríženú rezistenciu voči ďalším antibiotikám skupiny MLSB. Avšak rezistencia u *B. hyodysenteriae* a mykoplaziem je väčšinou spôsobená mutáciami väzbového miesta (chromozomálne rezistencie). Na rezistencii sa tiež môžu podieľať membránové pumpy a inaktivujúce enzýmy.
Rezistencia voči linkomycínu sa skoro vždy prekrýva so skríženou rezistenciou voči klindamycínu.
U *B. hyodysenteriae* sa rezistencia voči linkomycínu môže vyvinúť veľmi rýchlo. Väčšina sledovaných izolátov vykazuje zníženú citlivosť *in vitro*.

Spektinomycín
Spektinomycín je aminocyklitolové antibiotikum produkované *Streptomyces spectabilis* s bakteriostatickou aktivitou, ktoré pôsobí proti *Mycoplasma* spp. a niektorým gramnegatívnym baktériám ako je *Escherichia coli*.
Mechanizmus systémového účinku perorálne podaného spektinomycínu na cieľové patogény nie je pre slabú absorpciu plne objasnený a môže čiastočne závisieť od nepriamych účinkov na črevnú mikroflóru alebo od účinku niektorých metabolitov.
U mnohých enterogénnych baktérií (napr. *E. coli*) sa môže v jednom kroku vyvinúť silná chromozomálna rezistencia. Rezistencia sprostredkovaná génnmi na plazmidoch je menej častá. Kmene s chromozomálnou rezistenciou nevykazujú skríženú rezistenciu voči aminoglykozidovým antibiotikám.
U *E. coli* a *Salmonella* spp. je distribúcia MIC (minimálna inhibičná koncentrácia) bimodálna. Veľký počet kmeňov vykazuje vysoké hodnoty MIC, čo zrejme čiastočne zodpovedá prirodzenému výskytu rezistencie.
Podľa *in vitro* štúdií a údajov z klinických testov účinnosti je kombinácia linkomycín-spektinomycín účinná proti *Lawsonia intracellularis*. Meranie *in vitro* je však kvôli technickým problémom veľmi ťažké vykonať, preto presné údaje o citlivosti *Lawsonia intracellularis* nie sú známe.

**Farmakokinetické údaje**
Linkomycín
Po perorálnom podaní u ošípaných sa linkomycín veľmi rýchlo absorbuje. Podanie linkomycín hydrochloridu v jednotlivých dávkach približne 22, 55 a 100 mg/kg ž.hm. viedlo k zodpovedajúcej hladine antibiotika v sére detegovanej 24-36 hodín po podaní. Maximálne hodnoty boli zaznamenané 4 hodiny po podaní. Podobné výsledky sa dosiahli u ošípaných po podaní dávok 4,4 a 11 mg/kg ž.hm. Antibiotikum bolo možné detekovať v sére 12 až 16 hodín po podaní s maximálnymi hodnotami 4 hodiny po podaní. Biologická dostupnosť bola testovaná pri dávke 10 mg/kg ž.hm. a pri perorálnom podaní má hodnotu 53% ± 19%.
Opakované podanie linkomycínu ošípaným v dennej dávke 22 mg/kg ž.hm. po dobu 3 dní nespôsobuje akumuláciu linkomycinu, hladiny v sére nie sú detekovateľné 24 hodín po podaní.
Farmakokinetické štúdie ukázali, že linkomycín je biologicky dostupný pri intravenóznom, intramuskulárnom a perorálnom podaní. Stredná hodnota polčasu eliminácie u ošípaných pre všetky cesty podania je 2,82 hodín.
U kury domácej liečenej liekom *"názov lieku (bude vyplnené národne)"* 222 mg/g + 444,7 mg/g v pitnej vode v dávke 50 mg/kg ž.hm. (pomer 1 linkomycín: 2 spektinomycín) po dobu 7 nasledujúcich dní, bola $c_{max}$ po prvom podaní medikovanej vody 0,0631 µg/ml. Táto koncentrácia bolo dosiahnutá 4 hodiny po podaní.

Spektinomycín
Štúdie vykonané na rôznych druhoch zvierat ukázali, že spektinomycín je veľmi obmedzene absorbovaný z gastrointestinálneho traktu po orálnom podaní (menej ako 4-7%). Takmer sa neviaže na proteíny a je veľmi zle rozpustný v tukoch.

Nie všetky veľkosti balenia sa musia uvádzať na trh.

Ak potrebuje informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii: