

Dodatek I

Seznam imen, farmacevtskih oblik, jakosti zdravila, živalskih vrst, poti uporabe, imetnikov dovoljenja za promet v državah članicah

Država članica EU/EEA	Imetnik dovoljenja za promet	Ime	INN	Jakost	Farmacevtska oblika	Živalska vrsta	Pot uporabe
Avstrija	Zoetis Österreich GmbH Floridsdorfer Hauptstraße 1 1210 Vienna Avstrija	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	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Piščanci	Peroralna
Belgija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Linco-Spectin 100	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride) and Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Piščanci	Peroralna
Bolgarija	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat, 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Линко-Спектин 100 разтворим прах/Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin (as lincomycin hydrochloride), Spectinomycin (as spectinomycin sulphate)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina - kokoši, piščanci in purani	Peroralna
Ciper	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psichico Athens Grčija	Linco-Spectin 100 SP, Powder for oral solution for chickens	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Piščanci	Peroralna
Češka	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Češka	LINCO SPECTIN 100 plv. sol.	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycine and 66.7 g spectinomycin e per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Peroralna
Danska	Zoetis Finland Oy Tietokuja 4 FI 00330 Helsinki Finska	Linco-spectin Vet	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za raztopino v vodi za pitje	Prašiči Piščanci	Peroralna

Estonija	Pfizer Manufacturing Belgium N.V. Rijksweg 12 B-2870 Puurs Belgija	Linco-Spectin 100 Soluble Powder	Lincomycin/ Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina (brojlerji)	Peroralna
Francija	Zoetis 23/25 Avenue Du Docteur Lannelongue 75014 Paris Francija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči	Peroralna
Nemčija	Zoetis Deutschland GmbH Schellingstraße 1, D-10785 Berlin Nemčija	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	Prašek	Prašiči Piščanci (brojlerji, kokoši) Purani	Peroralna
Grčija	Zoetis Hellas SA L. Mesogion 253- 255 15451, N. Psychico Athens Grčija	LINCO SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Piščanci (brojlerji)	Peroralna
Madžarska	Zoetis Hungary Kft. Alkotás u. 53. H-1123 Budapest Madžarska	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	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Piščanci Purani	Peroralna

Irska	Pfizer Healthcare Ireland Trading as Pfizer Animal Health, Ringaskiddy, Co. Cork, Irska	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	Prašek za peroralno raztopino. Topni prašek svetlo rumene do svetlo rumenorjave barve.	Prašiči in perutnina (nenesnice)	Prašiči: Linco- Spectin 100 topni prašek je izdelan za dajanje v vodo za pitje. Svežo raztopino je treba pripraviti vsak dan. Perutnina: za odmerjanje v vodo za pitje.
Italija	ZOETIS ITALIA S.r.l. Via Andrea Doria, 41 M 00192 Roma Italija	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	Peroralni prašek za uporabo v vodi za pitje	Prašiči Piščanci	Peroralna
Latvija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Združeno Kraljestvo	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride, spectinomycin sulfate	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Topni prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Peroralna
Litva	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Linco-Spectin 100	Lincomycin hydrochloride Spectinomycin sulphate	33.3 g 66.7 g	Topni prašek	Prašiči in perutnina (nenesnice)	Peroralna
Luksemburg	Zoetis Belgium SA Rue Laid Burniat 1 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Peroralna

Nizozemska	Zoetis BV Rivium Westlaan 74, 2909 LD Capelle a/d IJssel Nizozemska	Linco-Spectin 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Peroralni prašek	Prašiči Perutnina, jajca niso za prehrano ljudi	Peroralna
Poljska	Zoetis Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B 02-676 Warszawa Poljska	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	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Piščanci Purani Race Golobi	Peroralna
Portugalska	Zoetis Portugal, Lda Lagoas Park, Edifício 10 2740-271 Porto Salvo Portugalska	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Peroralni prašek	Prašiči Perutnina (brojlerji, kokoši in purani)	Peroralna
Romunija	Pfizer Animal Health MA EEIG Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Združeno Kraljestvo	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Topni prašek	Prašiči Piščanci Purani	Oral
Slovaška	Zoetis Česká republika, s.r.o. Stroupežnického 17 Praha 5 150 00 Češka	Linco-Spectin 100	Lincomycinum (ut Lincomycini hydrochloridum, Spectinomycinum (ut Spectinomycini sulphas tetrahydricus)	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Oral

Slovenija	Zoetis Belgium SA, Rue Laid Burniat 1, 1348 Louvain-la-Neuve Belgija	Linco Spectin 100 prašek za peroralno raztopino za prašiče in perutnino	Linkomicin (kot linkomicinijev klorid) in spektinomicin (kot spektinomicinijev sulfat)	33,3 g linkomicin in 66,7 g spektinomicin na 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	peroralno dajanje
Španija	Zoetis Spain, S.L. Avda. de Europa 20B Parque empresarial La Moraleja 28108 Alcobendas, Madrid Španija	LINCO-SPECTIN 100	Lincomycin and spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Peroralni prašek	Prašiči Perutnina	Oral
Združeno kraljestvo	Zoetis UK Limited 5th Floor, 6 St. Andrew Street EC4A 3AE London Združeno Kraljestvo	Linco-Spectin 100 Soluble Powder, Powder for Oral Solution	Lincomycin Spectinomycin	33.3 g lincomycin and 66.7 g spectinomycin per 150 g	Prašek za peroralno raztopino	Prašiči Perutnina	Prašiči: za dajanje v vodo za pitje. Perutnina: za dajanje v vodo za pitje kot edini dnevni vir vode za pitje dokler se je ne konzumira, nato pa se v preostanku dneva, če je treba, živalim doda še vodo brez zdravila.

Priloga II

**Znanstveni zaključki in razlogi za spremembo povzetka
glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za
uporabo**

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravila Linco-Spectin 100 in povezanih imen (glejte Prilogo I)

1. Uvod

Zdravilo Linco-Spectin 100 je prašek za peroralno raztopino, ki vsebuje 33,3 g linkomicina (v obliki linkomicinijevega hidroklorida) in 66,7 g spektinomicina (v obliki spektinomicinijevega sulfata) na pakiranje 150 g. Linkomicin je linkozamidni antibiotik, zelo podoben makrolidnim antibiotikom in streptograminom B. Zavira sintezo beljakovin, tako da se veže na ribosomsko podenoto bakterije 50S. Navadno učinkuje proti grampozitivnim bakterijam, obligatnim anaerobom in mikoplazmam. Linkomicin se dobro porazdeli v tkivih in znano je, da tvori velike koncentracije v celicah. Spektinomicin je razvrščen kot aminociklitolni antibiotik, soroden aminoglikozidom; zavira sintezo beljakovin, tako da se veže na ribosomsko podenoto 30S. Spekter učinkovitosti spektinomicina vključuje mikoplazme, aerobne gramnegativne bakterije in grampozitivne koke. Spektinomicin se slabo absorbira v prebavilih in slabo prehaja skozi membrane.

28. septembra 2012 je Belgija poslala obvestilo o napotitvi v skladu s členom 34(1) Direktive 2001/82/ES, kakor je bila nazadnje spremenjena, odboru CVMP/Evropski agenciji za zdravila za zdravilo Linco-Spectin 100 in z njim povezana imena. Belgija je sprožila napotitev zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice EU, kar je povzročilo odstopanja v informacijah o zdravilu za zdravilo Linco-Spectin 100 in z njim povezana imena.

Glavna področja razhajanja v obstoječih informacijah o zdravilu se nanašajo na:

- ciljne živalske vrste;
- indikacije;
- odmerjanje;
- karence.

2. Razprava o razpoložljivih podatkih

Prašiči

Indikacija za prašičjo dizenterijo, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae* in povezani patogeni, je bila utemeljena s pregledom literature ter starih lastniških podatkov o občutljivosti *in vitro*, novo raziskavo MIK za *B. hyodysenteriae* in starimi kliničnimi študijami.

Literatura in stari lastniški podatki o občutljivosti *in vitro* kažejo, da je splošni razpon minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) linkomicina za *B. hyodysenteriae* zelo širok in da so vrednosti MIK₅₀ ter MIK₉₀ v populaciji velike. V novi raziskavi MIK, v kateri so uporabili 25 izolatov iz Belgije, so ugotovili razpon MIK linkomicina-spektinomicina od 1 : 2 do 32 : 64 µg/ml, pri čemer sta bili vrednosti MIK₅₀ 16 : 32 in MIK₉₀ 32 : 64 µg/ml. To kaže na pripravljenost bakterije za pridobitev determinant odpornosti. Pringle in sod. (2012)¹ so predlagali epidemiološko mejno vrednost > 1 µg/ml za linkomicin, pri kateri je od 90 do 100 % izolatov razvrščenih kot »odpornih *in vitro*«. Čeprav razpoložljivi podatki ne kažejo negativne evolucije v času, pa zaradi zgornjih razlogov ni mogoče izključiti, da rezultati iz starih kliničnih študij, izvedenih v času razvoja zdravila, ne odražajo klinične učinkovitosti pri sodobnih izbruhih prašičje dizenterije. Vendar natančna klinična mejna vrednost ni bila določena in na podlagi predloženih podatkov je videti, da občutljivost *in vitro* ni bila povezana s klinično učinkovitostjo. Za utemeljitev te trditve niso bili predloženi nobeni sodobni klinični podatki. To odstopanje je lahko

¹ Pringle M. *in sod.* Antimicrobial susceptibility of porcine *Brachyspira hyodysenteriae* and *Brachyspira pilosicoli* isolated in Sweden between 1990 and 2010. Acta Vet Scand. 2012 Sep 21;54:54.

povezano z dejstvom, da lahko k patogenezi bolezni prispevajo različne črevesne bakterije, zato bi bilo treba učinkovitost dokazovati s sevi z relativno velikimi vrednostmi MIK zaradi velike lokalne koncentracije antibiotika v črevesu. Spektinomycin nima nobenega pomembnega kliničnega učinka na *B. hyodysenteriae*. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom meni, da bi spektinomycin lahko imel učinek na sorodne patogene, povezane s prašičjo dizenterijo, vendar takega učinka niso uradno dokazali na specifičnih patogenih *in vivo*.

Podatki o občutljivosti *in vitro* za *Escherichia coli* in *Salmonella* niso bili obsežni, vendar so bili med njimi podatki iz nove panevropske raziskave MIK, izvedene skladno z dobro laboratorijsko prakso (DLP), ki je vključila 100 izolatov *E. coli* in 100 izolatov *Salmonella* iz kliničnih primerov. V tej študiji je bil razpon MIK od 4 : 8 µg/ml do $\geq 256 : 512$, z velikimi vrednostmi MIC₉₀ > 256 µg/ml za spektinomycin in navidezno bimodalno porazdelitvijo. To kaže na pomemben delež velike odpornosti, čeprav ni bila določena še nobena zanesljiva klinična mejna vrednost. To je lahko delno povezano z naravno odpornostjo pri teh vrstah bakterij.

Klinično učinkovitost ob predlaganem režimu odmerjanja za prašičjo dizenterijo 10 mg/kg telesne mase 7 dni so podprli v dveh podvojenih preskušanjih pri laboratorijskih pogojih in dveh kliničnih študijah na terenu. Te študije niso bile skladne z DLP ali dobro klinično prakso (DKP) in ciljni klinični ter bakteriološki pogoji niso bili dobro opredeljeni v poročilih iz študij. Poleg tega je bil v eni od študij na terenu ciljni pogoj mešana enterična in respiratorna okužba z mikroorganizmoma *Salmonella* in *Mycoplasma*, kar je samo malo pomembno za navedeno indikacijo. Pokazali so tudi, da je kombinacija linkomicina in spektinomicina boljša v primerjavi s posameznima zdravilnima učinkovinama. Čeprav so bili v teh študijah odmerki izraženi kot koncentracije v pitni vodi, tako da je bilo dejanske odmerke v mg/kg telesne mase mogoče samo oceniti, so bile ocene zadostni približki priporočenemu režimu. Poleg tega je usklajeni režim odmerjanja eden od priporočenih v večini držav članic.

Upoštevajoč vse podatke je odbor CHMP menil, da se lahko ta indikacija ohrani.

V podporo indikaciji za proliferativno enteropatijo, ki jo povzroča *Lawsonia intracellularis*, so se predložili pregled literature s podatki o občutljivosti *in vitro* in dve starejši klinični študiji učinkovitosti.

Splošni rezultati pregleda podatkov o MIK iz literature, ki se nanašajo samo na nekaj izolatov, kažejo na velike vrednosti MIK za linkomicin in spektinomycin. Klinična mejna vrednost ni določena.

V provokacijski študiji v skladu z DLP so prašiče zdravili s priporočenim odmerkom 10 mg/kg telesne mase, vendar je zdravljenje namesto 7 dni trajalo 21 dni. Kombinacija je pokazala koristne učinke glede zmanjšanja lezij in zootehničnih opazovanih dogodkov, bakterijsko razsejanje pa je bilo popolnoma ustavljeno. Kombinacija je bila boljša kot samostojni linkomicin. V multicentrični študiji na terenu, skladni z DKP, so prašiče zdravili, kot je priporočeno. Zdravljenje z zdravilom Linco-Spectin 100, ki je trajalo 7 in 14 dni, je bilo učinkovito proti ileitisu pri prašičih; zdravljenje prašičev z ileitisom več kot 7 dni ni bilo koristno.

Čeprav redki razpoložljivi podatki kažejo, da je delovanje zdravilne učinkovine *in vitro* proti *L. intracellularis* slabo, je mogoče na podlagi dobro uveljavljene uporabe zdravila v EU in dejstva, da farmakovigilančna poročila ne kažejo pomanjkanja učinkovitosti, sklepati, da klinične okoliščine niso neposredno povezane s klinično učinkovitostjo zdravila. To je lahko posledica kombiniranega znotraj- in zunajceličnega delovanja linkomicina oziroma spektinomicina. Poleg tega je *L. intracellularis* tako kot *Brachyspira* spp. in drugi atipični črevesni organizmi verjetno odvisna od pogojev, ki jih v črevesu ustvarijo druge bakterije.

Upoštevajoč vse podatke je odbor CHMP menil, da je ta indikacija sprejemljiva.

Predlagana karenc 0 dni je bila dobro podprta s študijami ostankov, v katerih so se prašiči zdravili s predlaganim usklajenim režimom odmerjanja 10 mg/kg telesne mase/dan 7 dni, kar je sprejemljivo za odbor CVMP.

Upoštevajoč obseg tega napotitvenega postopka v skladu s členom 34 je odbor menil, da je predlagana indikacija za *L. intracellularis* pri prašičih sprejemljiva. Glede *B. hyodysenteriae* so bile ugotovljene mnoge težave (vključno z že omenjenimi):

- videti je, da se vsi sodobni avtorji strinjajo, da je odpornost *B. hyodysenteriae* na linkomicin zelo razširjena, čeprav klinične mejne vrednosti niso na voljo in ni znano, v kolikšni meri so sevi s povečanimi MIK klinično odporni;
- ni novih kliničnih preskušanj, preskušanj na terenu ali publikacij, ki bi dokazovali učinkovitost kombinacije linkomicina in spektinomicina proti sodobnim izbruhom prašičje dizenterije na podlagi trenutno odobrenih režimov odmerjanja.

Kljub temu je odbor CVMP menil, da je treba indikacijo za *B. hyodysenteriae* ohraniti, pri čemer je upošteval obseg tega napotitvenega postopka v skladu s členom 34.

Vendar je treba v poglavje 4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto v povzetku glavnih značilnosti zdravila vključiti jasno opozorilo glede morebitno neuspešnega zdravljenja zaradi klinično odpornih sevov *B. hyodysenteriae* in sorodnih enterobakterij (*E. coli*). Prav tako je treba v poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti dodati informacije o široko razširjeni zmanjšani občutljivosti *B. hyodysenteriae* in bimodalni porazdelitvi *E. coli*. V zgornji poglavji povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba vključiti tudi informacije o pomanjkljivih podatkih o razvoju odpornosti *L. intracellularis*.

Piščanci

Indikacija za kronično respiratorno bolezen (KRB), povezano z *Mycoplasma gallisepticum* in *E. coli*, je bila podprta z dvema nedavnima raziskavama MIK in podatki o MIK iz starejše literature. Poleg starih eksperimentalnih študij in kliničnih študij učinkovitosti na terenu je bila predložena nedavna lastniška provokacijska študija, v kateri so uporabili 210 piščancev, da bi preverili učinkovitost zdravila proti sproženi okužbi z *E. coli* in/ali *M. gallisepticum*.

V predlaganem usklajenem povzetku glavnih značilnosti zdravila so bile izbrisane vse navedbe, povezane s profilaktičnim zdravljenjem, kar je potrdil odbor CVMP.

Glede podatkov o občutljivosti *in vitro* za *M. gallisepticum* se je izvedla nova raziskava MIK za linkomicin-spektinomicin (v razmerju 1 : 2) s 60 izolati, ki je pokazala razpon MIK [0,25 : 0,5–8 : 16 µg/ml] in vrednosti MIC₅₀ 0,5 : 1 ter MIC₉₀ 2 : 4 µg/ml. Upoštevajoč tudi starejše podatke iz literature relativno ozki razponi MIK in majhne vrednosti MIC₅₀ ter MIC₉₀ skupaj z monomodalno porazdelitvijo na splošno kažejo na majhno stopnjo odpornosti, za katero je videti, da se ne razvija naprej. Kombinacija ima morda sinergistični učinek na organizem *Mycoplasma*, vendar klinična pomembnost ni bila raziskana.

Nova panevropska raziskava MIK za *E. coli*, ki je vključila 67 izolatov iz piščancev in 33 izolatov iz puranov, je pokazala širok razpon MIK (od 2 : 4 do ≥ 256 : 512 µg/ml), veliko vrednost MIC₉₀ za spektinomicin (256 µg/ml) in bimodalno porazdelitev. Upoštevajoč tudi podatke iz starejše literature je bil predlagan skupni delež klinične odpornosti vsaj 10 %. To je lahko delno posledica naravne odpornosti. Vendar spet ni bila določena nobena zanesljiva mejna vrednost. Dokazov o nadaljnjem razvoju tega stanja ni.

Na podlagi farmakokinetičnih lastnosti spektinomicina je znano, da se iz črevesa absorbirajo samo zanemarljive količine in da v kakršnem koli primeru ravni v krvi ne dosežejo koncentracij MIK v dihalih

piščancev po peroralni uporabi; poleg tega je spektinomycin polaren in ne prehaja zlahka skozi membrane ter se ne porazdeli zlahka v notranjost celic. Na podlagi preiskav *in vitro* je bila postavljena hipoteza, da se v črevesu tvori presnovek ali produkt razgradnje spektinomycina, ki doseže mesto okužbe in ovira priraščanje *E. coli* na sluznico dihal, vendar to ni bilo validirano (Goren in sod. 1988)². Posledično vrednost kombiniranega zdravila za to indikacijo v primerjavi z monoterapijo (npr. z linkomicinom) ni jasna.

Več starih provokacijskih laboratorijskih študij je pokazalo učinkovitost kombinacije proti eksperimentalnim inokulacijam z *Mycoplasma spp.* in/ali *E. coli* pri piščancih. Učinkovitost je bila videti boljša kot pri samostojnem linkomicinu in nekoliko boljša kot pri samostojnem spektinomycinu. Vendar so bili uporabljeni režimi odmerjanja zelo nejasni, njihov razpon pa je bil verjetno od predlaganega odmerka 50 mg/kg telesne mase/dan do največjega odobrenega odmerka 150 mg/kg telesne mase. V novo predloženi, z DKP skladni provokacijski študiji zdravljenja z zdravilom v odmerku 50 mg/kg telesne mase/dan, ki je trajalo 7 dni, so pokazali, da je učinkovito pri zmanjševanju kliničnih znakov in lezij, povezanih z eksperimentalnimi okužbami z *E. coli* in/ali *M. gallisepticum* pri piščancih, čeprav je bil delež ponovne izolacije bakterije velik (zmanjšanje pri *E. coli* ni bilo statistično pomembno), vrednosti MIK za kužne seve pa so bile povsem na spodnji meji razpona, določenega v raziskavah MIK. Ta študija je bila edini uradni dokaz za korist odmerka 50 mg/kg telesne mase, posledična provokacija pa je bila samo od blaga do zmerna, brez opažene umrljivosti.

Starejše terenske študije so navadno v prvi fazi uporabile režim odmerjanja 150 mg/kg telesne mase, ki mu je v drugi fazi sledil režim odmerjanja 50 mg/kg telesne mase; te študije so malo pomembne, saj so se osredotočale na sistematsko profilakso in zootehnične/ekonomske opazovane dogodke. Usklajeni odmerek 50 mg/kg telesne mase je na splošno najmanjši nacionalno odobreni odmerek in najpogostejše priporočeni odmerek samo za zdravljenje.

Ker se spektinomycin slabo absorbira v prebavilih in ne prehaja zlahka skozi membrane, bi bila lahko njegova učinkovitost vsaj delno povezana z nespecifičnimi učinki na črevesno floro ali učinki presnovka.

Poleg tega so v farmakovigilančnih podatkih ugotovili dolgotrajno uporabo zdravila in odsotnost poročanja o pomanjkanju učinkovitosti.

Karenco podpira študija, v kateri so piščance zdravili z odmerki 500 mg/kg telesne mase v prvem tednu življenja in 60 mg/kg telesne mase v tretjem tednu življenja; sledenje izločanja je bilo izvedeno šele po drugi fazi. Odbor CVMP je menil, da je predlagana karenca 5 dni zadostna, kadar se piščanci zdravijo s predlaganim usklajenim režimom odmerjanja 50 mg/kg telesne mase/dan 7 dni.

Po splošni oceni v sklopu usklajenosti že odobrenega zdravila in na podlagi spodaj navedenih razlogov je odbor CVMP menil, da se lahko odmerjanje 50 mg/kg telesne mase 7 dni sprejme kot usklajeni odmerek pri piščancih:

- odmerek 50 mg/kg telesne mase je najpogostejše priporočilo za »zdravljenje« v zadevnih povzetkih glavnih značilnosti zdravila. V več drugih povzetkih glavnih značilnosti zdravila je odmerek izražen kot koncentracija v pitni vodi, kar je enako približno 50 mg/kg telesne mase pri pomembnem deležu živali;
- v novo predloženi klinični študiji učinkovitosti je zdravilo jasno izboljšalo klinične znake KRB in zmanjšalo obseg vdora bakterij. To je bilo edino razpoložljivo preskušanje, v katerem so jasno pokazali, da je odmerek 50 mg/kg telesne mase koristen v sklopu zdravljenja, čeprav je bila provokacija precej blaga (npr. zabeležili niso nobenega primera umrljivosti).

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

- Odpornost ciljnih bakterij na zadevni učinkovini ne kaže neželenega razvoja v času in prisotni zadržki niso nič večji kot pri drugih učinkovinah, ki se uporabljajo na podoben način.
- Če se zdravilo za uporabo pri piščancih ukine, lahko pride do škodljivega prehoda na uporabo drugih molekul, za katere menijo, da so pomembnejše za javno zdravje (npr. fluorokinoloni).

Odbor CVMP je zato menil, da je treba indikacijo pri piščancih ohraniti, vendar jo je treba prilagoditi na naslednji način: »Za zdravljenje in preprečevanje KRB, ki jo povzročata *Mycoplasma gallisepticum* in *E. coli*, povezana z nizko stopnjo umrljivosti. Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v jati.«

3. Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Uvod

Ocena razmerja med tveganji in koristmi se opravi skladno s členom 34 Direktive 2001/82/ES. Njen namen v sklopu trenutnega postopka je usklajevanje pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Linco-Spectin 100 (in povezanimi imeni) znotraj EU. S tem napotitvenim postopkom so se informacije o zdravilu popolnoma uskladile. Ta ocena se osredotoča na težave, povezane z usklajitvijo, ki bi lahko spremenile razmerje med tveganji in koristmi.

Zdravilo Linco-Spectin 100 (in povezana imena) je prašek za dajanje v vodo za pitje, ki vsebuje zdravilni učinkovini linkomicin (222 mg/g) in spektinomycin (444,7 mg/g). Odobreno je v 24 državah članicah EU. Prvo dovoljenje za promet z zdravilom je bilo odobreno leta 1972.

Ocena koristi

Neposredne koristi

Prašiči

Zdravilo se za predlagani indikaciji (prašičja dizenterija in proliferativna enteropatija) v mnogih državah članicah EU uporablja že več desetletij, kar temelji na dopolnjujočih se spektrih delovanja linkomicina in spektinomicina na primarna patogena *B. hyodysenteriae* ter *L. intracellularis* in na morda sorodne enterične patogene, kot je *E. coli*.

Klinično učinkovitost proti prašičji dizenteriji ob režimu odmerjanja, ki je blizu priporočenemu usklajenemu režimu 10 mg/kg telesne mase 7 dni, so podprle starejše laboratorijske in terenske klinične študije, čeprav niso bile skladne z DLP ter DKP in čeprav klinična in bakteriološka merila za vključevanje niso vedno natančno opredeljena v poročilih študij. Pokazali so, da je kombinacija linkomicina in spektinomicina učinkovitejša kot njuni monoterapiji.

Klinična učinkovitost proti proliferativni enteropatiji se je utemeljila z eno laboratorijsko študijo, skladno z DLP, in eno multicentrično terensko študijo, skladno z DKP, vendar so v laboratorijski študiji živali zdravili 21 dni. Pokazali so, da je kombinacija boljša kot monoterapija z linkomicinom. V provokacijski študiji je bilo videti, da je bila bakterijska okužba izkoreninjena.

Podatki iz literature kažejo, da je mogoče zmanjšano občutljivost pri *B. hyodysenteriae* do neke mere premagati z velikimi lokalnimi koncentracijami. Kljub slabi učinkovitosti zdravilnih učinkovin *in vitro* proti *L. intracellularis* bi bila lahko kombinacija učinkovita zaradi kombiniranega znotraj- in zunajceličnega delovanja linkomicina oziroma spektinomicina. Poleg tega lahko na učinkovitost vplivajo pogoji, ki jih v črevesju vzpostavijo različne sorodne enterične bakterije.

Farmakovigilancijska poročila niso poročala o pomanjkanju učinkovitosti zdravila Linco-Spectin 100 pri priporočenih usklajenih indikacijah pri prašičih.

Piščanci

Pri piščancih je zdravilo v mnogih državah članicah EU že indicirano za zdravljenje KRB, povezane z *Mycoplasma* in/ali *E. coli*. Najpogostejše priporočilo za odmerjanje pri zdravljenju je 50 mg/kg telesne mase/dan; nekaj povzetkov glavnih značilnosti zdravila priporoča odmerek 150 mg/kg telesne mase, drugi pa navajajo samo koncentracijo v vodi, ki je enaka približno 50 mg/kg telesne mase.

Čeprav mehanizem delovanja peroralnega spektinomicina na sistemski ravni ni jasen, je videti, da so klinično korist in korist kombinacij dokazali v več starejših laboratorijskih provokacijskih študijah. Vendar je mogoče režime odmerjanja, uporabljene v teh študijah, samo oceniti: njihov razpon je verjetno od usklajenega odmerka 50 mg/kg telesne mase/dan in vsaj do največjega odobrenega odmerka 150 mg/kg telesne mase/dan. Starejše terenske študije so izvedli v sklopu sistematične profilakse, pri čemer so uporabili dvofazne režime odmerjanja; pogoji teh študij ne podpirajo predlaganega odmerka 50 mg/kg telesne mase.

V novo predloženi, z DKP skladni provokacijski študiji zdravljenja z zdravilom v odmerku 50 mg/kg telesne mase/dan, ki je trajalo 7 dni, so pokazali, da je učinkovito pri zmanjševanju kliničnih znakov, lezij in ponovne bakteriološke izolacije, povezanih z eksperimentalnimi okužbami z *E. coli* in/ali *M. gallisepticum* pri piščancih; čeprav je bil delež ponovne izolacije bakterij velik, zmanjšanje pri *E. coli* ni bilo statistično pomembno, vrednosti MIK za kužne seve pa so bile v primerjavi z večino sevov na terenu majhne. Ta študija je edini uradni dokaz za korist odmerka 50 mg/kg telesne mase, posledična provokacija pa je bila samo od blaga do zmerna, brez opažene umrljivosti.

Farmakovigilančna poročila niso poročala o pomanjkanju učinkovitosti zdravila Linco-Spectin 100 pri predlagani usklajeni indikaciji pri piščancih.

Posredne koristi

Razpoložljivost zdravila Linco-Spectin 100 bi lahko predvsem pri respiratornih boleznih piščancev omejila uporabo drugih antibiotikov, ki so bolj kritični za zdravje živali in človeka, npr. fluorokinoloni.

Ocena tveganja

Ker odbor CVMP ni povečal priporočil za režime odmerjanja in se indikacije niso razširile glede na indikacije, odobrene v večini povzetkov glavnih značilnosti zdravila, se pri oceni tolerance pri ciljnih živalskih vrstah niso pojavile nove težave. Stare študije tolerance so na voljo za prašiče, piščance in purane. Usklajena besedila povzetka glavnih značilnosti zdravila v poglavjih 4.5 (i) Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih, 4.6 Neželeni učinki (pogostost in resnost) in 4.10 Preveliko odmerjanje so še vedno zadostna glede tolerance.

Ker se režimi odmerjanja in indikacije niso razširili, prav tako ni spremembe pri oceni varnosti za uporabnika.

Varnost uporabnika še vedno zagotavljajo priporočene usklajene karence, ki so 0 dni pri prašičih in 5 dni pri piščancih.

Priporočeni usklajeni režimi odmerjanja ne povzročajo povečane izpostavljenosti okolja zdravilnima učinkovinama.

Morebitna odpornost, ki jo lahko povzroči uporaba linkomicina pri živalih, lahko vpliva na zdravje živali, vključno prek navzkrižne odpornosti z makrolidi. Pri živalskih patogenih se je pojavila odpornost proti makrolidom in linkozamidom, ki je pri nekaterih vrstah pogosta. Pri *Brachyspira hyodysenteriae* so bili skoraj vsi izolati odporni, predvsem glede občutljivosti divjih tipov *in vitro*. Zato ni mogoče izključiti, da rezultati iz starih kliničnih študij, izvedenih v času razvoja zdravila, ne odražajo klinične učinkovitosti pri sodobnih izbruhih prašičje dizenterije, čeprav predloženi podatki iz literature ne kažejo na evolucijo v času.

Čeprav tveganja niso jasno ocenjena, je prisotna možnost vpliva na zdravje človeka zaradi navzkrižne odpornosti proti klindamicinu in drugim učinkovinam iz skupine makrolidov, linkozamidov ter streptograminom (MLS). Človeške in živalske bakterije imajo enake determinante odpornosti. Odpornost bi bila lahko neposredna težava, kadar prizadene zoonotske patogene, kot sta *Campylobacter* in *Enterococcus*, in bi se lahko na človeške patogene prenašala horizontalno prek prenosnih genskih elementov. Svetovna zdravstvena organizacija (AGISAR, 2009)³ antibiotike MLS razvršča kot kritično pomembne za zdravljenje določenih zoonoz pri ljudeh (kot so okužbe s *Campylobacter*).

Ukrepi za obvladovanje ali zmanjšanje tveganja

Morebitno tveganje razvoja odpornosti, ki lahko vpliva na učinkovitost zdravila, in morebitno tveganje za splošno zdravje živali ter ljudi sta omejena z:

- omejitvijo indikacij na zadostno utemeljene s podatki o učinkovitosti;
- izbrisom vseh priporočil, povezanih s profilaktično uporabo;
- vključitvijo informacij o stanju odpornosti in opozoril o preudarni uporabi zaradi odpornosti v povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavja 4.4 Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto, 4.5 (i) Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih in 5.1 Farmakodinamične lastnosti.

Ocena razmerja med tveganji in koristmi

Po oceni razpoložljivih podatkov je odbor CVMP menil, da razmerje med tveganji in koristmi pri ciljni živalski vrsti, prašičih, ostaja pozitivno. Morebitnega vpliva visoke stopnje odpornosti, dokazane *in vitro* pri *B. hyodysenteriae*, na klinično učinkovitost niso ocenili v nedavnih kliničnih študijah, vendar so v sklopu tega napotitvenega postopka v skladu s členom 34, katerega cilj je bil uskladitev pogojev dovoljenja za promet z že odobrenim zdravilom, menili, da te indikacije na podlagi tega ni treba ukiniti.

Ker je bila v edini študiji na piščancih, ki je uradno dokazala učinkovitost odmerka 50 mg/kg proti kliničnim znakom in lezijam KRB, provokacija blaga do zmerna in brez umrljivosti, je odbor predlagal naslednjo spremembo indikacije:

„Za zdravljenje in preprečevanje kronične respiratorne bolezni (KRB), ki jo povzročata *Mycoplasma gallisepticum* ter *Escherichia coli* in je povezana z majhnim deležem umrljivosti.

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v jati.“

Celotno razmerje med tveganji in koristmi za zdravilo za uporabo pri prašičih in piščancih je bilo ocenjeno kot ugodno pod pogojem, da se upoštevajo priporočene spremembe v informacijah o zdravilu (glejte Prilogo III).

Razlogi za spremembo povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo

Ob upoštevanju naslednjega:

- CVMP je menil, da je bil namen napotitve uskladitev povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo;
- CVMP je pregledal povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo, ki jih predlagajo imetniki dovoljenj za promet, in upošteval vse predložene podatke;

³ Poročilo 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

je odbor CHMP priporočil spremembo dovoljenj za promet z zdravilom Linco-Spectin 100 in z njim povezanimi imeni, kot je navedeno v Prilogi I in za katera so povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo opredeljeni v Prilogi III.

Priloga III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 222 mg/g + 444,7 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče in piščance

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilne učinkovine:

linkomicin (kot linkomicinijev klorid)	222 mg/g
spektinomycin (kot spektinomycinijev sulfat)	444,7mg/g

Pomožne snovi:

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za uporabo v pitni vodi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Ciljne živalske vrste

Prašiči in piščanci.

4.2 Indikacije za uporabo pri ciljnih živalskih vrstah

Prašiči

Za zdravljenje in preprečevanje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, za zdravljenje in preprečevanje prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki ga povzroča *Lawsonia intracellularis* in povezanih črevesnih patogenov (*Escherichia coli*).

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.

Piščanci

Za zdravljenje in preprečevanje kronične respiratorne bolezni (CRD), ki ju povzročata *Mycoplasma gallisepticum* in *Escherichia coli* in je povezana z nizko stopnjo umrljivosti.

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v jati.

4.3 Kontraindikacije

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilni učinkovini, ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite v primeru okvare jeter.

Ne dovolite, da imajo kunci, glodalci (npr. činčile, hrčki, morski prašički), konji ali prežvekovalci dostop do vode ali krme, ki vsebuje linkomicin. Zaužitje lahko pri teh živalskih vrstah povzroči resne učinke na želodec in črevesje.

Ne uporabite pri kokoših nesnicah.

4.4. Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto

Velik del sevov *E. coli* kaže visoke vrednosti MIK (minimalne inhibitorne koncentracije) proti kombinaciji linkomicin - spektinomycin in je lahko klinično odporen, čeprav mejna vrednost ni določena.

Zaradi tehničnih omejitev je občutljivost *L. Intracellularis* težko preskušati *in vitro* in zato so podatki o odpornosti na kombinacijo linkomicin - spektinomycin pri teh živalskih vrstah pomanjkljivi.

4.5 Posebni previdnostni ukrepi

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih

Razširjena odpornost na linkomicin pri *B. Hyodysenteriae* ima lahko za posledico neuspešno klinično zdravljenje.

Dobra klinična praksa temelji na preskušanju občutljivosti bakterij, ki se jih izolira iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalni (regionalni, nivoju kmetije) epidemiološki informaciji glede občutljivosti ciljnih bakterij.

Uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni v skladu z navodili v SmPC-ju lahko poveča tveganje za razvoj in selekcijo odpornih bakterij in zmanjša učinkovitost zdravljenja z makrolidi zaradi možnosti nastanka navzkrižne odpornosti.

Oralna uporaba pripravkov, ki vsebujejo linkomicin je indicirana samo pri prašičih in piščancih. Drugim živalim ne omogočite dostopa do medicirane vode. Linkomicin lahko povzroči resne motnje v delovanju želodca in črevesja pri drugih živalskih vrstah.

Z izboljšanim upravljanjem kmetije in z izboljšanjem navad glede dezinfekcije se je treba izogniti ponavljajoči in podaljšani uporabi zdravila.

Če po 5 dneh ne pride do izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o pravilnosti diagnoze.

Bolne živali imajo zmanjšan apetit in spremenjen vzorec pitja in hudo prizadete živali bodo zaradi tega morda potrebovale parenteralno zdravljenje.

Ta prašek je samo za uporabo v pitni vodi in ga je treba pred uporabo raztopiti.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na linkomicin, spektinomycin ali sojina krmila se morajo izogibati stiku z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini. Paziti je treba, da se ne dviguje in vdihuje prahu. Treba se je izogibati stiku s kožo in očmi.

Ob ravnanju in mešanju izdelka je treba nositi osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz priporočenih mask za prah (ali dihalno polmasko za enkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN149 ali dihalno masko za večkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN140 s filtrom EN143), rokavic in zaščitnih očal.

Takoj po uporabi si z milom in vodo umijte roke in izpostavljene dele kože.

Če se po stiku z zdravilom pojavi kožni izpuščaj ali trajno draženje oči, takoj poiščite medicinsko pomoč in pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino zdravniku.

4.6. Neželeni učinki (pogostost in resnost)

Pri zdravih prašičih se lahko na začetku zdravljenja pojavi prehodna driska ali mehko blato in/ali edem v perianalnem predelu. Spremembe izginejo v 5 do 8 dneh, brez prekinitve zdravljenja.

V redkih primerih so opazili tudi razdražljivost/vznemirjenost, kožni izpuščaj/pruritus.

Alergijske/preobčutljive reakcije so redke, vendar se lahko pojavijo in zahtevajo prenehanje zdravljenja z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini. Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (pri več kot 1 živali od 10 živali med enim ciklom zdravljenja)
- pogosti (pri več kot 1 a manj kot 10 živali od 100 živali)

- občasni (pri več kot 1 a manj kot 10 živali od 1.000 živali)
- redki (pri več kot 1 a manj kot 10 živali od 10.000 živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 živali, vključujoč posamezne primere).

4.7. Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Prašiči

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena.

Z laboratorijskimi študijami na pse in podganah niso bili dokazani učinki linkomicina ali spektinomicina na razmnoževanje, niti njuni fetotoksični ali teratogeni učinki.

Linkomicin se izloča v mleko.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/tveganje odgovornega veterinarja.

Piščanci

Ne uporabite pri pticah v obdobju nesnosti.

4.8 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mešanju z drugimi zdravili se je treba praviloma izogibati.

Kombinacija linkozamidov in makrolidov deluje antagonistično zaradi kompetitivne vezave na njihova ciljna mesta. Kombinacija z anestetiki lahko privede do nevromuskularne blokade.

Ne dajajte skupaj s kaolinom ali pektinom, ker lahko vplivata na absorpcijo linkomicina. Če je sočasno dajanje obvezno, upoštevajte med dajanji razmak dveh ur.

4.9 Odmerjanje in pot uporabe

Za uporabo v vodi za pitje.

Priporočeni odmerki:

Prašiči: 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina/kg telesne teže/dan, za čas zdravljenja 7 dni.

To znese 15 mg praška na kg telesne teže na dan, za čas zdravljenja 7 dni.

Piščanci: 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina/kg telesne teže/dan, za čas zdravljenja 7 dni. To znese 75 mg praška na kg telesne teže na dan, za čas zdravljenja 7 dni.

Z zdravljenjem je treba začeti takoj, ko se pojavijo prvi klinični znaki.

Pri pripravi pitne vode je delež dodanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini odvisen od telesne teže živali in dejanske količine popite vode na dan.

Čim natančneje je treba določiti povprečno telesno težo živali v čredi/jati in količino dnevno popite vode, da se zagotovi pravilen odmerek in da se izognemo premajhnemu odmerjanju.

Medicirana pitna voda naj bo edini vir pitne vode za čas trajanja zdravljenja. Medicirano vodo, ki jo živali ne popijejo v 24 urah, je treba odstraniti.

V primeru bolezni, pri kateri pride do izrazitega padca dnevno popite vode je treba uvesti parenteralno zdravljenje.

Naslednje indikacije uporabite kot osnovo za natančen izračun količine zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je treba dodati v vodo za pitje.

Prašiči:

Za določitev volumna raztopine (v litrih vode za pitje), ki je potreben za 150 g zdravila za uporabo v

veterinarski medicini, uporabite naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (L) za 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini} = \frac{10000 \times [\text{dnevno popita voda na žival (L)}]}{\text{povprečna telesna teža enega prašiča (kg)}}$$

Pri prašičih 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini ustreza odmerku za 10000 kg telesne teže na dan.

Običajna količina dnevno popite vode se giblje okrog 0,15 L/kg telesne teže/dan. Spodnja tabela prikazuje volumen vode, ki se uporabi, da se raztopi 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Popita voda	150 g praška = 100 g aktivnosti antibiotika je treba raztopiti v...
0.1 L/kg telesne teže/dan	1000 L vode za pitje
0.15 L/kg telesne teže/dan	1500 L vode za pitje
0.2 L/kg telesne teže/dan	2000 L vode za pitje
0.25 L/kg telesne teže/dan	2500 L vode za pitje

Piščanci:

Za določitev volumna raztopine (v litrih vode za pitje), ki je potreben za 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini, uporabite naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (L) za 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini} = \frac{2000 \times [\text{dnevno popita voda na žival (L)}]}{\text{povprečna telesna teža enega piščanca (kg)}}$$

150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini ustreza odmerku za 2000 kg telesne teže na dan.

4.10 Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

V primeru prevelikega odmerjanja se pri prašičih lahko opazi spremenjeno konzistenco blata (mehko blato in/ali drisko).

Pri piščancih so ob dajanju nekajkrat večjih odmerkov od priporočenih opazili nenavadno vsebino v cekumu in njegovo povečanje.

V primeru, da do prevelikega odmerjanja pride po nesreči, je treba zdravljenje prekiniti in ponovno začeti zdravljenje s priporočenim odmerkom.

4.11 Karenca

Prašiči:

Meso in organi: nič dni.

Piščanci:

Meso in organi: 5 dni.

Ni dovoljena uporaba pri pticah, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi, vključno z nadomestnimi kokošmi nesnicami, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi.

Živali se med zdravljenjem ne sme zaklati za prehrano ljudi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, kombinacije linkomicina

oznaka ATC vet: QJ01FF52

5.1 Farmakodinamične lastnosti

“Ime zdravila (podatke je treba dopolniti v posameznih državah)” je kombinacija dveh antibiotikov, linkomicina in spektinomicina, ki delujeta komplementarno.

Linkomicin

Linkomicin je antibiotik iz skupine linkozamidov in je proizvod bakterije *Streptomyces lincolnensis*, ki zavira sintezo breljakovin. Linkomicin se veže na podenoto 50 S bakterijskega ribosoma, v bližino centra peptidil-transferaze in prepreči proces podaljševanja peptidne verige tako, da zavira nastajanje podenote 50 S in vzpodbudja odcepitev ribosomske peptidil-tRNA.

Linkomicin deluje proti grampozitivnim bakterijam (kot je *Brachyspira hyodysenteriae*) in mikoplazmam. Na gramnegativne bakterije kot je *Escherichia coli* deluje šibko ali nič.

Linkozamidi spadajo na splošno med bakteriostatike, njihovo delovanje je odvisno od občutljivosti organizma in koncentracije antibiotika. Linkomicin lahko deluje baktericidno ali bakteriostatično. Odpornost na linkomicin je pogosto določena s faktorji prenosa preko plazmidov (erm geni), ki kodirajo metilazo in tako spremenijo mesto vezave na ribosomih in pogosto privedejo do navzkrižne odpornosti na druga protimikrobna zdravila iz MLSb skupine. Najbolj razširjen mehanizem pri *B. Hyodysenteriae* in mikoplazmah je sprememba mesta vezave zaradi mutacij (kromosomska odpornost). Prav tako je bila opisana tudi odpornost linkomicina, ki je posredovana z izlivnimi črpalkami ali z inaktiviranjem encimov. Pogosto pride do popolne navzkrižne odpornosti med linkomicinom in klindamicinom.

Odpornost na linkomicin se lahko pri *B. Hyodysenteriae* razvije hitro in večina preučevanih izolatov kaže *in vitro* zmanjšano občutljivost.

Spektinomicin

Spektinomicin spada med aminociklitole in je proizvod bakterije *Streptomyces spectabilis*, deluje bakteriostatično, deluje proti *Mycoplasma* spp. in proti nekaterim gramnegativnim bakterijam kot je *E. Coli*.

Mehanizem, s katerim spektinomicin ob peroralnem dajanju, kljub slabi absorpciji deluje na patogene mikrobe na sistemski ravni, ni povsem pojasnjen in je lahko deloma odvisen od neposrednih učinkov na črevesno floro ali od učinkov metabolita(ov).

Mutacija kromosoma v enem koraku, ki povzroči visoko stopnjo odpornosti na spektinomicin se razvije pri mnogih črevesnih bakterijah (kot je *E. coli*). Odpornost, ki se prenese preko plazmidov je manj pogosta. Sevi s kromosomsko odpornostjo ne kažejo navzkrižne odpornosti z aminoglikozidi.

Kaže, da je porazdelitev minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) pri *E. coli* in *Salmonella* spp. bimodalna, s precejšnjim številom sevov, ki kažejo visoke vrednosti; to bi lahko deloma ustrezalo naravni (intrinzični) odpornosti.

In vitro študije kot tudi klinični podatki o učinkovitosti kažejo, da kombinacija linkomicin-spektinomicin deluje proti *Lawsonia intracellularis*.

Zaradi tehničnih omejitev je občutljivost *Lawsonia intracellularis* težko preskušati *in vitro* in podatki o odpornosti pri teh vrstah so pomanjkljivi.

5.2 Farmakokinetični podatki

Linkomicin

Po peroralnem dajanju se linkomicin pri prašičih hitro absorbira. Po enkratnem peroralnem dajanju linkomicinijevega klorida v odmerkih po približno 22, 55 in 100 mg/kg/telesne teže prašičem, so v serumu še 24-36 ur po dajanju izmerili vrednosti linkomicina, ki so bile odvisne od velikosti odmerka. Najvišje vrednosti v serumu so opazili 4 ure po odmerjanju. Podobne rezultate so opazili po dajanju enkratnih odmerkov 4,4 in 11,0 mg/kg/telesne teže prašičem. Vrednosti koncentracij v serumu se je dalo izmeriti 12 do 16 ur, vrh koncentracij pa je bil dosežen po 4 urah. Za določitev biološke razpoložljivosti zdravila so prašičem dali enkratni peroralni odmerek 10 mg/kg telesne teže.

Ugotovljena peroralna absorpcija linkomicina je bila med 53 % $\pm$ 19 %.

Večkratno odmerjanje z dnevnimi odmerki 22 mg linkomicina/kg telesne teže prašičem 3 dni, je pokazalo da se linkomicin pri živalih ne kopiči; koncentracij antibiotika v serumu ni bilo mogoče izmeriti po 24 urah, po dajanju.

Farmakokinetične študije kažejo, da je linkomicin pri prašičih biološko razpoložljiv po intravenskem, intramuskularnem ali peroralnem dajanju. Povprečna razplovna doba izločanja po vseh poteh dajanja pri prašičih je 2,82 ure.

Pri piščancih, ki so jim *“ime zdravila (podatke je treba dopolniti v posameznih državah)”* dajali v odmerku 50 mg/kg telesne teže v vodo za pitje sedem dni zaporedoma (v razmerju 1:2, linkomicin:spektinomicin) je bila C_{max} po prvem dajanju medicirane vode 0,0631 $\mu\text{g/ml}$. C_{max} je bila dosežena 4 ure po tem, ko so jim dali na razpolago medicirano vodo.

Spektinomicin

Študije pri različnih živalskih vrstah so pokazale, da se spektinomicin po peroralnem dajanju le delno absorbira v črevesju (manj kot 4-7 %). Spektinomicin se v majhni meri veže na plazemske beljakovine in je slabo topen v maščobah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Natrijev benzoat
Laktoza monohidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo: *“podatke je treba dopolniti v posameznih državah”*.
Rok uporabnosti po razredčenju v skladu z navodili: 24 ur.
Medicirano vodo, ki jo živali v 24 urah ne popijejo, je treba odstraniti.

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.
Shranjujte na suhem mestu.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela HDPE plastenka z zaščitnim belim LDPE pokrovom vsebuje 150 g ali 1,5 kg praška za peroralno raztopino.
Dvojna LDPE vreča v vedru iz polipropilena z zaščitnim pokrovom iz polipropilena vsebuje 4,5 kg praška.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje neporabljenega zdravila ali odpadnih snovi

Vsako neporabljeno zdravilo za uporabo v veterinarski medicini ali odpadne snovi, ki nastanejo iz teh zdravil, je treba odstraniti v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

PREPOVED PRODAJE, OSKRBE IN/ALI UPORABE

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

DODATEK III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Plastenke s 150 g ali 1,5 kg in vedro s 4,5 kg praška

1. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> 222 mg/g + 444,7 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje
linkomicin (kot linkomicinijev klorid)/spektinomicin (kot spektinomicinijev sulfat)

2. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SNOVI

linkomicin (kot linkomicinijev klorid)	222 mg/g
spektinomicin (kot spektinomicinijev sulfat)	444,7mg/g

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek za uporabo v vodi za pitje

4. VELIKOST PAKIRANJA

150 g
1,5 kg
4,5 kg

5. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči in piščanci

6. INDIKACIJA(E)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

7. NAČIN IN POT(I) UPORABE

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

8. KARENCA

Karenca:

Prašiči: Meso in organi: nič dni.

Piščanci: Meso in organi: 5 dni.

Ni dovoljena uporaba pri pticah, ki proizvajajo ali bodo proizvajala jajca so namenjena prehrani ljudi.

9. POSEBNO(A) OPOZORILO(A), ČE JE/SO POTREBNO(A)

Pred uporabo preberite navodilo za uporabo.

10. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rok uporabnosti po razredčenju v skladu z navodili: 24 ur.

Medicirano vodo, ki jo živali v 24 urah ne popijejo, je treba odstraniti.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Shranjujte na suhem mestu.

12. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Odstranjevanje: preberite navodilo za uporabo.

13. BESEDILO "SAMO ZA ŽIVALI" IN POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE, ČE JE SMISELNO

Samo za živali - Rp-vet.

14. BESEDILO "ZDRAVILO SHRANJUJTE NEDOSEGLJIVO OTROKOM "

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

15. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

16. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

17. IZDELOVALČEVA ŠTEVILKA SERIJE

Serija:

B. NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

<Izmišljeno ime> 222 mg/g + 444,7 mg/g prašek za dajanje v vodo za pitje za prašiče in piščance

1. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM TER IMETNIKA DOVOLJENJA ZA IZDELAVO ZDRAVILA, ODGOVORNEGA ZA SPROŠČANJE SERIJ V EGP, ČE STA RAZLIČNA

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

Izdelovalec, odgovoren za sproščanje serije:

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah

2. IME ZDRAVILA ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

<Izmišljeno ime> Linco Spectin 222 mg/g + 444,7 mg/g prašek za uporabo v vodi za pitje za prašiče in piščance

3. NAVEDBA ZDRAVILNE(IH) UČINKOVIN(E) IN DRUGIH SESTAVIN

Zdravilne učinkovine:

linkomicin (kot linkomicinijev klorid)	222 mg/g
spektinomycin (kot spektinomycinijev sulfat)	444,7mg/g

Pomožne snovi:

Natrijev benzoat, laktoza monohidrat.

4. INDIKACIJ(A)E

Prašiči

Za zdravljenje in preprečevanje prašičje dizenterije, ki jo povzroča *Brachyspira hyodysenteriae*, za zdravljenje in preprečevanje prašičje proliferativne enteropatije (ileitisa), ki ga povzroča *Lawsonia intracellularis* in povezanih črevesnih patogenov (*Escherichia coli*).

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v čredi.

Piščanci

Za zdravljenje in preprečevanje kronične respiratorne bolezni (CRD), ki ju povzročata *Mycoplasma gallisepticum* in *Escherichia coli* in je povezana z nizko stopnjo umrljivosti.

Pred uporabo zdravila je treba potrditi prisotnost bolezni v jati.

5. KONTRAINDIKACIJE

Ne uporabite v primeru preobčutljivosti na zdravilni učinkovini, ali na katero koli pomožno snov.

Ne uporabite v primeru okvare jeter.

Ne dovolite, da imajo kunci, glodalci (npr. činčile, hrčki, morski prašički), konji ali prežvekovalci dostop do vode ali krme, ki vsebuje linkomicin. Zaužitje lahko pri teh živalskih vrstah povzroči resne učinke na želodec in črevesje.

Ne uporabite pri kokoših nesnicah.

6. NEŽELENI UČINKI

Pri zdravih prašičih se lahko na začetku zdravljenja pojavi prehodna driska ali mehko blato in/ali edem v perianalnem predelu. Spremembe izginejo v 5 do 8 dneh, brez prekinitve zdravljenja. V redkih primerih so opazili tudi razdražljivost/vznemirjenost, kožni izpuščaj/pruritus. Alergijske/preobčutljive reakcije so redke, vendar se lahko pojavijo in zahtevajo prenehanje zdravljenja z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini. Uvesti je treba simptomatsko zdravljenje.

Pogostost neželenih učinkov je določena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti (pri več kot 1 živali od 10 živali med enim ciklom zdravljenja)
- pogosti (pri več kot 1 a manj kot 10 živali od 100 živali)
- občasni (pri več kot 1 a manj kot 10 živali od 1.000 živali)
- redki (pri več kot 1 a manj kot 10 živali od 10.000 živali)
- zelo redki (pri manj kot 1 živali od 10.000 živali, vključujoč posamezne primere).

Če opazite kakršne koli resne stranske učinke ali druge učinke, ki niso omenjeni v teh navodilih za uporabo, obvestite svojega veterinarja.

7. CILJNE ŽIVALSKÉ VRSTE

Prašiči in piščanci

8. ODMERKI ZA POSAMEZNE ŽIVALSKÉ VRSTE TER POT(I) IN NAČIN UPORABE ZDRAVILA

Za uporabo v vodi za pitje.

Priporočeni odmerki:

Prašiči: 3,33 mg linkomicina in 6,67 mg spektinomicina/kg telesne teže/dan, za čas zdravljenja 7 dni. To znese 15 mg praška na kg telesne teže na dan, za čas zdravljenja 7 dni.

Piščanci: 16,65 mg linkomicina in 33,35 mg spektinomicina/kg telesne teže/dan, za čas zdravljenja 7 dni. To znese 75 mg praška na kg telesne teže na dan, za čas zdravljenja 7 dni.

Z zdravljenjem je treba začeti takoj, ko se pojavijo prvi klinični znaki.

Pri pripravi pitne vode je delež dodanega zdravila za uporabo v veterinarski medicini odvisen od telesne teže živali in dejanske količine popite vode na dan.

Čim natančneje je treba določiti povprečno telesno težo živali v čredi/jati in količino dnevno popite vode, da se zagotovi pravilen odmerek in da se izognemo premajhnemu odmerjanju.

Medicirana pitna voda naj bo edini vir pitne vode za čas trajanja zdravljenja. Medicirano vodo, ki jo živali ne popijejo v 24 urah, je treba odstraniti.

V primeru bolezni, pri kateri pride do izrazitega padca dnevno popite vode je treba uvesti parenteralno zdravljenje.

Naslednje indikacije uporabite kot osnovo za natančen izračun količine zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ga je treba dodati v vodo za pitje.

Prašiči:

Za določitev volumna raztopine (v litrih vode za pitje), ki je potreben za 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini, uporabite naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (L) za 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini} = \frac{10000 \times [\text{dnevno popita voda na žival (L)}]}{\text{povprečna telesna teža enega prašiča (kg)}}$$

Pri prašičih 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini ustreza odmerku za 10000 kg telesne teže na dan.

Običajna količina dnevno popite vode se giblje okrog 0,15 L/kg telesne teže/dan. Spodnja tabela prikazuje volumen vode, ki se uporabi, da se raztopi 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini.

Popita voda	150 g praška = 100 g aktivnosti antibiotika je treba raztopiti v...
0.1 L/kg telesne teže/dan	1000 L vode za pitje
0.15 L/kg telesne teže/dan	1500 L vode za pitje
0.2 L/kg telesne teže/dan	2000 L vode za pitje
0.25 L/kg telesne teže/dan	2500 L vode za pitje

Piščanci:

Za določitev volumna raztopine (v litrih vode za pitje), ki je potreben za 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini, uporabite naslednjo formulo:

$$\text{Volumen (L) za 150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini} = \frac{2000 \times [\text{dnevno popita voda na žival (L)}]}{\text{povprečna telesna teža enega piščanca (kg)}}$$

150 g zdravila za uporabo v veterinarski medicini ustreza odmerku za 2000 kg telesne teže na dan.

9. NASVET O PRAVILNI UPORABI ZDRAVILA

Ta prašek je samo za uporabo v pitni vodi in ga je treba pred uporabo raztopiti.

Medicirana pitna voda naj bo edini vir pitne vode za čas trajanja zdravljenja. Medicirano vodo je treba vsak dan odstraniti in zamenjati z novo raztopino.

Z izboljšanim upravljanjem kmetije in z izboljšanjem navad glede dezinfekcije se je treba izogniti ponavljajoči in podaljšani uporabi zdravila.

Uporaba zdravila mora temeljiti na preskušanju občutljivosti bakterij, ki se jih izolira iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalni (regionalni, nivoju kmetije) epidemiološki informaciji glede občutljivosti ciljnih bakterij.

Uporaba zdravila, ki ni v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila, lahko poveča tveganje za razvoj in selekcijo odpornih bakterij in zmanjša učinkovitost zdravljenja z drugimi protimikrobnimi zdravili iz istega ali sorodnega razreda zaradi možnosti nastanka navzkrižne odpornosti.

Če po 5 dneh ne pride do izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o pravilnosti diagnoze.

10. KARENCA

Prašiči:

Meso in organi: nič dni.

Piščanci:

Meso in organi: 5 dni.

Ni dovoljena uporaba pri pticah, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi, vključno z nadomestnimi kokoškami nesnicami, katerih jajca so namenjena prehrani ljudi.

Živali se med zdravljenjem ne sme zaklati za prehrano ljudi.

11. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte nedosegljivo otrokom.

Ne shranjujte pri temperaturi nad 25 °C.

Shranjujte na suhem mestu.

Medicirano vodo, ki jo živali v 24 urah ne popijejo, je treba odstraniti.

Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti navedenega na plastenki ali vreči.

Rok uporabnosti zdravila se nanaša na zadnji dan v navedenem mesecu.

Rok uporabnosti po razredčenju v skladu z navodili: 24 ur.

12. POSEBN(O)A OPOZORIL(O)A

Posebna opozorila za vsako ciljno živalsko vrsto:

Razširjena odpornost na linkomicin pri *B. Hyodysenteriae* ima lahko za posledico neuspešno klinično zdravljenje.

Dobra klinična praksa temelji na preskušanju občutljivosti bakterij, ki se jih izolira iz živali. Če to ni mogoče, naj zdravljenje temelji na lokalni (regionalni, nivoju kmetije) epidemiološki informaciji glede občutljivosti ciljnih bakterij.

Uporaba zdravila za uporabo v veterinarski medicini, ki ni v skladu z navodili v SmPC-ju lahko poveča tveganje za razvoj in selekcijo odpornih bakterij in zmanjša učinkovitost zdravljenja z makrolidi zaradi možnosti nastanka navzkrižne odpornosti.

Velik del sevov *E. coli* kaže visoke vrednosti MIK (minimalne inhibitorne koncentracije) proti kombinaciji linkomicin - spektinomycin in je lahko klinično odporen, čeprav mejna vrednost ni določena.

Zaradi tehničnih omejitev je občutljivost *L. Intracellularis* težko preskušati *in vitro* in zato so podatki o odpornosti na kombinacijo linkomicin - spektinomycin pri teh živalskih vrstah pomanjkljivi.

Posebni previdnostni ukrepi za uporabo pri živalih:

Oralna uporaba pripravkov, ki vsebujejo linkomicin je indicirana samo pri prašičih in piščancih.

Drugim živalim ne omogočite dostopa do medicirane vode. Linkomicin lahko povzroči resne motnje v delovanju želodca in črevesja pri drugih živalskih vrstah.

Z izboljšanim upravljanjem kmetije in z izboljšanjem navad glede dezinfekcije se je treba izogniti ponavljajoči in podaljšani uporabi zdravila.

Če po 5 dneh ne pride do izboljšanja, je treba ponovno razmisliti o pravilnosti diagnoze.

Bolne živali imajo zmanjšan apetit in spremenjen vzorec pitja in hudo prizadete živali bodo zaradi tega morda potrebovale parenteralno zdravljenje.

Ta prašek je samo za uporabo v pitni vodi in ga je treba pred uporabo raztopiti.

Posebni previdnostni ukrepi, ki jih mora izvajati oseba, ki živalim daje zdravilo

Osebe z znano preobčutljivostjo na linkomicin, spektinomycin ali sojina krmila se morajo izogibati stiku z zdravilom za uporabo v veterinarski medicini. Paziti je treba, da se ne dviguje in vdihuje prahu. Treba se je izogibati stiku s kožo in očmi.

Ob ravnanju in mešanju izdelka je treba nositi osebno zaščitno opremo, ki sestoji iz priporočenih mask za prah (ali dihalno polmasko za enkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN149 ali dihalno masko za večkratno uporabo, ki ustreza evropskemu standardu EN140 s filtrom EN143), rokavic in zaščitnih očal.

Takoj po uporabi si z milom in vodo umijte roke in izpostavljene dele kože.

Če se po stiku z zdravilom pojavi kožni izpuščaj ali trajno draženje oči, takoj poiščite medicinsko pomoč in pokažite navodilo za uporabo ali ovojnino zdravniku.

Uporaba v obdobju brejosti, laktacije ali nesnosti

Prašiči

Varnost zdravila v obdobju brejosti in laktacije ni bila ugotovljena.

Z laboratorijskimi študijami na pse in podganah niso bili dokazani učinki linkomicina ali spektinomocina na razmnoževanje, niti njuni fetotoksični ali teratogeni učinki.

Linkomicin se izloča v mleko.

Uporabite le v skladu z oceno razmerja korist/tveganje odgovornega veterinarja.

Piščanci

Ne uporabite pri pticah v obdobju nesnosti.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Mešanju z drugimi zdravili se je treba praviloma izogibati.

Kombinacija linkozamidov in makrolidov deluje antagonistično zaradi kompetitivne vezave na njihova ciljna mesta. Kombinacija z anestetiki lahko privede do nevromuskularne blokade.

Ne dajajte skupaj s kaolinom ali pektinom, ker lahko vplivata na absorpcijo linkomicina. Če je sočasno dajanje obvezno, upoštevajte med dajanji razmak dveh ur.

Preveliko odmerjanje (simptomi, nujni ukrepi, protistrupi) (če je potrebno)

V primeru prevelikega odmerjanja se pri prašičih lahko opazi spremenjeno konzistenco blata (mehko blato in/ali drisko).

Pri piščancih so ob dajanju nekajkrat večjih odmerkov od priporočenih opazili nenavadno vsebino v cekumu in njegovo povečanje.

V primeru, da do prevelikega odmerjanja pride po nesreči, je treba zdravljenje prekiniti in ponovno začeti zdravljenje s priporočenim odmerkom.

Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili za uporabo v veterinarski medicini.

13. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEPORABLJENEGA ZDRAVILA ALI ODPADNIH SNOVI, ČE OBSTAJAJO

Glede odstranjevanja zdravil, ki jih ne uporabljate več, se posvetujte z veterinarjem. Takšni ukrepi bodo pomagali varovati okolje.

14. DATUM ZADNJE ODOBRITEV NAVODIL ZA UPORABO

Podatke je treba dopolniti v posameznih državah.

15. DRUGE INFORMACIJE

Farmakodinamične lastnosti

Linkomicin je antibiotik iz skupine linkozamidov in je proizvod bakterije *Streptomyces lincolnensis*, ki zavira sintezo breljakovin. Linkomicin se veže na podenoto 50 S bakterijskega ribosoma, v bližino centra peptidil-transferaze in prepreči proces podaljševanja peptidne verige tako, da zavira nastajanje podenote 50 S in vzpodbudja odcepitev ribosomske peptidil-tRNA.

Linkomicin deluje proti grampozitivnim bakterijam (kot je *Brachyspira hyodysenteriae*) in mikoplazmam. Na gramnegativne bakterije kot je *Escherichia coli* deluje šibko ali nič.

Linkozamidi spadajo na splošno med bakteriostatike, njihovo delovanje je odvisno od občutljivosti organizma in koncentracije antibiotika. Linkomicin lahko deluje baktericidno ali bakteriostatično. Odpornost na linkomicin je pogosto določena s faktorji prenosa preko plazmidov (erm geni), ki kodirajo metilazo in tako spremenijo mesto vezave na ribosomih in pogosto privedejo do navzkrižne odpornosti na druga protimikrobna zdravila iz MLSb skupine. Najbolj razširjen mehanizem pri *B. Hyodysenteriae* in mikoplazmah je sprememba mesta vezave zaradi mutacij (kromosomska odpornost). Prav tako je bila opisana tudi odpornost linkomicina, ki je posredovana z izlivnimi črpalkami ali z inaktiviranjem encimov. Pogosto pride do popolne navzkrižne odpornosti med linkomicinom in klindamicinom.

Odpornost na linkomicin se lahko pri *B. hyodysenteriae* razvije hitro in večina preučevanih izolatov kaže *in vitro* zmanjšano občutljivost.

Spektinomycin

Spektinomycin spada med aminociklitole in je proizvod bakterije *Streptomyces spectabilis*, deluje bakteriostatično, deluje proti *Mycoplasma* spp. in proti nekaterim gramnegativnim bakterijam kot je *E. Coli*.

Mehanizem, s katerim spektinomycin ob peroralnem dajanju, kljub slabi absorpciji deluje na patogene mikrobo na sistemski ravni, ni povsem pojasnjen in je lahko deloma odvisen od neposrednih učinkov na črevesno floro ali od učinkov metabolita(ov).

Mutacija kromosoma v enem koraku, ki povzroči visoko stopnjo odpornosti na spektinomycin se razvije pri mnogih črevesnih bakterijah (kot je *E. coli*). Odpornost, ki se prenese preko plazmidov je manj pogosta. Sevi s kromosomsko odpornostjo ne kažejo navzkrižne odpornosti z aminoglikozidi. Kaže, da je porazdelitev minimalnih inhibitornih koncentracij (MIK) pri *E. coli* in *Salmonella* spp. bimodalna, s precejšnjim številom sevov, ki kažejo visoke vrednosti; to bi lahko deloma ustrezalo naravni (intrinzični) odpornosti.

In vitro študije kot tudi klinični podatki o učinkovitosti kažejo, da kombinacija linkomicin-spektinomycin deluje proti *Lawsonia intracellularis*.

Zaradi tehničnih omejitev je občutljivost *Lawsonia intracellularis* težko preskušati *in vitro* in podatki o odpornosti pri teh vrstah so pomanjkljivi.

Farmakokinetični podatki

Linkomicin

Po peroralnem dajanju se linkomicin pri prašičih hitro absorbira. Po enkratnem peroralnem dajanju linkomicinijevega klorida v odmerkih po približno 22, 55 in 100 mg/kg/telesne teže prašičem, so v serumu še 24-36 ur po dajanju izmerili vrednosti linkomicina, ki so bile odvisne od velikosti odmerka. Najvišje vrednosti v serumu so opazili 4 ure po odmerjanju. Podobne rezultate so opazili po dajanju enkratnih odmerkov 4,4 in 11,0 mg/kg/telesne teže prašičem. Vrednosti koncentracij v serumu se je dalo izmeriti 12 do 16 ur, vrh koncentracij pa je bil dosežen po 4 urah. Za določitev biološke razpoložljivosti zdravila so prašičem dali enkratni peroralni odmerek 10 mg/kg telesne teže. Ugotovljena peroralna absorpcija linkomicina je bila med 53 % ± 19 %.

Večkratno odmerjanje z dnevnimi odmerki 22 mg linkomicina/kg telesne teže prašičem 3 dni, je pokazalo da se linkomicin pri živalih ne kopiči; koncentracij antibiotika v serumu ni bilo mogoče izmeriti po 24 urah, po dajanju.

Farmakokinetične študije kažejo, da je linkomicin pri prašičih biološko razpoložljiv po intravenskem, intramuskularnem ali peroralnem dajanju. Povprečna razplovna doba izločanja po vseh poteh dajanja pri prašičih je 2,82 ure.

Pri piščancih, ki so jim "ime zdravila (podatke je treba dopolniti v posameznih državah)" dajali v odmerku 50 mg/kg telesne teže v vodo za pitje sedem dni zaporedoma (v razmerju 1:2, linkomicin:spektinomicin) je bila $C_{\max}$ po prvem dajanju medicirane vode 0,0631 µg/ml. $C_{\max}$ je bila dosežena 4 ure po tem, ko so jim dali na razpolago medicirano vodo.

Spektinomicin

Študije pri različnih živalskih vrstah so pokazale, da se spektinomicin po peroralnem dajanju le delno absorbira v črevesju (manj kot 4-7 %). Spektinomicin se v majhni meri veže na plazemske beljakovine in je slabo topen v maščobah.

Ni nujno, da so v prometu vsa navedena pakiranja.